

Морфометричне оцінювання структурної перебудови міокарда лівого шлуночка при експериментальному цукровому діабеті 1 типу і при введенні амінокислот

М. І. Ісаченко^{ID A,B,C,D}, Ю. М. Колесник^{ID E,F}

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, 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 – оцінити структурну перебудову міокарда лівого шлуночка при експериментальному цукровому діабеті 1 типу та дослідити вплив L-аргініну і N-ацетил-L-цистеїну.

Матеріали і методи. Дослідження здійснили на 47 щурах-самцях лінії Wistar. Цукровий діабет 1 типу моделювали стрептозоточином (45 мг/кг). Починаючи з шостого тижня, тварини отримували L-аргінін або N-ацетил-L-цистеїн (1,5 г/кг). За допомогою ImageJ аналізували площу кардіоміоцитів, ядерно-цитоплазматичний коефіцієнт і щільність клітин на 1 мм² тканини.

Результати. Встановлено, що цукровий діабет 1 типу спричиняє патологічну гіпертрофію кардіоміоцитів (площа +17 %) на фоні зниження їхньої щільності (-26 %) та пригнічення ядерного апарату (ядерно-цитоплазматичний коефіцієнт -10 %). Введення L-аргініну спричиняло зменшення периваскулярної інфільтрації, але разом із тим призводило до подальшого зниження ядерно-цитоплазматичного коефіцієнта (-17 % відносно групи цукрового діабету 1 типу). Натомість N-ацетил-L-цистеїн сприяв відновленню площі ядер (+34 % щодо групи з експериментальним цукровим діабетом 1 типу) та стабілізації клітинної щільності до рівня контролю.

Висновки. Експериментальний цукровий діабет 1 типу призводить до гіпертрофії, яку слід визначити як патологічну, зі значною втратою клітинної маси і порушенням морфометричних характеристик ядер і зниженням ядерно-цитоплазматичного коефіцієнта. Використання L-аргініну асоційоване зі зменшенням вираженості периваскулярної запальної інфільтрації, але не запобігало фрагментації м'язових волокон і клітинній гетерогенності, спричиняло зниження ядерно-цитоплазматичного коефіцієнта. N-ацетил-L-цистеїн сприяв зменшенню проявів патологічної гіпертрофії та нормалізації ядерного апарату.

Ключові слова:

цукровий діабет 1 типу, ремоделювання, міокард, лівий шлуночок, морфометрія, L-аргінін, N-ацетил-L-цистеїн, щури.

Запорізький медичний журнал. 2026. Т. 28, № 3(156). С. 189-193

Morphometric assessment of structural remodeling of the left ventricular myocardium in experimental type 1 diabetes mellitus and with amino acids supplementation

M. I. Isachenko, Yu. M. Kolesnyk

Aim. To evaluate left ventricular myocardial structural remodeling in experimental type 1 diabetes mellitus (T1DM) and to assess the effects of L-arginine and N-acetyl-L-cysteine.

Materials and methods. The study involved 47 male Wistar rats. Type 1 diabetes mellitus was induced by streptozotocin (45 mg/kg). From week 6, rats received L-arginine or N-acetyl-L-cysteine (1.5 g/kg). ImageJ software was used to analyze cardiomyocyte area, nucleo-cytoplasmic ratio, and cell density.

Results. T1DM was found to cause pathological cardiomyocyte hypertrophy (area +17 %) alongside decreased cell density (-26 %) and suppression of the nuclear apparatus (nucleo-cytoplasmic ratio -10 %). L-arginine administration reduced perivascular infiltration but further decreased the nucleo-cytoplasmic ratio (-17 % compared to type 1 diabetes mellitus). N-acetyl-L-cysteine promoted nuclear area recovery (+34 % compared to type 1 diabetes mellitus) and stabilized cell density to control levels.

Conclusions. Experimental type 1 diabetes mellitus leads to pathological left ventricular hypertrophy with significant cardiomyocyte loss and disturbance of morphometric characteristics of nuclei with a decrease in nucleo-cytoplasmic ratio. The use of L-arginine attenuates the severity of perivascular inflammatory infiltration and reduces the nucleo-cytoplasmic ratio but does not eliminate muscle fiber fragmentation and cellular heterogeneity. N-acetyl-L-cysteine reverses pathological hypertrophic changes and restores nuclear apparatus.

Keywords:

type 1 diabetes mellitus, remodeling, myocardium, left ventricle, morphometry, L-arginine, N-acetyl-L-cysteine, rats.

Zaporozhye Medical Journal. 2026;28(3):189-193

Цукровий діабет 1 типу (ЦД1) формує тяжке ураження міокарда серця, особливо його лівого шлуночка. В патогенезі цієї кардіоміопатії важливу роль відіграють порушення газострансітерних систем, особливо оксиду азоту та сульфідів водню, що впливають на регуляцію судинного тону, енергетичного метаболізму й антиоксидатного захисту кардіоміоцитів (КМЦ) [1]. За даними фахової літератури, одним із ключових патогенетичних маркерів структурної перебудови міокарда при ЦД1 є саме гіпертрофія, що характеризує перехід від компенсаторної адаптації до незворотного патологічного ремоделювання [2]. Встановлено, що її вираженість прямо залежить від названих механізмів.

Морфометричний аналіз гістоархітектури міокарда дає змогу оцінити потенційний вплив амінокислот – донаторів газотрансітерних систем на ремоделювання міокарда в умовах експериментально сформованої патології. Тому доцільно вивчати L-аргінін і N-ацетил-L-цистеїн як попередники синтезу газових молекул, що потенційно можуть вплинути на гіпертрофію [3,4].

Мета роботи

Оцінити структурну перебудову міокарда лівого шлуночка при експериментальному цукровому діабеті 1 типу та дослідити вплив L-аргініну і N-ацетил-L-цистеїну.

Матеріали і методи дослідження

Усі дослідження здійснили на базі Навчально-наукового медико-лабораторного центру з віварієм Запорізького державного медико-фармацевтичного університету (свідоцтво про технічну компетентність МОЗ України № 181/23 від 21.12.2023, діє до 20.12.2028 року). Під час дослідження враховано національні та Європейські норми поводження з тваринами, яких використовують для наукових цілей. Матеріали, наведені у статті, розглянуто на засіданні Комісії з питань біоетики при Запорізькому державному медико-фармацевтичному університеті, порушень не виявлено (протокол від 12.05.2026 року № 7).

ЦД1 змодельовано на 47 щурах-самцях лінії Wistar віком 18–20 місяців. Тварин поділили на дві експериментальні групи: контролю (n = 7) та ЦД1 (n = 40). Індукцію ЦД1 здійснювали введенням стрептозотину (45 мг/кг внутрішньоочеревинно, Sigma Aldrich) у цитратному буфері. Контрольним щурам вводили лише буфер. Через 2 тижні відбирали тварин із глікемією >15 ммоль/л. Починаючи з шостого тижня експерименту, щурів із ЦД1 ділили на 3 підгрупи: без введення амінокислот (ЦД1-1, n = 7), з введенням L-аргініну (ЦД1-2, n = 7) та N-ацетил-L-цистеїну (ЦД1-3, n = 7). Обидві речовини додавали до питної води у дозі 1,5 г/кг/добу зі щоденною заміною розчину. Через 2 тижні корекції (загальна тривалість моделювання – 8 тижнів) виконували евтаназію шляхом декапітації під тіопенталом натрію (120 мг/кг). Детальніше дизайн дослідження наведено в попередній роботі [5].

Фрагменти тканини міокарда лівого шлуночка фіксували у розчині Буена, зневоднювали в градуваному етанолі, заливали в парапласт і робили зрізи завтовшки 5 мкм за допомогою роторного мікротома. Гістологічні

зрізи забарвлювали гематоксиліном Карацці та еозином (H & E), згідно зі стандартними протоколами.

Морфометричний аналіз здійснили за допомогою цифрових мікрофотографій, які отримали за допомогою світлового мікроскопа PrimoStar (Carl Zeiss, Німеччина), що обладнаний цифровою камерою AxioCam 105 color (Carl Zeiss, Німеччина). Зображення зрізів міокарда отримано на об'єктиві $\times 40$, з випадково обраних полів поперечного зрізу міокарда лівого шлуночка (клітини округлої або багатокутної форми з центральним ядром). Поля, що містили артефакти, великі судини, значні зони фіброзу, виключено з дослідження. Для кожної тварини проаналізовано по 20 полів із наступним усередненням показників. Зображення аналізували в ImageJ ручним методом із виділенням кардіоміоцитів і ядер інструментом «Polygon Selection». Критерії включення клітин: $\text{circ} \geq 0,65-0,70$; $\text{round} \geq 0,7$; $\text{AR} \leq 1,5$; $\text{Solidity} \geq 0,9$, ядро центральне з чітко окресленою ядерною мембраною і рівномірно забарвлене. Аналізували показники «Area, Minferet». Далі в режимі плагіна «Color Deconvolution» [6] із вибором вектора «H & E» вимірювали загальну площу ядер і цитоплазми кардіоміоцитів у кадрі, обчислювали кількість ядер. Після цього обраховували ядерно-цитоплазматичний коефіцієнт (ЯЦК) як співвідношення загальної площі ядер в кадрі до площі цитоплазми кардіоміоцитів у кадрі та щільність клітин на 1 мм^2 тканини: $\text{щільність} = (\text{кількість ядер у кадрі} / 58452,6146) \times 1000000$, де 58452,6146 – площа кадру.

Статистично результати опрацювали за допомогою однофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA) у програмі Statistica (ліцензія № JPZ8041382130ARCN10-J). Усі безперервні змінні перевірено на нормальність розподіл за допомогою W-тесту Шапіро-Вілкі і в статті наведено як середнє \pm середнє значення стандартної помилки ($M \pm m$). Двостороннє значення $p < 0,05$ визначено як статистично вірогідне для всіх тестів.

Результати

Дослідження зразків міокарда щурів контрольної групи, забарвлених H & E, дало змогу виявити комплексні патологічні зміни, що характерні для спричиненого віком старіння серця щурів. Виявлено фібротичні та склеротичні зміни судинно-периваскулярного комплексу, що зумовлюють зменшення проникної здатності гісто-гематичного бар'єра та погіршення трофіки міокарда. Помірні набрякові та фібротичні зміни визначено й у прошарках сполучної тканини інтерстицію, який часто поєднувався з гіпертрофічними змінами кардіоміоцитів зі збільшеними гіперхромними ядрами, неоднорідно забарвленою цитоплазмою та явищами помірної гідропічної дистрофії (рис. 1А, В, табл. 1).

Морфологічна картина міокарда у щурів із підгрупи ЦД1-1 (без амінокислот) свідчила про глибоку структурну дезорганізацію тканини. Ремоделювання судин характеризувалося більш вираженим потовщенням стінки і периваскулярними склеротичними змінами, асоційоване з більш значущими деструктивно-приспосувальними та реактивними запальними змінами міокарда. В просвіті окремих артерій виявлено регіональний стаз крові, або передтромботичний процес.

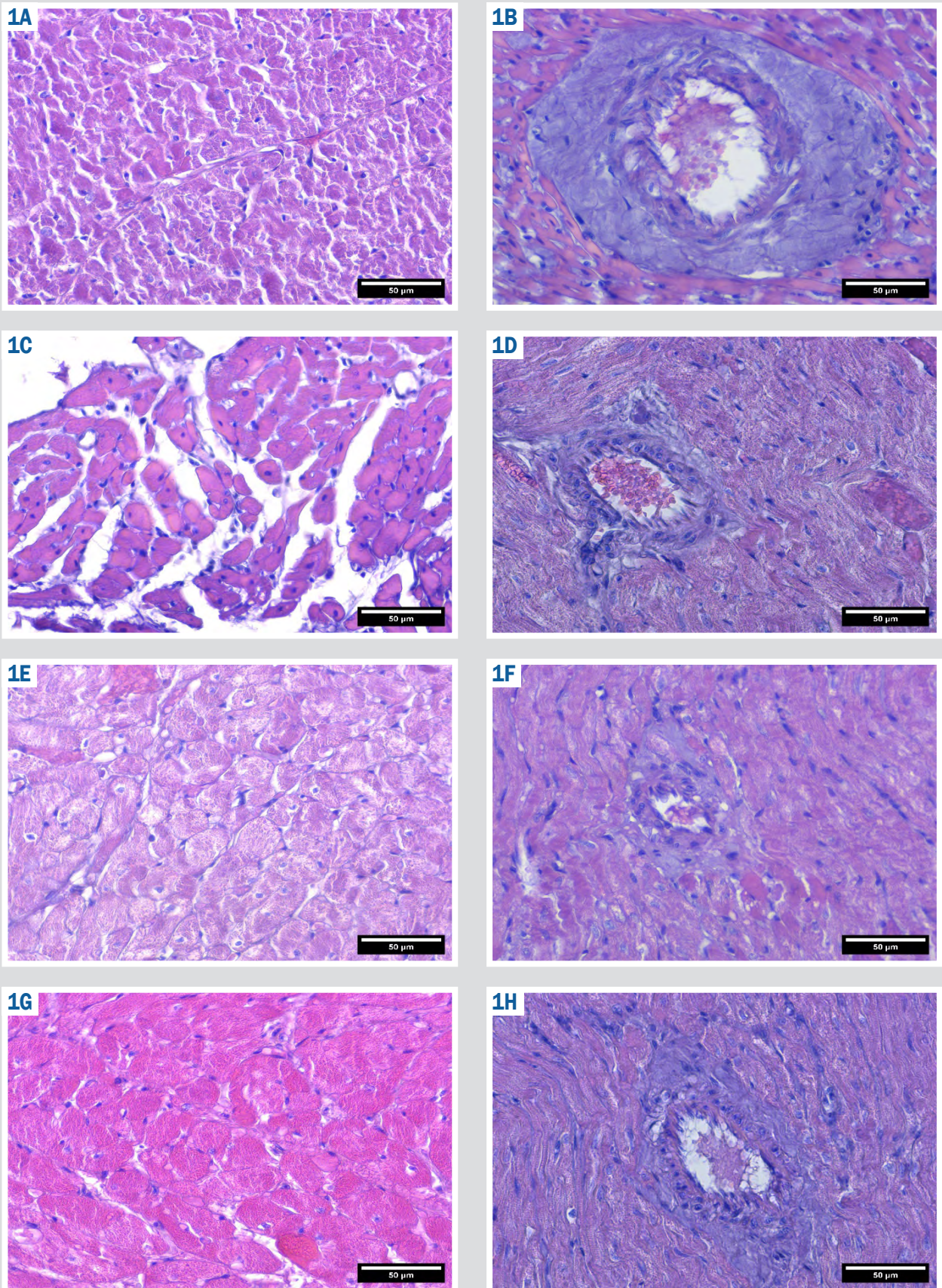


Рис. 1. Результати гістологічного дослідження міокарда щурів з експериментальних груп, Н & Е, зб. $\times 400$. **А, В:** контроль; **С, D:** ЦД1-1 без корекції; **Е, F:** ЦД1-2 з L-аргініном; **Г, H:** ЦД1-3 з N-ацетил-L-цистеїном.

Таблиця 1. Морфометричні параметри міокарда щурів експериментальних груп, М ± m

Показник, одиниці вимірювання	Контроль, n = 7	ЦД1-1, n = 7	ЦД1-2, n = 7	ЦД1-3, n = 7
Середня площа цитоплазми КМЦ, μm^2	267,8 ± 7,9	314,4 ± 12,3*	318,0 ± 18,5*	301,8 ± 10,8*
Minferet, μm	14,0 ± 0,5	16,1 ± 0,2*	17,0 ± 0,7*	15,5 ± 0,5*
Середня площа ядра, μm^2	15,3 ± 0,2	13,3 ± 0,4*	12,3 ± 0,3**	17,9 ± 0,2**§
Загальна площа ядер у кадрі, μm^2	925,4 ± 13,3	594,3 ± 17,0*	534,1 ± 11,0**	845,0 ± 11,3**§
Загальна площа КМЦ у кадрі, μm^2	41761 ± 305	29876 ± 160*	31736 ± 286**	41815 ± 455**§
ЯЦК	0,0226 ± 0,0005	0,0204 ± 0,0006*	0,0169 ± 0,0001**	0,0204 ± 0,0003**§
Щільність клітин на 1 mm^2 тканини	1034 ± 6	763 ± 4	744 ± 8	810 ± 4

*: статистично значущі відмінності порівняно з контролем, $p < 0,05$; #: статистично значущі відмінності підгруп корекції порівняно з підгрупою ЦД1-1 (без корекції), $p < 0,05$; §: статистично значущі відмінності підгрупи ЦД1-3 із N-ацетил-L-цистеїном порівняно з ЦД1-2 і L-аргініном, $p < 0,05$.

Отже, для щурів із підгрупи ЦД1-1 характерне поєднання артерioskлеротичних і гемокоагуляційних механізмів порушення гемоциркуляції. Визначено гіпертрофію окремих КМЦ із дифузною гіперезинофілією цитоплазми, що кількісно виявляли за збільшенням середньої площі клітин КМЦ і Minferet порівняно з контролем на 17 % і 15 % відповідно. Виявляли ділянки зі значним замісним фіброзом (більш вираженим, ніж у контролі) строми, ознаками вакуольної дистрофії (клітини з оптично прозорими вакуолями в цитоплазмі) та атрофії КМЦ. Це призводило до зниження площі цитоплазми КМЦ у кадрі на 28 % і щільності на 26 % порівняно з контрольними показниками. Виявлено також осередки хронічної запальної інфільтрації міокардіальної строми, зокрема макрофагально-гістіоцитарні скупчення. Усі ці структурні зміни призводять до пригнічення ядерного апарату клітин, що виявляють за зменшенням площі ядер (-13 %), загальної площі ядер в кадрі (-36 %) та знижують ЯЦК (-10 %) порівняно з контрольними значеннями (рис. 1С, D, табл. 1).

Введення L-аргініну щурам із підгрупи ЦД1-2 призвело до стабілізації гістоархітекtonіки міокарда, а саме асоційоване з менш вираженим запальним компонентом порівняно з підгрупою ЦД1-1. Попри це, м'язові волокна залишалися фрагментованими та розділеними прошарками сполучної тканини. КМЦ зберігали ознаки гетерогенності, виявлено значно гіпертрофовані, атрофовані елементи та вакуольну дистрофію. Показники площі КМЦ та Minferet достовірно не відрізнялися від підгрупи ЦД1-1, але середня площа цитоплазми КМЦ у кадрі збільшилася на 6 %. Наголосимо на зменшенні ЯЦК на 17 % порівняно з підгрупою ЦД1-1 внаслідок зменшення середньої площі ядер і загальної площі ядер у кадрі. Стінки судин залишалися потовщеними, проте навколосудинна запальна реакція суттєво зменшувалась, а прилеглі волокна були більш структурно цілісні (рис. 1E, F, табл. 1).

Введення N-ацетил-L-цистеїну щурам із підгрупи ЦД1-3 сприяло збереженню архітекtonіки основної маси паренхіми, потовщенню судинних стінок та активній периваскулярній клітинній реакції. Велика площа ядер КМЦ та їхнє інтенсивне забарвлення корелювало з морфометричними даними щодо гіпертрофії ядерного апарату і порівняно з підгрупою ЦД1-1 (середня площа ядер – 34 %, площа ядер у кадрі – 42 %), і контролем (середня площа ядер – 17 %). Хоча виявляли окремі ділянки деструкції КМЦ, загальна площа КМЦ у кадрі більша за показник підгрупи ЦД1-1 на 40 %, відповідавала рівню контролю. Втім, показники середньої площі КМЦ

і Minferet не мали статистично значущих відмінностей щодо підгрупи ЦД1-1. Такі зміни структури міокарда лівого шлуночка призвели до збільшення щільності клітин порівняно з підгрупою ЦД1-1, але без статистично значущих змін показника ЯЦК.

Обговорення

У результаті дослідження зафіксовано розвиток комплексного патологічного ремоделювання у щурів із ЦД1, що включає поєднання гіпертрофічних, дегенеративних та інтерстиціальних змін міокарда. За даними наукової літератури, гіпертрофію міокарда лівого шлуночка слід визначати як компенсаторну реакцію на метаболічний стрес і енергетичний дефіцит, що виникає для підтримки скоротливої функції серця. Зокрема це пов'язано з дисрегуляцією AMPK- (AMP activated protein kinase), mTOR- (mechanistic Target of Rapamycin) та NF- κ B- (Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) залежних сигнальних механізмів [7].

Інсулінова недостатність і гіперглікемія призводять до зсуву метаболічного вектора КМЦ у бік підвищення використання вільних жирних кислот, що значно підвищує утворення активних форм кисню, мітохондріальну дисфункцію та зниження ефективності синтезу АТФ [8]. Ці зміни реалізуються внаслідок пригнічення AMPK-сигналіну, що супроводжується зниженням гальмівного впливу на mTORC1, який стимулює розвиток метаболічно неефективної гіпертрофії з порушенням аутофагії та накопичення пошкоджених органел, зокрема мітохондрій [9, 10].

Встановлено зменшення щільності КМЦ, що свідчить про втрату клітинної маси, яка прогресує, імовірно, внаслідок апоптозу і некрозу КМЦ через глюкзотоксичність, оксидативний стрес і порушення кальцієвого гомеостазу. За даними H. Wang et al., основним апоптотичним шляхом при ЦД1 є Bax/Bcl-2 дисбаланс із вивільненням цитохрому С [10]. Додатковим фактором, що обтяжує процес, є замісний фіброз, який розвивається через NF- κ B- і TGF- β -сигналінг. Це збільшує жорсткість міокарда, збільшуючи частку неклітинного компонента строми [2].

Особливо важливим є зменшення площі ядер КМЦ, яке спричинило дисоціацію між розмірами та нуклеарним апаратом, що виявляли за зменшенням ЯЦК. Це слід визначати як маркер саме «патологічності» сформованого ремоделювання у щурів із ЦД1, оскільки за умов фізіологічної гіпертрофії обов'язковим є пропорційне збільшення площі КМЦ і ядерного апарату,

що забезпечує нормальну транскрипційну активність. Ба більше, імовірно, у щурів з ЦД1 відбувається редукція ядер, пригнічення експресивної активності та біосинтезу білків, тобто виявляють ознаки виснаження адаптаційного потенціалу КМЦ. За даними A. Rezaee et al., це реалізується через активацію NF- κ -залежного сигнального шляху, що стимулює експресію прозапальних цитокінів, індукцію iNOS і додавання нітрозативного стресу. Це спричиняє нітрацію білків, фрагментацію ДНК та інгібування репаративних процесів [11].

Введення L-аргініну мало обмежену кардіопротективну ефективність. З одного боку, імовірно, надлишок субстрату для «роз'єднаної» на фоні ЦД1 eNOS і вираженої iNOS спричинив утворення пероксинітриту замість оксиду азоту. Це посилило нітрозативне пошкодження білків, ліпідів і ДНК КМЦ, що виявили за прогресивним зменшенням площі ядер та ЯЦК. З іншого боку, структурне ремоделювання міокарда супроводжувалося збільшенням площі КМЦ у кадрі; хоча на середню площу КМЦ і Minferet це не вплинуло, то, ймовірно, покращення асоційоване зі зменшенням фіброзу [3].

N-ацетил-L-цистеїн характеризувався вираженим кардіопротективним ефектом. За даними S. P. Levick et al., його дія пов'язана з відновленням редокс-стану клітини (рівня внутрішньоклітинного глутатіону та зниженням активних форм кисню), відновлює АМПК-сигналінг. Відновлення площі ядер КМЦ у цій підгрупі може свідчити про нормалізацію транскрипційної активності та активації репаративних процесів, а підвищення щільності клітин може бути наслідком зменшення апоптозу й уповільнення фібротичного ремоделювання [4].

Висновки

1. Експериментальний цукровий діабет 1 типу призводить до гіпертрофії, яку слід визначати як патологічну з масивною втратою клітинної маси і порушенням морфометричних характеристик ядер, зниженням ядерно-цитоплазматичного коефіцієнта.

2. Використання L-аргініну зменшує вираженість периваскулярної запальної інфільтрації, проте не усуває фрагментації м'язових волокон і клітинної гетерогенності, знижує ядерно-цитоплазматичний коефіцієнт.

3. N-ацетил-L-цистеїн зменшує прояви патологічної гіпертрофії та сприяє нормалізації ядерного апарату.

Фінансування

Дослідження профінансовано Національним фондом досліджень України в рамках проекту «Конкурс грантів Президента України на підтримку наукових досліджень та розробок молодих вчених – докторів філософії / кандидатів наук», № 2025.05/0004 «Корекція структурної та функціональної перебудови міокарда при діабетичній кардіоміопатії шляхом прецизійної цілеспрямованої модуляції порушень газотрансмітерної системи NO», договір № 281.05/0004 від 01.04.2026 року.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 12.03.2026

Після доопрацювання / Revised: 29.04.2026

Схвалено до друку / Accepted: 08.05.2026

Відомості про авторів:

Ісаченко М. І., PhD, доцент каф. патологічної фізіології з курсом нормальної фізіології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-3026-1012

Колесник Ю. М., д-р мед. наук, професор каф. патологічної фізіології з курсом нормальної фізіології, ректор Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, Україна; заслужений діяч науки і техніки України.

ORCID ID: 0000-0002-1556-5085

Information about the authors:

Isachenko M. I., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pathological Physiology with the Course of Normal Physiology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Kolesnyk Yu. M., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Pathological Physiology with the Course of Normal Physiology, Rector of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine; Honorary Scientist and Engineering Figure of Ukraine.



Марія Ісаченко (Mariia Isachenko)

fedotova@zsmu.pp.ua

References

- Lorenzo-Almorós A, Cepeda-Rodrigo JM, Lorenzo Ó. Diabetic cardiomyopathy. *Revista clinica espanola*. 2022;222(2):100-11. doi: [10.1016/j.rceng.2019.10.012](https://doi.org/10.1016/j.rceng.2019.10.012)
- Han X, Zheng R, Zhang J, Liu Y, Li Z, Liu G, et al. Cardiomyocyte OTUD1 drives diabetic cardiomyopathy via directly deubiquitinating AMPK α 2 and inducing mitochondrial dysfunction. *Nat Commun*. 2025;16(1):6668. doi: [10.1038/s41467-025-61901-z](https://doi.org/10.1038/s41467-025-61901-z)
- Thakur MR, Tupe RS. L-Arginine: A multifaceted regulator of diabetic cardiomyopathy. *Biochem Biophys Res Commun*. 2025;761:151720. doi: [10.1016/j.bbrc.2025.151720](https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2025.151720)
- Levick SP, Widiapradja A. The Diabetic Cardiac Fibroblast: Mechanisms Underlying Phenotype and Function. *Int J Mol Sci*. 2020;21(3):970. doi: [10.3390/ijms21030970](https://doi.org/10.3390/ijms21030970)
- Kolesnyk YM, Isachenko MI. [Analysis of the body composition of rats with experimental diabetes mellitus type 1 and its correction]. *Modern Medical Technology*. 2024;16(4):247-54. Ukrainian. doi: [10.14739/mmt.2024.4.311425](https://doi.org/10.14739/mmt.2024.4.311425)
- Ruifrok AC, Johnston DA. Quantification of histochemical staining by color deconvolution. *Anal Quant Cytol Histol*. 2001;23(4):291-9.
- Rudokas MW, McKay M, Toksoy Z, Eisen JN, Bögner M, Young LH, et al. Mitochondrial network remodeling of the diabetic heart: implications to ischemia related cardiac dysfunction. *Cardiovasc Diabetol*. 2024;23(1):261. doi: [10.1186/s12933-024-02357-1](https://doi.org/10.1186/s12933-024-02357-1)
- Tan H, Yue T, Chen Z, Wu W, Xu S, Weng J. Targeting FGF21 in cardiovascular and metabolic diseases: from mechanism to medicine. *Int J Biol Sci*. 2023;19(1):66-88. doi: [10.7150/ijbs.73936](https://doi.org/10.7150/ijbs.73936)
- Wei J, Zhao Y, Liang H, Du W, Wang L. Preliminary evidence for the presence of multiple forms of cell death in diabetes cardiomyopathy. *Acta Pharm Sin B*. 2022;12(1):1-17. doi: [10.1016/j.apsb.2021.08.026](https://doi.org/10.1016/j.apsb.2021.08.026)
- Wang H, Wang L, Hu F, Wang P, Xie Y, Li F, et al. Neuregulin-4 attenuates diabetic cardiomyopathy by regulating autophagy via the AMPK/mTOR signalling pathway. *Cardiovasc Diabetol*. 2022;21(1):205. doi: [10.1186/s12933-022-01643-0](https://doi.org/10.1186/s12933-022-01643-0)
- Rezaee A, Rahmanian P, Nemati A, Sohrabifard F, Karimi F, Elahinia A, et al. NF- κ B axis in diabetic neuropathy, cardiomyopathy and nephropathy: A roadmap from molecular intervention to therapeutic strategies. *Heliyon*. 2024;10(9):e29871. doi: [10.1016/j.heliyon.2024.e29871](https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e29871)

Concept of venous thromboembolism prophylaxis following endovenous thermal procedures for chronic venous disease of the lower limbs

O. Yu. Atamaniuk^{1, A, B, C, D, F}, V. D. Skrypko^{1, E, F}, S. V. Fedorov^{1, E, F}, V. M. Atamaniuk^{1, 2, C, D}

¹Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine, ²Royal Jubilee Hospital, Victoria, British Columbia, Canada

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:

chronic venous disease, thermal treatment methods, radiofrequency ablation, endovenous laser coagulation, venous thromboembolism, EHIT, prophylaxis.

Zaporozhye Medical Journal. 2026;28(3):194-199

Aim. To enhance the safety and efficacy of thermal ablation procedures in patients with chronic venous disease (CVD) of the lower limbs by developing a strategy for venous thromboembolism (VTE) prevention.

Materials and methods. This single-center, prospective, open-label study included 420 consecutive patients with CVD (C2–C6). Participants underwent radiofrequency ablation (RFA, n = 206) or endovenous laser ablation (EVLA, n = 214). At the first stage, VTE risk stratification was conducted using the Caprini scale; at the second stage, the optimal thromboprophylaxis algorithm was selected. Patients were divided into two homogeneous groups. Group 1 (208 patients) received VTE prevention with standard elastic compression only, while Group 2 (212 patients) received prophylaxis based on the proposed algorithm. The incidence of postoperative VTE and bleeding complications was assessed.

Results. According to VTE risk stratification, 23.6 % of patients were classified as low risk, 63.1 % as moderate risk, 9.0 % as high risk, 3.1 % as very high risk, and 1.2 % as the highest risk. Based on the second phase analysis, 12 patients (2.9 %) of Group 1 developed thrombotic complications during the early postoperative period: EHIT class II was diagnosed in 3 cases (0.7 %) after EVLA and in 2 cases (0.5 %) after RFA. Additionally, distal deep vein thrombosis (DVT) was detected in 7 patients (1.7 %) with high VTE risk on postoperative day 7: 3 after EVLA and 4 after RFA. Implementation of the proposed thromboprophylaxis strategy significantly reduced the total incidence of thrombotic complications compared to Group 1 (0.4 % vs. 2.9 %; p = 0.031). In Group 2, only one patient (0.4 %) with moderate VTE risk was diagnosed with distal DVT. Among 39 patients (18.3 %) who received prophylactic acetylsalicylic acid or rivaroxaban, a statistically significant increase in ecchymosis occurrence was observed (p = 0.018).

Conclusions. Implementing a differentiated, risk-oriented thromboprophylaxis strategy significantly (p = 0.031) reduced the incidence of VTE from 2.9 % to 0.4 %, p = 0.031, without increasing the risk of clinically significant bleeding.

Ключові слова:

хронічні захворювання вен, термічні методи лікування, радіочастотна абляція, ендовенозна лазерна коагуляція, венонічний тромбоемболізм, ЕНІТ, профілактика.

Запорізький медичний журнал. 2026. Т. 28, № 3(156). С. 194-199

Концепція профілактики венозного тромбоемболізму після застосування ендовенозних термічних методів лікування хронічних захворювань вен нижніх кінцівок

О. Ю. Атаманюк, В. Д. Скрипко, С. В. Федоров, В. М. Атаманюк

Мета роботи – покращити безпечність та ефективність термічної абляції у пацієнтів з хронічними захворюваннями вен (ХЗВ) нижніх кінцівок шляхом розроблення стратегії профілактики венозного тромбоемболізму (ВТЕ).

Матеріали і методи. Здійснили одноцентрове, відкрите, проспективне дослідження, до якого залучено 420 послідовних пацієнтів із ХЗВ С2–С6. У 206 випадках виконано радіочастотну абляцію (РЧА), у 214 – ендовенозну лазерну коагуляцію (ЕВЛК). На першому етапі здійснили стратифікацію ризику ВТЕ за шкалою Капріні, на другому етапі визначено оптимальний алгоритм тромбпрофілактики. Пацієнтів поділили на дві зіставні групи дослідження. До першої групи залучено 208 пацієнтів, профілактика ВТЕ у яких передбачала тільки застосування еластичних виробів. До другої групи залучено 212 обстежених, у котрих профілактику ВТЕ здійснили відповідно до запропонованого алгоритму. Оцінювали розвиток післяопераційного ВТЕ та частоту кровотеч.

Результати. За ступенем ризику ВТЕ розподіл пацієнтів такий: 23,6 % – низького ризику, 63,1 % – середнього, 9,0 % – високого, 3,1 % – дуже високого, 1,2 % найвищого ризику. За результатами аналізу другого етапу дослідження встановлено, що у 12 (2,9 %) пацієнтів першої групи у ранньому післяопераційному періоді виникли тромботичні ускладнення: у 3 (0,7 %) – після ЕВЛК, у 2 (0,5 %) – після РЧА діагностовано ЕНІТ II класу. Крім того, у 7 (1,7 %) пацієнтів із високим ризиком ВТЕ на сьому добу виявлено дистальний тромбоз глибоких вен: у 3 випадках – після ЕВЛК, у 4 – після РЧА. Застосування запропонованої стратегії тромбпрофілактики асоційоване з вірогідним зниженням загальної частоти тромботичних ускладнень порівняно з першою групою (0,4 % проти 2,9 %; p = 0,031). У другій групі лише в одного пацієнта (0,4 %) із помірним ризиком ВТЕ діагностовано дистальний тромбоз глибоких вен. У 39 (18,3 %) пацієнтів, які з профілактичною метою отримували ацетилсаліцилову кислоту або ривароксабан, визначено вірогідне збільшення частоти розвитку екхімозів (p = 0,018).

Висновки. Запровадження диференційованої, ризик-орієнтованої стратегії тромбпрофілактики сприяло вірогідному (p = 0,031) зниженню частоти ВТЕ з 2,9 % до 0,4 % без підвищення ризику клінічно значущих кровотеч.

Technological advancements in medicine have led to significant changes in the treatment of chronic venous disease (CVD) of the lower limbs. Minimally invasive treatment methods have largely replaced open surgery in many phlebology centers and have become the gold standard in the management of this condition [1,2]. However, despite these advances, minimally invasive phlebological procedures remain associated with the risk of venous thromboembolism (VTE).

According to retrospective studies, the prevalence of symptomatic deep vein thrombosis (DVT) appears relatively low, under 1 %, with pulmonary embolism occurring in approximately 0.063 % of cases [3]. In contrast, prospective observational studies have reported a 5- to 10-fold increase in VTE incidence with DVT rates ranging between 3.5 % and 7.3 %, resulting in significant disability and broader socioeconomic consequences [4]. Thermal ablation presents a unique VTE risk compared with other short-term surgical procedures, showing a VTE incidence comparable to that observed after major joint surgeries. Conversely, comparable day-case procedures such as inguinal hernia repair and laparoscopic cholecystectomy demonstrate substantially lower VTE rates. Even major abdominal surgeries such as colectomy are associated with a lower incidence of VTE compared to thermal ablation procedures [5,6].

The literature highlights substantial uncertainty regarding the utility of risk assessment for guiding thromboprophylaxis in patients undergoing superficial venous interventions [7]. Current protocols applied in phlebology centers are primarily based on individualized risk stratification, adapted or extrapolated from general surgical VTE prevention guidelines [8]. Efforts to mitigate VTE risk have resulted in various clinical approaches in the United Kingdom: 52 % of clinicians routinely administer a single dose of low-molecular-weight heparin, 15 % prescribe extended pharmacological thromboprophylaxis with low-molecular-weight heparin or direct oral anticoagulants, and 33 % do not use any pharmacological thromboprophylaxis entirely [9].

The lack of strong evidence has led to considerable heterogeneity in clinical practice, which often differs across countries. For example, Emily Boyle et al. reported that 73.3 % of Irish vascular surgeons routinely use postoperative chemothromboprophylaxis following CVD surgery [10], whereas Alcides Ribeiro et al. reported anticoagulant use in only 28 % of open and 34 % of endovenous procedures in Brazil [11]. Moreover, both the quantity and methodological quality of studies on antithrombotic prophylaxis following open or minimally invasive CVD interventions remain exceedingly limited.

International guidelines highlight the scarcity of high-quality evidence in this domain. The European Society for Vascular Surgery (ESVS) guidelines provide a class IIa, level B recommendation for considering individualized thromboprophylaxis strategies [1]. In contrast, NICE clinical guidance advises against routine thromboprophylaxis for patients undergoing CVD interventions when their VTE risk is low [12]. Meanwhile, American consensus statements recommend pharmacological thromboprophylaxis for high-risk patients undergoing endovenous ablation, albeit as class 2C recommendations [2].

Beyond the uncertain value of routine thromboprophylaxis, there is no consensus regarding the optimal pharma-

cological approach. Evidence remains limited concerning the most suitable agents, dosages, or duration of thromboprophylaxis when applied.

Aim

To enhance the safety and efficacy of thermal ablation procedures in patients with chronic venous disease of the lower limbs by developing a strategy for venous thromboembolism prevention.

Materials and methods

According to the study design, a single-center, open-label, prospective study was conducted between 2019 and 2024 and enrolled 420 consecutive patients with clinically evident CVD classified as C2–C6 based on the CEAP classification [13].

Inclusion criteria were age over 18 years, pathological reflux in the great or small saphenous veins, and provision of written informed consent to participate in the study. Exclusion criteria encompassed indications for therapeutic anticoagulation (such as atrial fibrillation or thrombophilia), a history of deep or superficial vein thrombosis, congenital vascular malformations, obliterating arterial disease of the lower limbs, severe systemic diseases, known allergy to aspirin or direct oral anticoagulants, pregnancy or lactation, and inability to provide informed consent.

Eligible patients underwent treatment in a day-surgery setting. In 206 cases, radiofrequency ablation (RFA) of the affected venous trunks was performed using the Closure RFG generator and ClosureFast™ Catheter (Medtronic, San Jose, CA, USA) with a 7 cm heating element for the great saphenous vein (GSV) and a 3 cm element for the small saphenous vein (SSV), following the established technique [14]. Endovenous laser ablation was performed in 214 cases using an 80 W, 940 nm Dornier Medilas D MultiBeam system (Dornier MedTech, Germany) and bare-tip fibers. All interventions employed tumescent local anesthesia with concomitant miniphlebectomy.

The mean age of the enrolled patients was 49.8 ± 9.4 years. Females represented the majority of the study population (286 patients, 68.1 %). Mean body mass index (BMI) was 26.9 ± 1.4 kg/m².

In the first phase, VTE risk was stratified using the Caprini score. Each individual risk factor was assigned a defined point value ranging from 1 to 5 based on thrombotic potential, followed by calculation of the patient's total individual risk score. The degree of VTE risk was categorized using the online tool developed by Professor Joseph Caprini [15]. Consistent with the total score, risk levels were classified as follows: low risk – 0–2 points, moderate risk – 3–4 points, high risk – 5–6 points, very high risk – 7–8 points, highest risk – ≥ 9 points.

The second phase aimed to validate an optimized thromboprophylaxis algorithm. For this purpose, patients were randomized into two matched cohorts by CEAP class, age, and treatment modality. Group 1 included 208 patients who received VTE prevention with class II elastic compression garments alone, while Group 2 comprised 212 patients who underwent VTE prophylaxis following the proposed algorithm (Fig. 1).

1

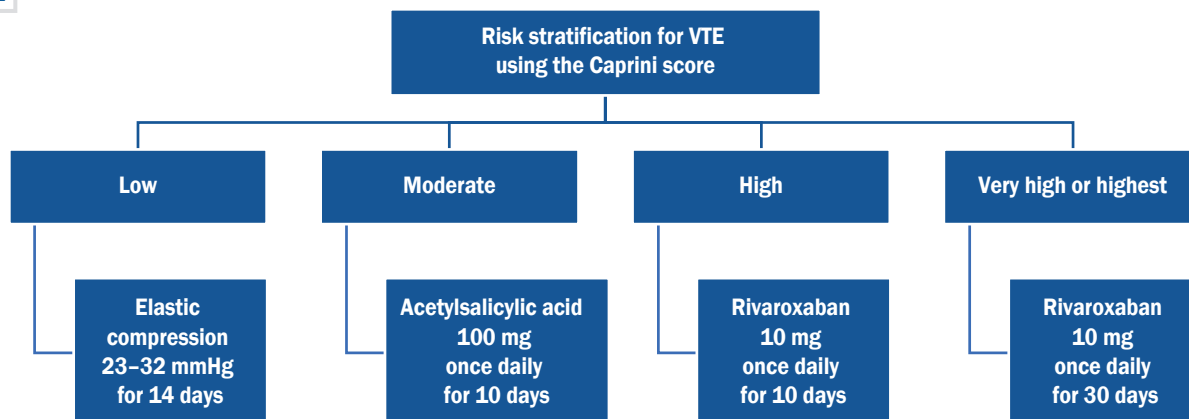


Fig. 1. VTE prevention algorithm in patients after thermal ablation procedures.

Table 1. Baseline clinical characteristics of study participants

Characteristics	n	%	
Clinical class (CEAP)	C2	162	38.6
	C3	170	40.5
	C4a	47	11.2
	C4b	22	5.2
	C5	14	3.3
	C6	5	1.2
Affected limb	Right	216	51.4
	Left	204	48.6
Affected vein	GSV	389	92.6
	SSV	31	7.4

In the postoperative period, sonographic monitoring was conducted using a LogiqE ultrasound system (GE Healthcare, USA) equipped with a 7.5 MHz linear transducer. Assessments were performed within 48 hours and subsequently at 7 days, 1 month, and 1 year post-procedure. Postoperative VTE events were defined as EHIT classes I–IV, DVT, and pulmonary embolism. Procedural safety was evaluated by documenting bleeding complications.

Statistical analyses were conducted using descriptive and comparative methods with the StatPlus software (AnalystSoft, USA, version 2021; license No. 2-2405609903). Quantitative variables were reported as absolute frequencies and percentages. Between-group comparisons of thrombotic and hemorrhagic complication rates employed the Pearson χ^2 test; Fisher's exact test was applied when expected frequencies were <5 . Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results

During the initial phase of the study, patients were stratified into VTE risk categories based on cumulative Caprini scores. The distribution of these risk levels is illustrated in Fig. 2.

The findings demonstrated that the majority of patients, 265 (63.1 %), were classified as having a moderate risk of thrombotic complications. A total of 56 patients (13.4 %)

represented the cohort with the highest overall VTE risk: 38 (9.0 %) were in the high-risk group, 13 (3.1 %) in the very high-risk group, and 5 (1.2 %) in the highest-risk category.

An analysis of contributing risk factors showed that, beyond the primary diagnosis of CVD, the most prevalent additional risk factor was a procedural duration exceeding 45 minutes, which was observed in 272 patients (65.0 %). The duration of the surgical procedure was primarily contingent upon the length of the involved venous trunk (GSV or SSV) and the extent of concurrent miniphlebectomy. Based on our data, the mean ablation length was 357 ± 94 mm for the GSV and 168 ± 42 mm for the SSV, both of which exerted an objective influence on total operative time.

Another significant risk factor identified was lower limb edema, which was diagnosed in 170 patients (40.5 %). Furthermore, 88 participants (20.9 %) presented with more advanced CVD manifestations, including hyperpigmentation, lipodermatosclerosis, and active or healed venous ulcers. Although these clinical markers are not explicitly incorporated into the Caprini scoring system, they may be regarded as additional pathophysiologically relevant VTE risk factors with clinical significance comparable to that of edema.

A total of 165 patients (39.3 %) had a BMI >25 kg/m², which is regarded as an independent VTE risk factor. Notably, a small subgroup of 5 patients (1.2 %) presented with a BMI >40 kg/m², contributing an additional point to their cumulative Caprini score. While this subgroup was small, global trends in obesity prevalence suggest that its impact on VTE risk profiles will likely increase in the future.

Age distribution analysis revealed that 160 patients (38.1 %) were aged 41–60 years, adding 1 point to the Caprini risk assessment. Additionally, 90 patients (21.4 %) in the 60–74 age bracket received 2 points, while 5 patients (1.2 %) aged ≥ 75 years were assigned 3 points, markedly elevating their VTE probability.

Since prior deep or superficial vein thrombosis and known thrombophilia were established as exclusion criteria for this study, family history of thrombotic events among first- to third-degree relatives was evaluated as an additional factor. This was identified in 5 patients (1.2 %), resulting in

a 3-point increase in their cumulative risk score. A history of malignant neoplasms was reported in 6 patients (1.4 %), adding 2 points to their total VTE risk assessment.

Finally, the second-stage analysis demonstrated that 12 patients (2.9 %) from Group 1 developed thrombotic complications during the early postoperative period. Specifically, 3 patients (0.7 %) with moderate VTE risk developed EHIT class II on postoperative day 2 after endovenous laser ablation, and 2 patients (0.5 %) after radiofrequency ablation (Fig. 3).

All of the abovementioned patients received anticoagulant therapy with 10 mg of rivaroxaban once daily, which was associated with a favorable sonographic response confirmed at the 7-day follow-up ultrasound examination. In addition, 7 patients (1.7 %) with a high VTE risk were found to have distal DVT during routine sonographic follow-up on postoperative day 7 (3 cases following endovenous laser ablation and 4 following radiofrequency ablation). The incidence of distal DVT was statistically significantly higher in high-risk VTE patients compared to those in low- and moderate-risk categories ($p = 0.008$, Fisher's exact test). Only one patient presented with symptomatic medial gastrocnemius vein thrombosis, while the remaining cases were asymptomatic and detected solely via ultrasound examination. Therapeutic anticoagulation with rivaroxaban (15 mg twice daily for 21 days, followed by 20 mg once daily up to 45 days) resulted in positive clinical and sonographic outcomes in all patients at the 1-month follow-up.

The implementation of the proposed differentiated risk-based thromboprophylaxis strategy in Group 2 was associated with a significant reduction in the overall incidence of thrombotic complications compared to Group 1 (0.4 % vs. 2.9 %; $p = 0.031$). In Group 2, only one patient (0.4 %) with moderate VTE risk developed distal DVT, which was detected by ultrasound on day 7 and remained clinically silent. No cases of pulmonary embolism were recorded in either study group throughout the entire follow-up period.

No clinically significant bleeding occurred in Group 2. However, 39 (18.3 %) patients who received prophylactic acetylsalicylic acid or rivaroxaban showed a statistically significant increase in the incidence of ecchymosis compared to Group 1 ($p = 0.018$), regardless of the endovenous ablation method employed. Both the frequency and extent of ecchymosis were significantly higher in patients treated with acetylsalicylic acid than in those receiving rivaroxaban ($p = 0.041$). Nevertheless, all cases followed a benign course, required no specific treatment, and resolved spontaneously within one month of surgery.

Discussion

VTE risk stratification constitutes the foundational step in the selection of an optimized thromboprophylaxis algorithm. Current international clinical guidelines recommend VTE risk assessment for patients with superficial venous insufficiency undergoing surgical intervention [1,2].

Nevertheless, there is currently no formally endorsed risk assessment tool or scale specifically tailored for this patient population. The findings of the present study confirm that patients with CVD exhibit a heterogeneous VTE risk profile that cannot be accurately evaluated without systematic stratification using validated scoring systems. Despite

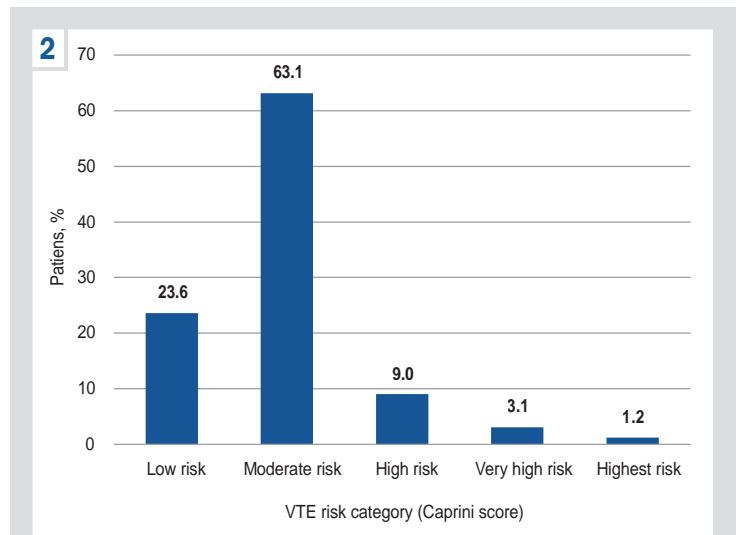


Fig. 2. Distribution of patients by VTE risk levels ($n = 420$) across the study population according to the Caprini score.

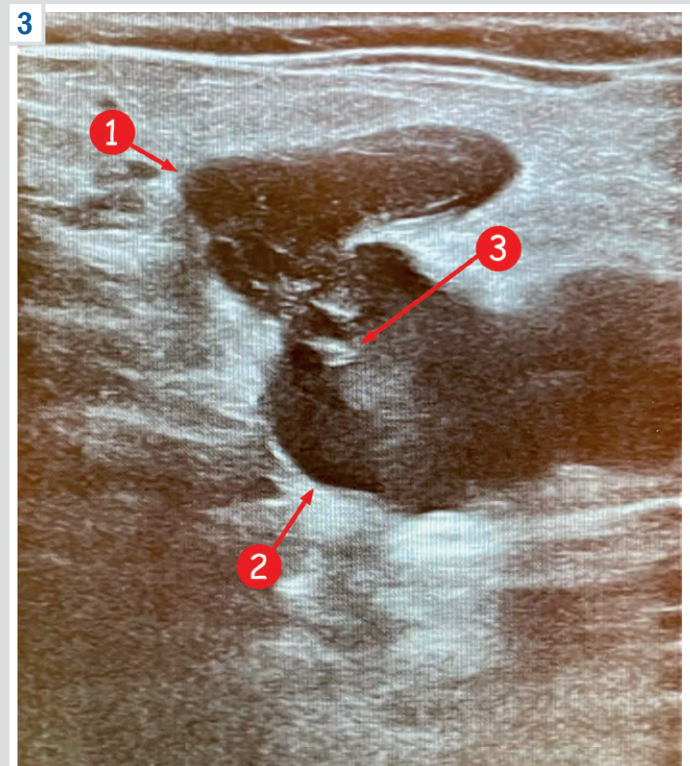


Fig. 3. Sonographic image of EHIT class II in patient K. Diagnosis: C2,3,E₁A₁P₁IGSVa,NSV; Caprini score – 4 points. 1: great saphenous vein; 2: EHIT class II; 3: common femoral vein.

the proven effectiveness of the Caprini risk assessment model in fields such as general surgery, otolaryngology, plastic surgery, and intensive care, its predictive accuracy in patients with CVD remains under-investigated due to disease-specific pathophysiological and clinical features [16].

Contemporary evidence suggests that endovenous thermal techniques are generally associated with a low incidence of clinically significant thrombotic complications; however, EHIT class II–IV is diagnosed in approximately 1.2–1.4 % of patients in the postoperative period even

when standard endovenous ablation protocols are followed. Furthermore, the reported incidence of DVT ranges from 3.5 % to 7.3 %. The incidence of thrombotic events increases particularly in patients with a cumulative burden of predisposing risk factors, ensuring that VTE remains a critical clinical challenge [1,2,4,16].

Within our study cohort, 13.4 % of patients were classified as being at the highest VTE risk. These data align with contemporary evidence suggesting that although endovenous thermal techniques generally carry a low risk of major thrombotic complications, they do not entirely eliminate VTE potential, particularly among high-risk individuals with multiple predispositions [16]. Consequently, VTE management remains a paramount clinical concern. A substantial proportion of detected DVT cases were asymptomatic, being detected exclusively through protocol-based ultrasound follow-up. These findings contrast with the updated American consensus guidelines, which, with a grade 1B recommendation, suggest avoiding routine early postoperative duplex ultrasound examination in asymptomatic patients after endovenous thermal ablation for the detection of ablation-related thrombus extension or DVT [2].

However, our results are consistent with the observations by K. Wolkowski et al., who reported that active postoperative sonographic surveillance leads to improved detection of subclinical EHIT and distal DVT, frequently underreported in registries focusing solely on clinically manifest events [4].

The ESVS clinical practice guidelines emphasize the need to tailor management strategies to individual thrombotic risk and peri-procedural factors in patients with CVD. At the same time, these recommendations acknowledge the absence of a universal thromboprophylaxis protocol following endovenous procedures, thereby highlighting the necessity for further research aimed at optimizing risk-adapted strategies [1]. Currently, no single thromboprophylactic regimen can fully eliminate thrombotic risk. Nevertheless, most published studies confirm that pharmacological thromboprophylaxis substantially reduces the incidence or clinical impact of postoperative VTE. However, consensus is lacking regarding the optimal agents, dosages, and duration of prophylactic treatment [17].

In this context, the results of our study demonstrate that implementing a differentiated, risk-based thromboprophylaxis strategy, guided by individual risk assessment and an evidence-based anticoagulation protocol, significantly decreases the incidence of VTE (0.4 % vs. 2.9 %) compared with the standard approach. These findings are consistent with recent systematic reviews, including that by Moreira et al., showing a similar trend toward a lower incidence of VTE among patients who received anticoagulant therapy after varicose vein surgery [18].

Conclusions

1. Patients presenting with chronic venous disease of the lower limbs demonstrate a heterogeneous VTE risk profile, with 13.4 % of subjects categorized within the highest-risk category.

2. The most prevalent additional VTE risk factors identified were a procedural duration exceeding 45 minutes, lower

limb edema, overweight status, and advanced age. These factors collectively contribute to risk score accumulation, even in patients without a prior history of thrombotic events.

3. Among the cohort receiving exclusively elastic compression for thromboprophylaxis, the incidence of thrombotic complications during the early postoperative period was 2.9 %. The majority of these events occurred in high-risk patients and followed an asymptomatic clinical course.

4. The implementation of a stratified, risk-oriented thromboprophylaxis strategy resulted in a significant reduction in VTE incidence to 0.4 % ($p = 0.031$) without an associated increase in the risk of clinically significant hemorrhagic complications.

5. While pharmacological thromboprophylaxis was associated with a higher frequency of ecchymosis, these events consistently followed a benign, self-limiting course and required no clinical intervention. Rivaroxaban demonstrated a statistically superior local safety profile regarding bleeding compared to acetylsalicylic acid ($p = 0.041$).

6. The data obtained substantiate the feasibility and clinical efficacy of a personalized approach to VTE prevention following endovenous interventions, based on Caprini score-guided risk stratification and the individualized selection of prophylactic regimens.

Perspectives for further research. Future research should focus on conducting multicenter randomized controlled trials to evaluate the effectiveness of the proposed thromboprophylaxis strategy following thermal ablation methods for the treatment of CVD of the lower limbs.

Ethical approval

The study was approved by the Ethics Committee of Ivano-Frankivsk National Medical University, which reviewed the materials provided in the article and found no violations of the ethical standards set forth in applicable regulatory documents, including the Declaration of Helsinki, the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine, and other legal acts (Protocol No. 155/25 dated 03.12.2025). All patients included in the study provided written informed consent.

Funding

This study was conducted as part of the research project of Ivano-Frankivsk National Medical University titled "Strategy of accelerated recovery in the postoperative period of minimally invasive operations on the abdominal cavity, anterior abdominal wall and veins of the lower extremities", state registration No. 0121U109258 (2020–2023).

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

Надійшла до редакції / Received: 04.11.2025

Після доопрацювання / Revised: 25.02.2026

Схвалено до друку / Accepted: 02.03.2026

Information about the authors:

Atamaniuk O. Yu., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Surgery of Postgraduate Education and Urology, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0002-6400-6896

Скрупко V. D., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Surgery of Postgraduate Education and Urology, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0002-1555-2030

Fedorov S. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of Therapy, Family and Emergency Medicine Department of Postgraduate Education, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0002-2202-4279

Atamaniuk V. M., MD, PhD, Patient Care Quality Office, Royal Jubilee Hospital, Victoria, British Columbia, Canada.

ORCID ID: 0000-0003-0229-0374

Відомості про авторів:

Атаманюк О. Ю., канд. мед. наук, доцент каф. хірургії післядипломної освіти та урології, Івано-Франківський національний медичний університет, Україна.

Скрипко В. Д., д-р мед. наук, професор каф. хірургії післядипломної освіти та урології, Івано-Франківський національний медичний університет, Україна.

Федоров С. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. терапії, сімейної і невідкладної медицини, Івано-Франківський національний медичний університет, Україна.

Атаманюк В. М., канд. мед. наук, відділ якості догляду за пацієнтами, Royal Jubilee Hospital, м. Вікторія, провінція Британська Колумбія, Канада.



Oleh Atamaniuk (Олег Атаманюк)
atamaniuk.oleg5@gmail.com

References

- De Maeseneer MG, Kakkos SK, Aherne T, Baekgaard N, Black S, Blomgren L, et al. Editor's Choice – European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2022 Clinical Practice Guidelines on the Management of Chronic Venous Disease of the Lower Limbs. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2022;63(2):184-267. doi: 10.1016/j.ejvs.2021.12.024
- Gloviczki P, Lawrence PF, Wasan SM, Meissner MH, Almeida J, Brown KR, et al. The 2023 Society for Vascular Surgery, American Venous Forum, and American Vein and Lymphatic Society clinical practice guidelines for the management of varicose veins of the lower extremities. Part II: Endorsed by the Society of Interventional Radiology and the Society for Vascular Medicine. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2024;12(1):101670. doi: 10.1016/j.jvsv.2023.08.011
- Dattani N, Shalhoub J, Nandhra S, Lane T, Abu-Own A, Elbastay A, et al. Reducing the risk of venous thromboembolism following superficial endovenous treatment: A UK and Republic of Ireland consensus study. *Phlebology.* 2020 Oct;35(9):706-714. doi: 10.1177/0268355520936420. Epub 2020 Jul 1. Erratum in: *Phlebology.* 2020;35(10):844. doi: 10.1177/0268355520944366
- Wolkowski K, Wolkowski M, Urbanek T. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Thrombotic Risk Stratification in the Varicose Veins Surgery-Prospective Observational Study. *J Clin Med.* 2020;9(12):3970. doi: 10.3390/jcm9123970
- Balachandran R, Jensen KK, Burcharth J, Ekeloef S, Schack AE, Gögenur I. Incidence of Venous Thromboembolism Following Major Emergency Abdominal Surgery. *World J Surg.* 2020;44(3):704-10. doi: 10.1007/s00268-019-05246-x
- Henry ML, Abdul-Sultan A, Walker AJ, West J, Humes DJ. Duration and Magnitude of Postoperative Risk of Venous Thromboembolism after Cholecystectomy: A Population-Based Cohort Study. *Dig Surg.* 2020;37(1):32-8. doi: 10.1159/000496435
- Turner B, Machin M, Jasionowska S, Salim S, Onida S, Shalhoub J, et al. Systematic Review and Meta-analysis of the Additional Benefit of Pharmacological Thromboprophylaxis for Endovenous Varicose Vein Interventions. *Ann Surg.* 2023;278(2):166-71. doi: 10.1097/SLA.0000000000005709
- Samama CM, Afshari A; ESA VTE Guidelines Task Force. European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis. *Eur J Anaesthesiol.* 2018;35(2):73-76. doi: 10.1097/EJA.0000000000000702
- Whittle S, Machin M, Burgess L, Onida S, Carradice D, Davies AH. Thromboprophylaxis strategies in patients undergoing endovenous thermal ablation: a UK survey. *JVSGBI.* 2023;3:26-31. doi: 10.54522/jvsgbi.2023.096
- Boyle E, Reid J, O'Donnell M, Harkin D, Badger S. Thromboprophylaxis for varicose vein procedures – A national survey. *Phlebology.* 2019;34(9):598-603. doi: 10.1177/0268355519828931
- Ribeiro AJ, Mendes-Pinto D, Erzinger FL, Fiorelli R, Fiorelli S, Ribeiro A, Marques MA. Thromboprophylaxis in lower limb varicose vein surgery in Brazil. *J Vasc Bras.* 2022;21:e20210172. doi: 10.1590/1677-5449.202101721
- Venous thromboembolism in over 16s: reducing the risk of hospital-acquired deep vein thrombosis or pulmonary embolism [Internet]. NICE. [cited 2025 Feb 9]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng89/chapter/Recommendations>
- Eklöf B, Rutherford RB, Bergan JJ, Carpentier PH, Gloviczki P, Kistner RL, et al. Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: consensus statement. *J Vasc Surg.* 2004;40(6):1248-52. doi: 10.1016/j.jvs.2004.09.027
- Atamaniuk OY, Skrypko VD, Atamaniuk VM. Radiofrequency ablation as a method of choice for the treatment of lower extremity varicose veins disease. *Modern Medical Technology.* 2023;(2):27-33. doi: 10.34287/mmt.2(57).2023.5
- How to assess DVT risk [Internet]. Caprini Rsk Score – Venous Resource Center. 2025 [cited 2026 Feb 4]. Available from: <https://capriniriskscore.org/>
- Grill MH, Caffaro RA, Grill TA, Júnior VC, Kikuchi R, Ribeiro CM, et al. A Prospective Study Evaluating Patterns of Responses to the Caprini Score to Prevent Venous Thromboembolism After Interventional Treatment for Varicose Veins. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2022;28:10760296221112081. doi: 10.1177/10760296221112081
- Toth S, Flohr TR, Schubart J, Knehans A, Castello MC, Aziz F. A meta-analysis and systematic review of venous thromboembolism prophylaxis in patients undergoing vascular surgery procedures. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2020;8(5):869-881.e2. doi: 10.1016/j.jvsv.2020.03.017
- Moreira H, Sousa J, Mansilha A. Chemothromboprophylaxis in varicose vein surgery: a systematic review. *Int Angiol.* 2022;41(4):346-55. doi: 10.23736/S0392-9590.22.04908-2

Епідеміологічні аспекти нефректомії в Україні протягом 2018–2023 років

С. О. Возіанов^{1,A,E}, О. В. Шуляк^{1,F,E}, В. Є. Дріянська^{1,C,D}, В. М. Григоренко^{1,B,C}, О. С. Возіанов^{1,B},
Г. Є. Кононова^{1,B}, Ю. О. Мицик^{2,C}, Л. М. Старцева^{1,B}

¹Державна установа «Інститут урології імені академіка О. Ф. Возіанова Національної академії медичних наук України», м. Київ,

²Державне некомерційне товариство «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького», 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:

нефректомії, епідеміологічні показники, регіональні особливості.

Запорізький медичний журнал. 2026. Т. 28, № 3(156). С. 200-210

Мета роботи – визначити показники виконаних нефректомії як складової операцій на нирках і сечоводах в Україні, регіональні й обласні особливості за період з 2018 до 2023 року.

Матеріали і методи. Дані отримано з аналітичних збірників епідеміологічних показників стаціонарної медичної допомоги. Отримані дані вивчали по Україні загалом, а також по кожному з п'яти регіонів (Західний, Центральний, Північно-Східний, Південно-Східний, Південний) та за областями, що входять до їх складу, у м. Києві. Для статистичного опрацювання даних використано пакети програм SPSS for Windows, версія 11 та MedStat; застосували критерій хі-квадрат, порівняли частки для двох груп з використанням кутового перетворення Фішера (з поправкою Єйтса). Як достовірні визначено відмінності на рівні $p < 0,05$.

Результати. В Україні протягом 6 років визначають поступове збільшення кількості операцій на нирках і сечоводах, найбільш суттєво – в 2022–2023 роках. Водночас зменшується кількість нефректомії, особливо в 2020–2022 роках (на 19 %) із наступним збільшенням у 2023 році. Змінюється спектр залежно від причин: встановлено зниження відсотка від загальної кількості втручань з приводу гідронефрозу та каменів нирок ($p < 0,05$) у 2021–2023 роках, зляксісних новоутворень нирки – в 2021 році ($p < 0,001$) на фоні незмінного рівня в останні 5 років; збільшувалися частки доброякісних новоутворень нирки й інфекцій сечовивідних шляхів (пієлонефрит / пієлонефроз) як причин операції з 2019 року ($p < 0,05$); відсоток хворих обох груп у 2022–2023 роках достовірно більший, ніж у 2018 році. У пацієнтів із сечокам'яною хворобою загальна кількість нефректомії поступово знижувалась у період з 2018 до 2023 року на 25 %; у цей самий період на 200 % збільшилася абсолютна кількість нефректомії у країні, виконаних у хворих на пієлонефрит / пієлонефроз.

Висновки. Аналіз показників щодо виконаних нефректомії дав змогу встановити динаміку за 2018–2023 роки загалом по країні. Встановлено регіональні особливості окремих із них за роками, що можна пояснити впливом пандемії COVID-19 (достовірні зміни у 2020–2021 роках) та воєнними діями з 2022 року, асоційовані зі збільшенням відсотка виконаних нефректомії у Центральному, Західному та Північно-Східному регіонах і зниженням у південних областях та м. Києві ($p < 0,001$).

Keywords:

nephrectomy, epidemiological indicators, regional characteristics.

Zaporozhye Medical Journal. 2026;28(3):200-210

Epidemiological characteristics of nephrectomies in Ukraine during 2018–2023

S. O. Vozianov, O. V. Shulyak, V. Ye. Driianska, V. M. Grygorenko, O. S. Vozianov,
G. Ye. Kononova, Yu. O. Mytsyk, L. M. Startseva

The aim of this study was to analyze temporal trends and regional distribution of nephrectomies within the spectrum of kidney and ureter surgery in Ukraine, including macro-regional and oblast-level characteristics in 2018–2023.

Materials and methods. Data were obtained from the annual statistical reports of the Ministry of Health of Ukraine; indicators of inpatient medical care were analyzed for Ukraine as a whole, for five macro-regions (West, Central, North-East, South-East, South), individual oblasts, and Kyiv. Statistical analysis was performed with IBM SPSS Statistics using chi-square and Fisher's exact tests; $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results. Over the six-year study period, the total number of kidney and ureter surgeries increased, with the largest relative increase occurring in 2022–2023. The annual number of nephrectomies declined from 2020 to 2022 by 19 %, followed by an increase in 2023. The indications for nephrectomy shifted significantly: the proportions attributable to hydronephrosis and urolithiasis decreased ($p < 0.05$) in 2021–2023, and to malignant renal neoplasms in 2021 ($p < 0.001$), despite an otherwise stable proportion over 2018–2020 and 2022–2023. The proportions attributable to benign renal neoplasms and pyelonephritis increased from 2019 onward, with both groups reaching higher percentages in 2022–2023 than in 2018. In patients with nephrolithiasis, the absolute number of nephrectomies declined by 25 % between 2018 and 2023; during the same period, nephrectomies for pyelonephritis/pyelonephrosis increased by 200 % in absolute terms.

Conclusions. Distinct temporal trends and regional variation in nephrectomy rates across Ukraine were identified for 2018–2023. These patterns are temporally consistent with the effects of the COVID-19 pandemic (2020–2021) and the ongoing armed conflict (from 2022) and are associated with a statistically significant increase in the proportions of nephrectomies performed in the Central, Western, and North-Eastern regions, accompanied by a decrease in the Southern regions and Kyiv ($p < 0.001$).

Нефректомія – оперативне втручання, яке виконують у разі неефективності консервативної терапії, зокрема при пухлині, пошкодженні органа через камені та травму, гідронефрозі тощо, а також коли в пацієнта виявляють щільні післяопераційні перинефричні спайки [1,2]. Хірургічне лікування залишається основним методом лікування у більшості випадків раку нирки, особливо коли пухлина обмежена нею. Як найчастіші ускладнення визначають кровотечі, сечові норичі та інфекції [3].

Розвиток методу нефректомії ґрунтується головним чином на експериментах, під час яких встановили, що тварина може вижити, маючи лише одну нирку. Так, Гендрік ван Ронхейзен (Hendrik van Roonhuysen) у 1672 році та Джузеппе Замбеккарі (Giuseppe Zambecari) у 1678 році опублікували результати односторонньої нефректомії у тварин, визначивши позитивні результати виживання та компенсаторну функцію другої нирки. Ці операції стали рутинними в хірургічній урологічній практиці завдяки удосконаленню анестезії Вільямом Муртоном (William T. G. Morton, 1847) і Джеймсом Сімпсоном (James Young Simpson, 1848), антисептики Джозефом Лістером (Joseph Lister, 1867), хірургічних підходів Чарльзом Клеєм (Charles Clay), Томасом Спенсером Веллсом (Thomas Spencer Wells), Томасом Кітом (Thomas Keith) у Британії та Едмундом Післі (Edmund Peaslee) в Америці в середині XIX століття. Першу успішну «заплановану» нефректомію людини виконав Густав Крістоф Якоб Фрідріх Людвіг Сімон (Gustav Simon) 2 серпня 1869 року в м. Гейдельберг [4].

Нині продовжують удосконалення методу лапароскопічної резекції нирки та нефректомії як ефективного малоінвазивного методу лікування пацієнтів із новоутвореннями, що дає змогу отримати безпосередні результати, зіставні з відкритими втручаннями. Разом із тим, метод має суттєві переваги, адже характеризується меншою травматичністю, косметичними й економічними перевагами, що дають змогу знизити рівень післяопераційного болю, частоту і тяжкість післяопераційних ускладнень, кількість стаціонарних ліжко-днів, прискорити терміни реабілітації, а отже поліпшити якість життя хворих.

Сьогодні в розвинених країнах визначено тенденцію до зниження частоти нефректомії за простими показаннями завдяки ранньому виявленню та лікуванню, а в країнах, що розвиваються, частота нефректомії при доброякісних захворюваннях значно вища, ніж у розвинених [5,6]. Важливо визначити фактори, що спричиняють втрату нирок, та вживати відповідних заходів для раннього виявлення патологічних змін і своєчасного лікування.

Мета роботи

Визначити показники виконаних нефректомії як складової операцій на нирках і сечоводах в Україні, регіональні й обласні особливості за період з 2018 до 2023 року.

Матеріали і методи дослідження

Дані отримано з аналітичних статистичних збірників [7,8] для визначення епідеміологічних показників виконаних в Україні нефректомії (НЕ). Для цього проаналізували

показники щодо операцій на нирках і сечоводах як важливої складової стаціонарної медичної допомоги. Отримані дані вивчали по Україні загалом, а також по кожному з п'яти регіонів: Західному (Захід.), Центральному (Центр.), Північно-Східному (Півн-Схід.), Південно-Східному (Півд-Схід.), Південному (Півден.), у м. Києві.

Для статистичного опрацювання даних використано пакети програм SPSS for Windows, версія 11 та MedStat; застосували критерій χ^2 -квадрат, порівняли частки для двох груп з використанням кутового перетворення Фішера (з поправкою Єйтса). Як достовірні визначено відмінності на рівні $p < 0,05$.

Результати

У результаті аналізу встановлено суттєве збільшення в Україні кількості операцій на нирках і сечоводах з 2018 до 2023 року – майже вдвічі. Після коливання показників у 2018–2021 рр. визначають підвищення в 2022 і 2023 роках, найбільше в Захід. (від 8916 до 11 826 та 13 909 відповідно) та Центр. (від 8812 до 10 893 та 13 018 відповідно) регіонах, а також в Північ-Схід. (від 3227 до 5128 та 6521 відповідно) (рис. 1). Дані, зафіксовані наприкінці 2025 року, свідчать, що кількість таких операцій у 2024 році збільшилася на 16 % порівняно з 2023 роком – до 69 297.

Найбільшу кількість операцій виконано в Дніпропетровській області, визначено поступове збільшення кількості втручань від 4316 в 2018 році до 6383 в 2023 році. В м. Києві за цей період зафіксовано збільшення майже в 1,5 раза – від 5202 до 7482 з тимчасовим зниженням в 2020 і 2021 роках (4730 та 4117 відповідно); не можна виключати, що це пов'язано з пандемією COVID-19. Найменшу кількість операцій протягом 6 років виконано в Закарпатській області, де встановлено підвищення після 2022 року від 239 до 548, а також в Луганській, де зафіксовано зниження від 357 у 2018 році до 163 та 19 в 2022 і 2023 роках відповідно як наслідок воєнних дій.

Відносна кількість операцій на нирках і сечоводах (%) по регіонах не відрізнялася в 2018–2021 роках ($p \geq 0,05$). З 2022 року встановлено достовірне зменшення частки Півд-Схід. регіону ($p < 0,001$) внаслідок збільшення Захід. ($p < 0,001$) та Півн-Схід. ($p < 0,001$) часток у загальній кількості виконаних у країні операцій (рис. 2); ці співвідношення зберігаються і в 2023 році, коли відсоткова різниця з 2022 роком недостовірна ($p \geq 0,05$).

Аналіз попереднього періоду (2009–2018 рр.) дав змогу встановити позитивну тенденцію – зміну загальної кількості НЕ, а саме зниження у 2018 році порівняно з 2013 на 5,2 %, на відміну від попереднього п'ятирічного періоду, коли зафіксовано таке саме їх збільшення (на 5,2 %) – з 4110 у 2009 році до 4326 у 2013 [9].

Протягом останніх 6 років у країні відбувалось зниження кількості виконаних НЕ – в 2020–2022 роках (у середньому на 19 %) від рівня 2018–2019 із подальшим підвищенням у 2023 році на 24 % (на 9 % від показників 2018 року) (рис. 3). За отриманими (після написання статті) даними 2024 року, їхня кількість зменшилася на 100 (3074), тобто на 3,2 % від останнього показника (2023 року).

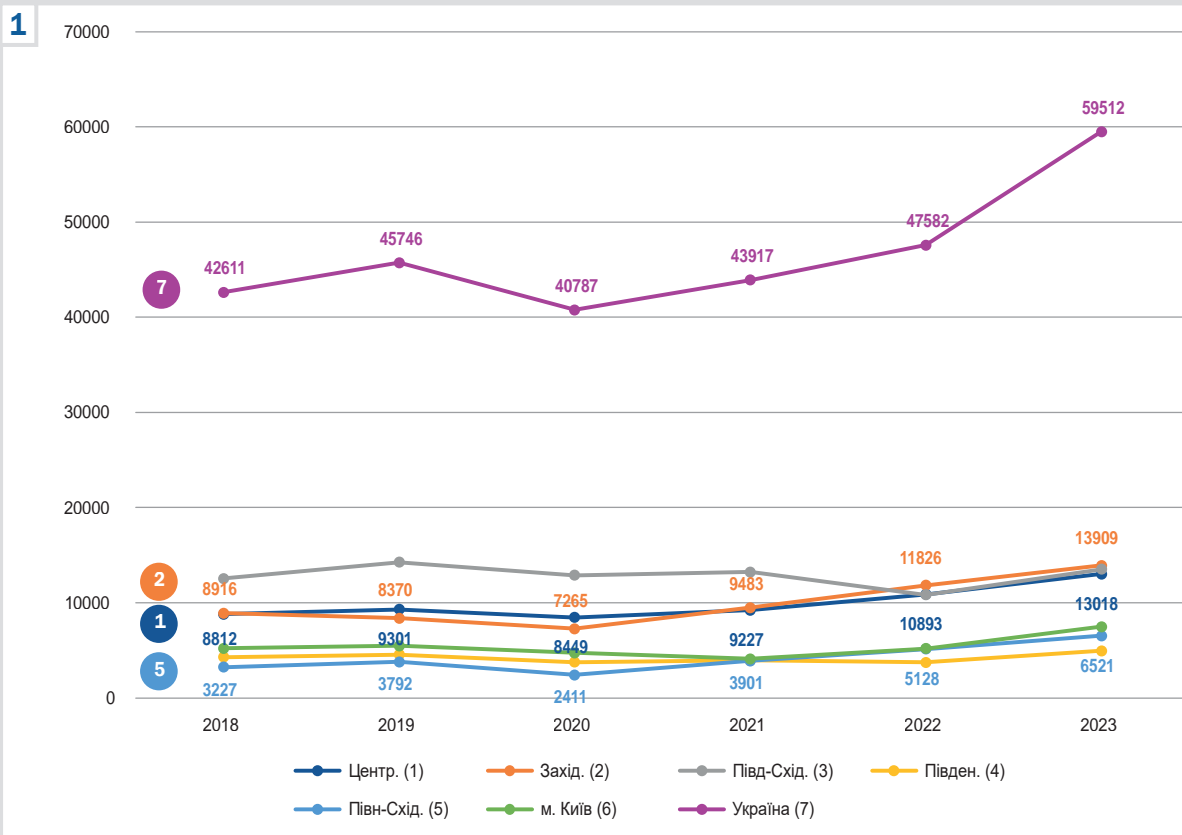


Рис. 1. Абсолютна кількість операцій на нирках і сечоводах у 2018–2023 роках в різних регіонах України: Центральному (1), Західному (2), Південно-Східному (3), Південному (4), Північно-Східному (5), м. Київ (6) та по Україні загалом (7).

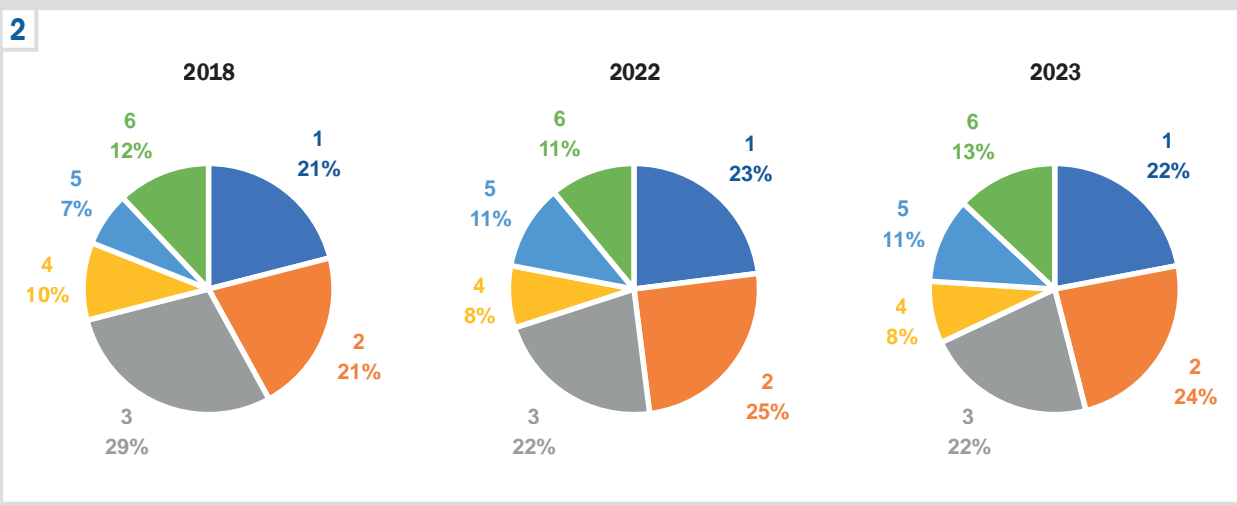


Рис. 2. Відносна кількість операцій на нирках і сечоводах (%) у різні роки в різних регіонах України: Центральному (1), Західному (2), Південно-Східному (3), Південному (4), Північно-Східному (5), м. Києві (6).

У результаті аналізу внеску НЕ у загальну кількість операцій на нирках і сечоводах (%) протягом 6 років встановлено коливання показника в різних регіонах зі статистично недостовірними змінами в Центр. регіоні, достовірним поступовим зниженням в Півд-Схід., починаючи з 2020 року ($p < 0,001$), Півден. у 2022 і 2023 роках проти 2018 ($p = 0,031$ та $p < 0,001$), Захід. у 2023 році проти 2018 – від 7,3 % до 4,0 % ($p = 0,002$) (рис. 4). Наголосимо на показнику операцій з приводу видалення

нирки в Півн-Схід. регіоні в 2020 році як найвищому за ці роки – 9,6 ($p < 0,001$), надалі у 2021 році зафіксовано зниження порівняно з 2018 ($p = 0,008$), ця тенденція зберігалася і в 2022, 2023 роках ($p < 0,001$) (рис. 4). У Києві в 2019 та 2020 роках відносна кількість НЕ достовірно знижується від 5,6 % до 4,5 % ($p = 0,006$ і $p = 0,014$ відповідно), але потім повертається до рівня 2018 року ($p \geq 0,05$) і знову достовірно знижується в 2023 році до 3,5 % ($p = 0,014$) – найнижчий серед інших

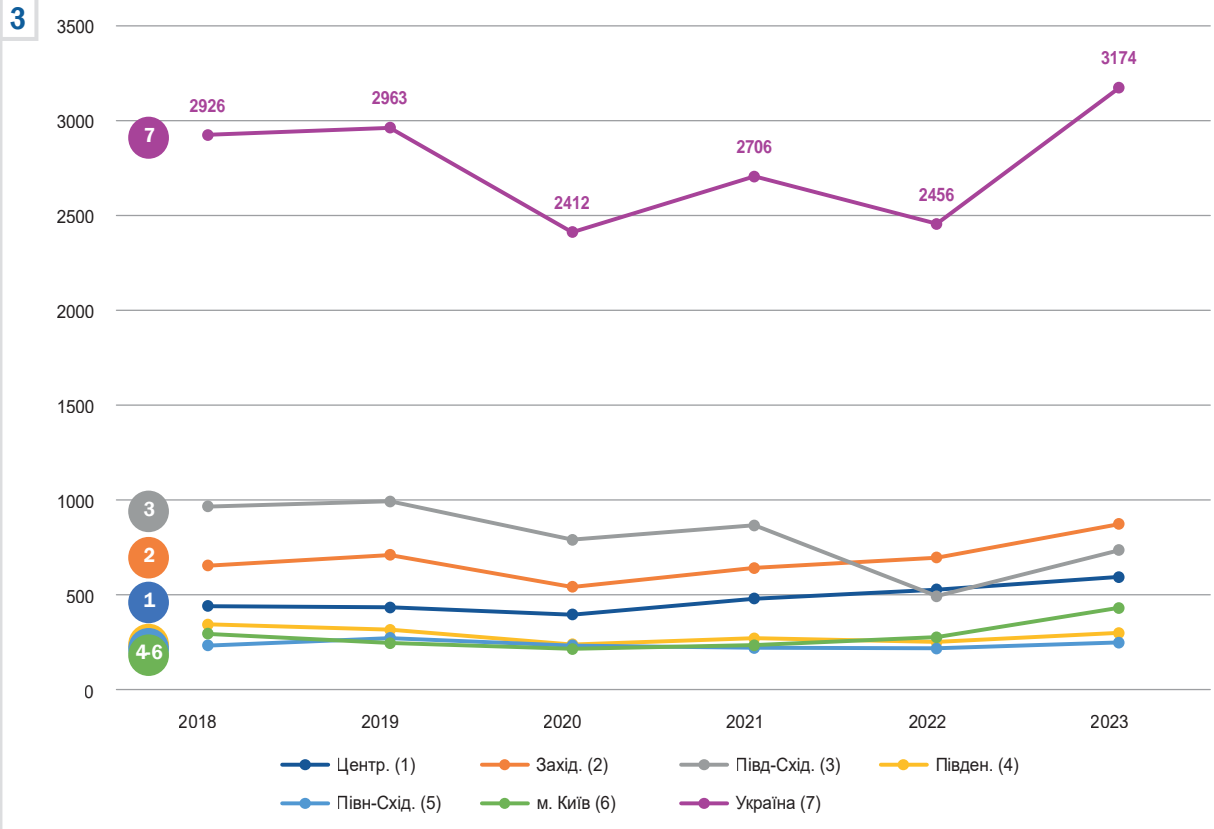


Рис. 3. Абсолютна кількість усіх нефректомі у 2018–2023 роках у різних регіонах України: Центральному (1), Західному (2), Південно-Східному (3), Південному (4), Північно-Східному (5), м. Києві (6) та по Україні загалом (7).

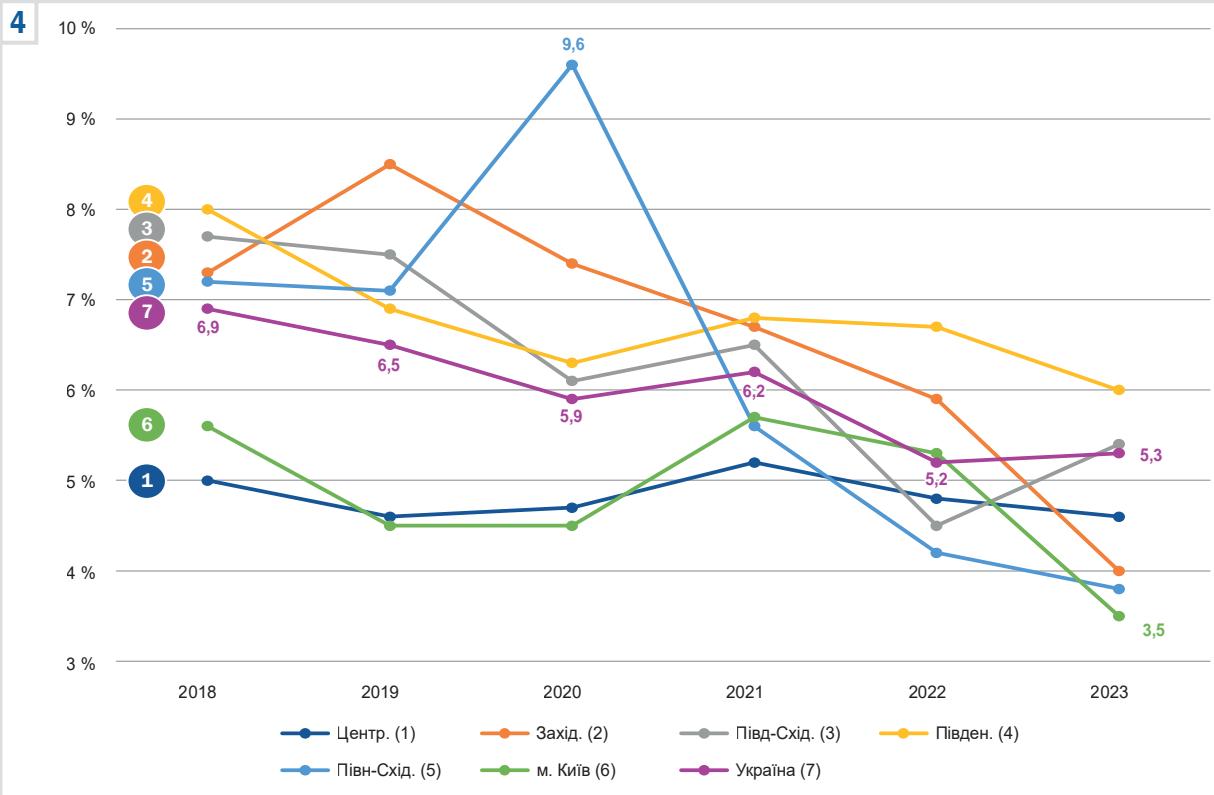


Рис. 4. Кількість нефректомі щодо всіх операцій на нирках і сечоводах (%) у 2018–2023 роках у різних регіонах України: Центральному (1), Західному (2), Південно-Східному (3), Південному (4), Північно-Східному (5), м. Києві (6) та по Україні загалом (7).

5

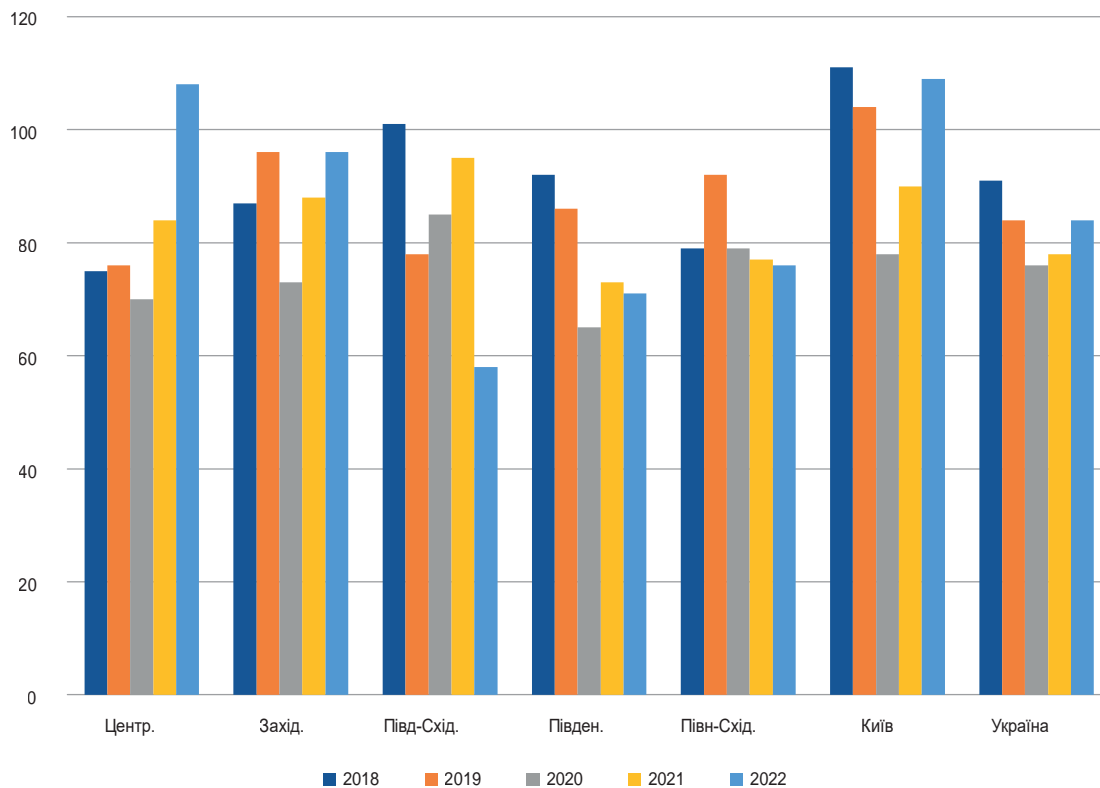


Рис. 5. Кількість нефректомій / 1 млн населення в 2018–2022 роках у різних регіонах України: Центральному (1), Західному (2), Південно-Східному (3), Південному (4), Північно-Східному (5), м. Києві (6) та по Україні загалом (7). За 2023 рік дані щодо кількості дорослого населення в країні не уточнені.

регіонів протягом усіх років аналізу. Загалом по країні показник поступово достовірно знижувався вже з 2019 року ($p = 0,021$) і надалі відрізняється від 2018 року ($p < 0,001$) (рис. 4). У 2024 році ця тенденція продовжувалася, і відсоток НЕ від усіх операцій на нирках та сечоводах становив 4,4 %.

Як і загальна кількість операцій на нирках і сечоводах, найбільшу кількість НЕ зафіксовано в Дніпропетровській області (264, 310, 266, 245, 240, 292) та м. Києві (293, 244, 214, 233, 275, 430), а також Харківській області у 2018–2019 роках (304, 264) та Львівській в 2020–2023 роках (200, 234, 268, 401); найменшу – в Закарпатській (67, 51, 28, 31, 35, 60), Луганській (30, 39, 41, 24, 4, 12) і Кіровоградській (43, 50, 22, 21, 44, 52) областях. Зауважимо на показниках Донецької області: від 188–200 у 2018–2019 роках до 13 і 36 втручань у 2022–2023, що корелює з початком воєнного стану.

Встановлено зниження по регіонах та країні загалом кількості нефректомій / 1 млн населення в 2020 році ($p < 0,001$) порівняно з двома попередніми (не виключений вплив пандемії COVID-19), надалі – поступове зростання в 2021 і 2022 роках, крім Півн.-Схід. регіону, де зафіксовано збільшення показника в 2019 році ($p < 0,001$) із подальшим поверненням в 2020–2022 роках до рівня 2018 (рис. 5). Наголосимо на найбільшому підвищенні в 2022 році (можливо, через початок воєнних дій) порівняно з 2020 роком кількості таких операцій у Цент., Захід. регіонах та м. Києві і суттєвому зниженні в Півд.-Схід. регіоні ($p < 0,001$) (рис. 5).

Порівняння кількості нефректомій / 1 млн населення в 2022 році із даними 2018 року як початком аналізу показало достовірне підвищення в Центр. регіоні та зниження в Півд.-Схід. і Півд. ($p < 0,001$) регіонах.

Проаналізували розподіл усіх виконаних в Україні НЕ залежно від причин втрати нирки, основні п'ять діагнозів і відносну кількість операцій (рис. 6). У групу інших причин НЕ включено (відповідно до зменшення їхньої кількості в цьому ряду діагнозів у 2018 році) вроджені аномалії, травми, зморщену нирку, донорство, абсцес / карбункул, атрофію та туберкульоз нирки. З 2018 року протягом усіх 6 років досліджень частка НЕ через злоякісні новоутворення нирки залишалась незмінною, крім достовірного зниження показника в 2021 році ($p < 0,001$); вірогідних відмінностей між 2018 і 2022, 2023 роками немає ($p = 0,667$ та $0,488$).

З 2018 року зафіксовано поступове зниження, достовірне в 2021–2023 роках, відсоток НЕ з приводу гідронефрозу ($p = 0,017$, $0,019$ і $0,001$ відповідно) та сечокам'яної хвороби (СКХ) ($p = 0,021$, $0,018$ та $< 0,001$ відповідно) (рис. 6). Разом із тим, збільшилася частка НЕ з приводу доброякісних новоутворень нирки та інфекцій сечових шляхів (ІСШ), починаючи з 2019 року ($p = 0,016$ і $0,003$ відповідно), і залишалась для хворих обох груп в 2022–2023 роках достовірно вищою за дані від 2018 року ($p < 0,001$) (рис. 6).

У групі інших патологій особливу увагу треба звернути на підвищення з 2018 до 2023 року кількості операцій з видалення нирки через донорство від 54 до 104

6

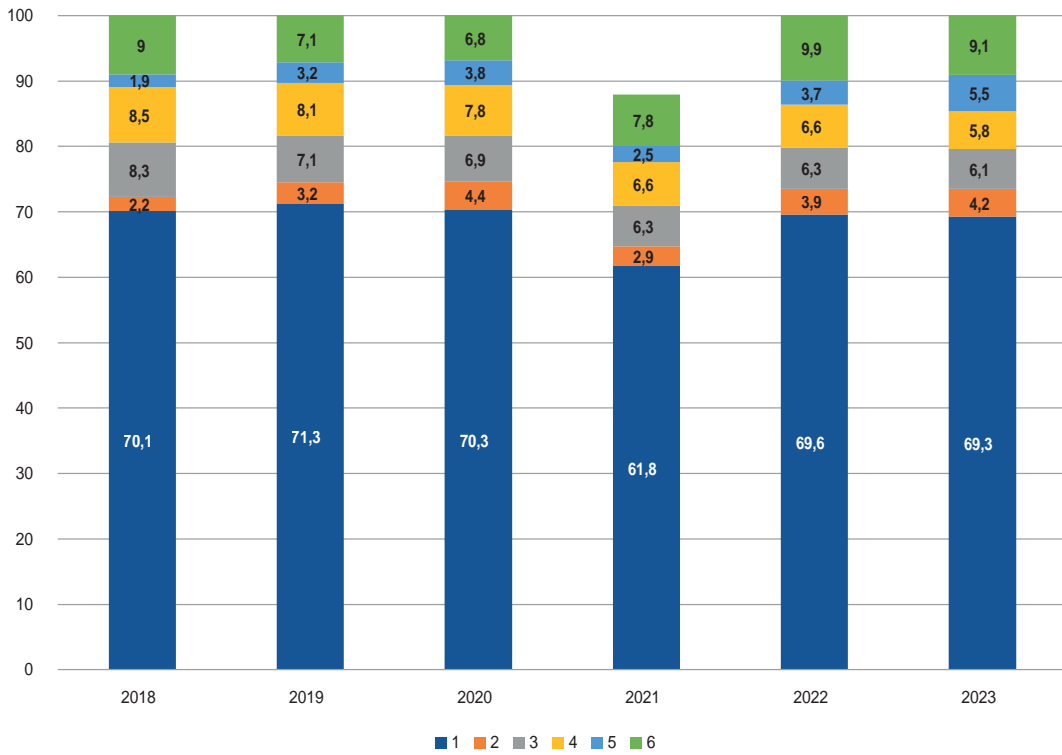


Рис. 6. Відносна кількість нефректомії в Україні за діагнозами (1–6) за 2018–2023 роки. 1: злоякісні новоутворення; 2: доброякісні новоутворення; 3: гідронефроз; 4: камені нирок; 5: пієлонефрит / пієлонефроз; 6: інші.

7

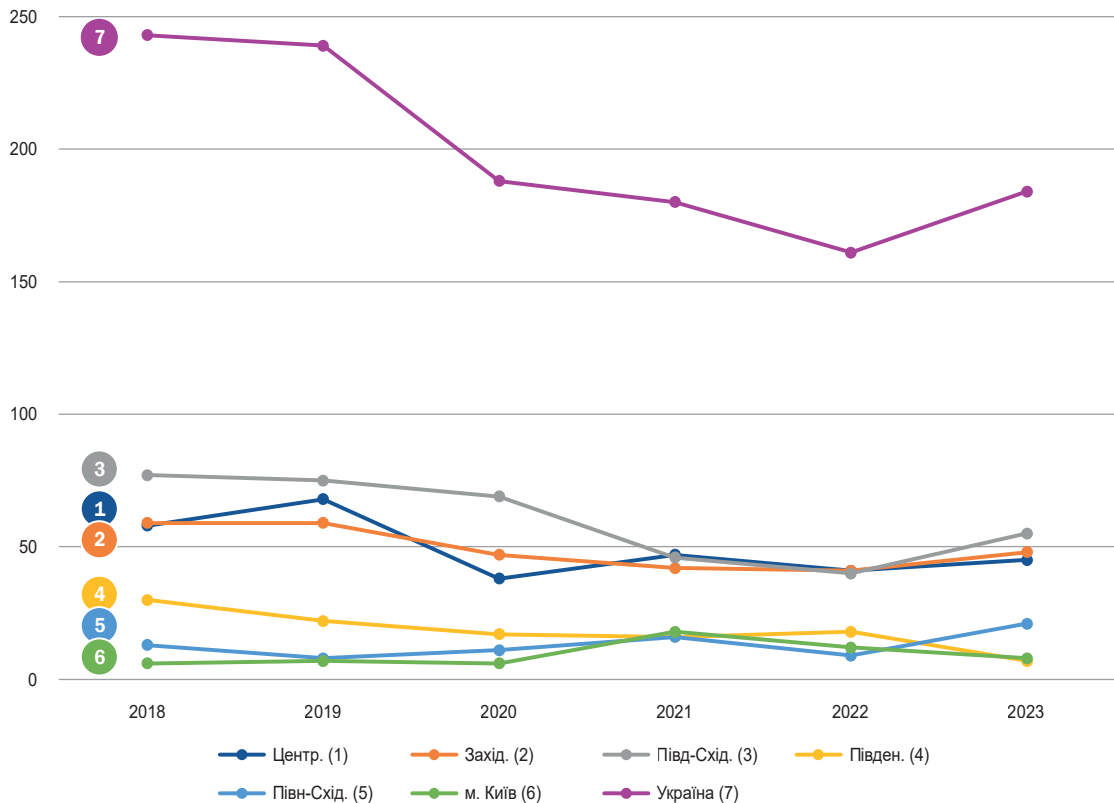


Рис. 7. Абсолютна кількість нефректомії у хворих на СКХ у 2018–2023 роках у різних регіонах України: Центральному (1), Західному (2), Південно-Східному (3), Південному (4), Північно-Східному (5), м. Києві (6) та по Україні загалом (7).

8

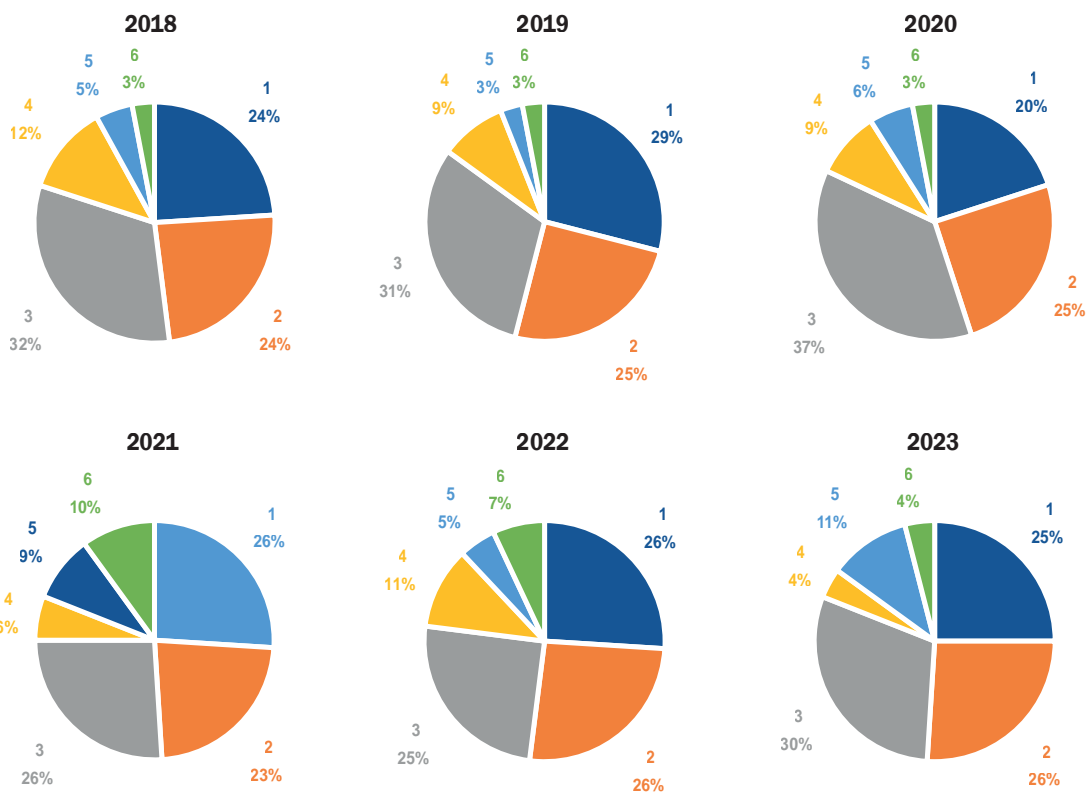


Рис. 8. Відносна кількість нефректомій (%) у різні роки у пацієнтів із СКХ у різних регіонах України: Центральному (1), Західному (2), Південно-Східному (3), Південному (4), Північно-Східному (5), м. Києві (6).

(1,8–3,3 % від усіх втручань, $p < 0,001$) та абсцес / карбункул від 8 до 25 (0,3–0,8 % від усіх операцій, $p = 0,010$) на рік. Серед усіх випадків НЕ зафіксовано тенденції до зниження в 2022–2023 роках відсотка видалення нирки у пацієнтів з її вродженою аномалією ($p = 0,085$ та $0,062$ відповідно), підвищення – з травмою нирки ($p = 0,063$ та $0,078$ відповідно). З приводу туберкульозу в країні виконували 1–2 НЕ на рік за період 2019–2023 роки, але в 2018 році здійснено 40 таких операцій, 39 із них – у Дніпропетровській області.

Проаналізовано регіональні особливості розподілу операцій з видалення нирки з приводу таких поширених патологій, як СКХ і ІСШ (пієлонефрит / пієлонефроз) протягом 2018–2023 року (ці аспекти будуть розглянуті в інших статтях).

Якщо абсолютна кількість усіх НЕ в 2018–2023 роках коливалась (рис. 3), то у пацієнтів із каменями нирки вона поступово знижувалася (так само як і відсоток від усіх НЕ на 30 % в 2023 проти 2018 року) – від 243 до 184 (рис. 7). По Україні протягом 2018–2023 року частка НЕ з приводу СКХ від усіх таких операцій змінювалася так: 8,3 %, 8,1 %, 7,8 %, 6,7 %, 6,6 % і 5,8 % (у 2024 році – також 5,8 %); констатовано достовірне зниження показника в 2022 і 2023 роках порівняно з даними 2018 ($p = 0,018$ і $\leq 0,001$ відповідно) та 2019 ($p = 0,039$ і $\leq 0,001$), а також 2023 року – з 2020 ($p = 0,004$).

Перше місце за відносною кількістю НЕ у пацієнтів із СКХ протягом останніх 6 років – за Півд-Схід. регіоном, де зафіксовано найвищий відсоток у 2020 році – 36,7 %

проти 25,6 % у 2021 роком ($p = 0,028$) та 24,8 у 2022 ($p = 0,023$) (рис. 8). У цей саме період встановлено підвищення показника в м. Києві – від 3,2 % в 2020 році до 10,0 % у 2021 ($p = 0,015$), у 2022 році він майже вдвічі перевищував дані 2020 року – 7,4 %, але різниця недостовірна ($p = 0,121$). Достовірної різниці по роках в інших регіонах не виявлено, у м. Києві та Півн-Схід. регіоні ці показники найнижчі (рис. 8).

На відміну від показників у хворих на уролітіаз, у 2018–2023 роках збільшилася абсолютна кількість НЕ у хворих на пієлонефрит / пієлонефроз (зі зниженням у 2021 році порівняно з попереднім періодом – від 94 до 69, $p = 0,008$, що можна почасти пояснити пандемією COVID-19 і проблемами медичної допомоги цього періоду) і в регіонах, і по країні загалом – від 57 до 175 (рис. 9); у 2024 році цей показник знизився до 143 (на 18 % від 2023 року). Найбільш виражені ці зміни – в Півд-Схід. (з 21 до 9), Захід. (з 43 до 25) та Центр. (з 13 до 4) регіонах (рис. 9). Відносна кількість таких операцій від усіх видалень нирок у країні протягом 2018–2023 років збільшилася від 2,0 % до 4,7 % ($p < 0,001$).

Це підтверджено відповідними змінами відносної кількості НЕ по регіонах у 2020–2021 роках – зниженням частки операцій у цих 3 регіонах, у бік зростання – в Південному та м. Києві (рис. 10). Якщо в 2018 році найбільша частка від усіх операцій з видалення нирки з приводу пієлонефриту / пієлонефрозу – у Півд-Схід. регіоні, то в наступні п'ять років – у Західному (рис. 9), де їхня кількість збільшилася протягом 6 років – від 1

9

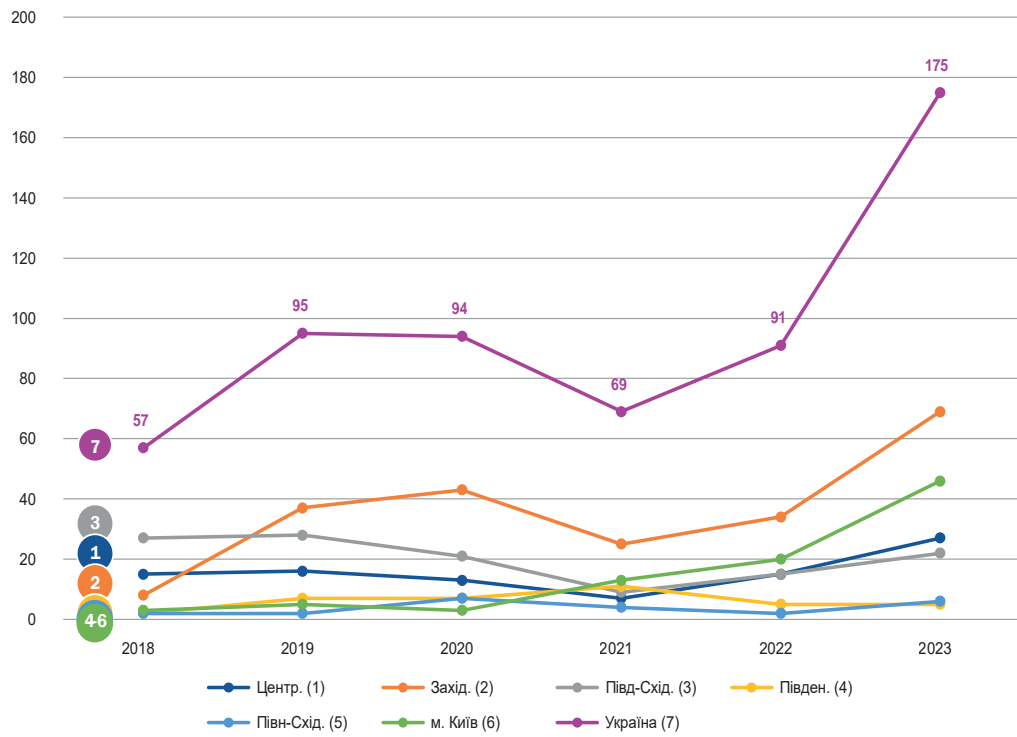


Рис. 9. Абсолютна кількість нефректомії у хворих на пієлонефрит / пієлонефроз у 2018–2023 роках у різних регіонах України: Центральному (1), Західному (2), Південно-Східному (3), Південному (4), Північно-Східному (5), м. Києві (6) та по Україні загалом (7).

10

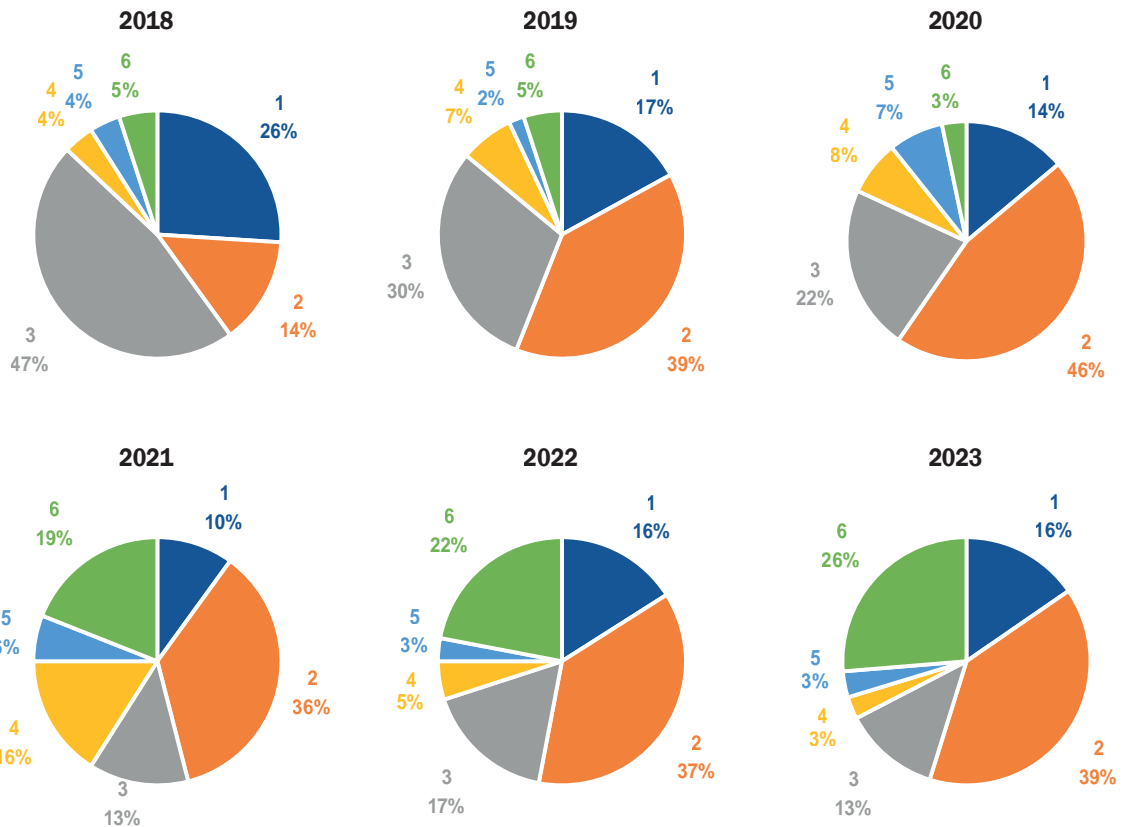


Рис. 10. Відносна кількість нефректомії (%) у 2018–2023 роках у хворих на пієлонефрит / пієлонефроз у різних регіонах України: Центральному (1), Західному (2), Південно-Східному (3), Південному (4), Північно-Східному (5), м. Києві (6).

до 9 у Волинській та від 4 до 35 на рік у Львівській області. Наголосимо на значному збільшенні відсотка НЕ у м. Києві з 2021 до 2023 року (рис. 10).

Обговорення

Отримані результати корелюють із даними, що отримали інші автори, та доповнюють сучасні уявлення щодо характеристики патологій, які призводять до видалення нирки, як-от новоутворення, СКХ, піелонефрит, нефункціональна нирка та інші доброякісні ураження, їхньої частоти та ускладнень [6, 10, 11].

Моделі та показання до НЕ варіюють у різних вікових групах, залежно від географічних регіонів і часових періодів. В окремих серіях видалення нирки виконували насамперед при злоякісних захворюваннях, а в інших – при незлоякісних, є публікації щодо результатів у дітей [5]. Наші дані щодо причин видалення нирки збігаються з даними, які отримали U. O. Ezomike et al. Автори показали, що більшість НЕ виконано з приводу злоякісних захворювань, обструкції сечових шляхів (СКХ), травми нирки тощо [5]. За результатами, що отримані в навчальному госпіталі Пакистану, незважаючи на те, що більшість НЕ (76,6 %) там виконано з приводу доброякісних станів, 23 % випадків – злоякісної патології нирки (ми зафіксували протилежні дані) [10]. Водночас, аналогічно до наших даних, у групі доброякісних захворювань велика частка видалених нирок (50 %) є результатом СКХ. Причинами інших НЕ в цій групі, як і за даними наших операцій, були піелонефрит, туберкульоз нирок тощо [10].

Цікаві дані отримали британські урологи, проаналізувавши результати 1093 НЕ з приводу доброякісних захворювань (537 випадків – нефункціональні нирки, 142 – сечокам'яні захворювання, 129 – піелонефрит, 285 випадків – інші доброякісні утворення нирки) та задокументувавши показання, методи виконання та наслідки [11]. Ці дані збігаються з результатами нашого дослідження.

Результати нашого дослідження дають підстави надалі спиратися на зіставні дані Британської асоціації урологічних хірургів з аудиту НЕ щодо періопераційних результатів часткової та радикальної нефректомії при пухлинах нирок. Експерти за результатами аналізу тривалості операції, крововтрати, теплової ішемії та інтраопераційних, післяопераційних ускладнень дійшли висновку, що, незважаючи на прогрес хірургічної техніки, радикальна нефректомія асоційована з високим ризиком післяопераційних ускладнень НЕ [12] та потребує продовження досліджень із використанням сучасних методів [13, 14].

Отримані дані обґрунтовують необхідність подальших досліджень. Зокрема, досі немає чітких рекомендацій щодо того, коли і за яких умов слід виконувати просту НЕ при гіпофункції нирок з обструкцією, зокрема на фоні СКХ [6]. У цьому аспекті визначальним є досягнення українських урологів – достовірне зниження в 2021–2023 роках проти попередніх трьох років відносної кількості видалень нирок з приводу каменів нирок. Для визначення необхідності виконання НЕ можна спиратися на висновки A. Demirtaş et al., які виконали черезшкірну нефростомію, незважаючи на показання до НЕ через

роздільну функцію нирок менше ніж 10 %, спричинену обструкцією сечоводу. Результати цього дослідження показали, що у нирках з обструкцією, які функціонують нижче ніж 10 % від свого резерву, ниркова функція може бути успішно відновлена [6].

Патологія каменів у верхніх сечовивідних шляхах, що може призводити до повної втрати функції нирок і, зрештою, до НЕ, була предметом досліджень. Так, автори проаналізували великий матеріал і встановили, що серед 1059 пацієнтів майже 9 % мали нефункціональні нирки через СКХ (друге місце за кількістю після випадків ниркових пухлин – 75,6 %) [15]. Ці дані корелюють з отриманими нами відсотками – від 8,5 % до 6,6 % відповідно в 2018–2020 роках і 6,6 % в 2021–2023 роках для СКХ і майже 70 % протягом 6 років спостереження для раку нирки.

Згодні з цими авторами, а також іншими публікаціями щодо необхідності спостереження за пацієнтами як із СКХ, так і новоутвореннями нирки, які є найбільшими факторами ризику розвитку нефункціональної нирки, з регулярним обстеженням сечовивідної системи для своєчасного застосування засобів профілактики та лікування.

Погоджуємося з авторами доказових досліджень щодо необхідності спостереження за пацієнтами із СКХ і новоутвореннями нирки як основними факторами ризику розвитку нефункціональної нирки. Доцільним є регулярне обстеження сечовивідної системи для своєчасного застосування профілактичних і лікувальних заходів.

Висновки

1. Зафіксовано збільшення кількості операцій на нирках і сечоводах з 2018 року майже вдвічі, особливо інтенсивне – в останні два роки (2022–2023), найбільш виражене – в Західному та Центральному регіонах. Найменшу кількість операцій протягом 6 років виконано в Закарпатській і Луганській областях, але зафіксовано підвищення показника після 2022 року в першій та зниження у другій області. Відносна кількість операцій на нирках і сечоводах (%) у регіонах не відрізнялася в 2018–2021 роках, а у 2022–2023 роках у загальній кількості виконаних у країні операцій достовірно зменшилася частка Південно-Східного регіону та зросла – Західного ($p < 0,001$) і Північно-Східного ($p < 0,001$), що, ймовірно, зумовлено воєнними діями.

2. З 2018 року відбувалось зниження кількості виконаних в Україні нефректомій, найбільш виражене в 2020–2022 роках (на 19 %), що почасти пояснюємо пандемією COVID-19. Надалі зафіксовано підвищення у 2023 році – на 9 % порівняно з 2018 роком. Після достовірного зниження відносної кількості нефректомій у 2020 році (на 1 млн населення), починаючи з 2022 року визначають повернення показників до рівнів 2018–2019 років у Західному та Північно-Східному, значне зростання у Центральному та зниження у Південно-Східному та Південному регіонах ($p < 0,001$).

3. Частка нефректомій з приводу гідронефрозу та каменів нирок зменшилася в 2021–2023 роках порівняно з попередніми трьома роками ($p < 0,05$), а частка злоякісних новоутворень нирки залишалася незмінною, крім достовірного зниження в 2021 році ($p < 0,001$) із

наступним відновленням. Разом із тим, збільшилася частка доброякісних новоутворень нирки та ІСШ (пієлонефрит / пієлонефроз) як причин видалення нирки з 2019 року ($p < 0,05$), залишаючись для хворих обох груп у 2022–2023 роках достовірно більшою за дані 2018.

4. Так само як і відсоток від усіх видалень нирки, у хворих на СКХ загальна кількість нефректомії поступово знижувалася з 2018 до 2023 року на 25 %. У цей самий період на 200 % збільшилася абсолютна кількість нефректомії у хворих на пієлонефрит / пієлонефроз (зі зниженням у 2021 році порівняно з попереднім, $p = 0,008$, що почасти можна пояснити пандемією COVID-19 і проблемами медичної допомоги цього періоду) з найбільш вираженою динамікою в Південно-Східному, Західному та Центральному регіонах.

5. Найбільший відсоток від всіх операцій з видалення нирки з приводу пієлонефриту / пієлонефрозу, починаючи з 2019 року, – у Західному регіоні (збільшення протягом 6 років у 8 разів у Волинській і Львівській областях) та значне підвищення у м. Києві в 2021–2023 роках – 19–26 % проти 5 % у 2018–2020. Ці дані потребують детальнішого аналізу, зокрема відповідних клініко-організаційних рішень із забезпечення якісної урологічної допомоги.

Перспективи подальших досліджень полягають у продовженні вивчення причин нефректомії і показників надання допомоги урологічним хворим для вдосконалення своєчасної діагностики й ефективного лікування, що сприятиме зменшенню необхідності виконання таких операцій, а отже має важливе медичне та соціальне значення.

Фінансування

Дослідження виконано в рамках НАР ДУ «Інститут урології імені академіка О. Ф. Возіанова НАМН України» за темою «Вивчити особливості канцерогенезу світлоклітинного нирковоклітинного раку після аварії на ЧАЕС в Україні (гістологічні, імуногістохімічні та молекулярно-біологічні дослідження)» за програмою наукових досліджень і розробок, що фінансується з державного бюджету державний реєстраційний № 0119U001014 (2019–2021), з дотриманням принципів біоетики, законодавчих норм і вимог щодо проведення біомедичних досліджень.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 16.03.2026

Після доопрацювання / Revised: 08.05.2026

Схвалено до друку / Accepted: 14.05.2026

Відомості про авторів:

Возіанов С. О., д-р мед. наук, професор, в. о. директора ДУ «Інститут урології імені академіка О. Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ; академік НАМН України.

ORCID ID: 0000-0003-3782-0902

Шуляк О. В., д-р мед. наук, професор, заступник директора з наукової роботи, ДУ «Інститут урології імені академіка О. Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: 0000-0001-9355-2266

Дріянська В. Є., д-р мед. наук, професор, зав. відділу епідеміології, організаційно-методичної роботи, трансферу технологій, інноваційної діяльності та інтелектуальної власності, ДУ «Інститут урології імені академіка О. Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: 0000-0002-2586-5532

Григоренко В. М., д-р мед. наук, професор, зав. відділу відновної урології і новітніх технологій, ДУ «Інститут урології імені академіка О. Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: 0000-0003-3282-3709

Возіанов О. С., д-р філософії, старший науковий співробітник, ДУ «Інститут урології імені академіка О. Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: 0000-0002-0981-4807

Кононова Г. Є., молодший науковий співробітник відділу епідеміології, організаційно-методичної роботи, трансферу технологій, інноваційної діяльності та інтелектуальної власності, ДУ «Інститут урології імені академіка О. Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ

ORCID ID: 0000-0003-3284-3419

Мицик Ю. О., д-р мед. наук, професор каф. урології факультету післядипломної освіти, ДНТ «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького», Україна.

ORCID ID: 0000-0002-8513-2349

Старцева Л. М., канд. мед. наук, старший науковий співробітник, вчений секретар, ДУ «Інститут урології імені академіка О. Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: 0000-0001-5576-2289

Information about the authors:

Vozianov S. O., MD, PhD, DSc, Professor, Acting Director of the State Institution "Academician O. F. Vozianov Institute of Urology of the NAMS of Ukraine", Kyiv; Academician of the NAMS of Ukraine.

Shulyak O. V., MD, PhD, DSc, Professor, Deputy Director for Scientific Work, State Institution "Academician O. F. Vozianov Institute of Urology of the NAMS of Ukraine", Kyiv.

Driianska V. Ye., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Epidemiology, Organizational and Methodological Work, Technology Transfer, Innovation, and Intellectual Property, State Institution "Academician O. F. Vozianov Institute of Urology of the NAMS of Ukraine", Kyiv.

Grygorenko V. M., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Restorative Urology and New Technologies, State Institution "Academician O. F. Vozianov Institute of Urology of the NAMS of Ukraine", Kyiv.

Vozianov O. S., PhD, Senior Researcher, Department of Endoscopic Urology and Lithotripsy, State Institution "Academician O. F. Vozianov Institute of Urology of the NAMS of Ukraine", Kyiv.

Kononova G. Ye., Junior Researcher, Department of Epidemiology, Organizational and Methodological Work, Technology Transfer, Innovation, and Intellectual Property, State Institution "Academician O. F. Vozianov Institute of Urology of the NAMS of Ukraine", Kyiv.

Mytsyk Yu. O., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Urology FPGE, State Nonprofit Company "Danylo Halatsky Lviv National Medical University", Ukraine.

Startseva L. M., MD, PhD, Senior Researcher, Scientific Secretary, State Institution "Academician O. F. Vozianov Institute of Urology of the NAMS of Ukraine", Kyiv.



Вікторія Дріянська (Victoria Driianska)

victoriadriianskaya@gmail.com

References

- Albadran MF, Mezban SG, Alfadli EB, Jareh KH. Nephrectomy indications in kidney diseases: 10-years' experience study. *Kidneys*. 2023;12(4):176-9. doi: 10.22141/2307-1257.12.4.2023.425
- Keshavamurthy R, Gupta A, Manohar CS, Karthikeyan VS, Singh VK. Is simple nephrectomy the right nomenclature? – Comparing simple and radical nephrectomy to find the answer. *J Family Med Prim Care*. 2022;11(3):1059-62. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_1014_21
- Mytsyk Y, Borzhiyevskyy A, Dutka I, Shulyak A, Kowal P, Vorobets D, et al. Local recurrence of renal cell carcinoma after partial nephrectomy: applicability of the apparent diffusion coefficient of MRI as an imaging marker – a multicentre study. *Pol J Radiol*. 2022;87:e325-32. doi: 10.5114/pjr.2022.117593
- Nephrectomy [Internet]. Virtual Museum Kidneys. [cited 2026 Apr 14]. Available from: <https://www.baus.org.uk/museum/1429/nephrectomy>
- Ezomike UO, Modekwe VI, Ekenze SO. Paediatric nephrectomy: Patterns, indications and outcome in a developing country. *Malawi Med J*. 2018;30(2):94-8. doi: 10.4314/mmj.v30i2.8

6. Demirtaş A, Güleler AS, Sönmez G, Demirtaş T, Tombul ŞT. Two-step treatment model for the adult patients with an obstructed kidney functioning below 10% of its capacity: a pilot study. *Clin Exp Nephrol*. 2020;24(2):185-9. doi: [10.1007/s10157-019-01801-x](https://doi.org/10.1007/s10157-019-01801-x)
7. Saidakova NO, Startseva LM, Kononova GE, Kravchuk NG. Osnovni pokaznyky urolohichnoi dopomohy v Ukraini za 2021-2022 roky [The main indicators of urological care in Ukraine for 2020-2021 years]. Kyiv: Polium; 2022. Ukrainian.
8. Polyanska LO, Nedospasova OP, Steshenko IE, Komisarenko VM, Segin LV, Vyhodil IV, et al. Osnovni pokaznyky urolohichnoi dopomohy v Ukraini za 2022-2023 roky [The main indicators of urological care in Ukraine for 2022-2023 years]. Kyiv, 2024. Ukrainian.
9. Saidakova NO, Shulyak OV, Kononova GE, Grodzinsky VI, Shylo VM. Injury as a cause of nephrectomies in the regional aspect. *Urologiya*. 2020;24(3):197-200. doi: [10.26641/2307-5279.24.3.2020.213461](https://doi.org/10.26641/2307-5279.24.3.2020.213461)
10. Rafique M. Nephrectomy: indications, complications and mortality in 154 consecutive patients. *J Pak Med Assoc*. 2007;57(6):308-11. PMID: 17629234.
11. Zehlf B, McIntyre IG, Fowler SM, Napier-Hemy RD, Burke DM, Grey BR; British Association of Urological Surgeons. Nephrectomy for benign disease in the UK: results from the British Association of Urological Surgeons nephrectomy database. *BJU Int*. 2016;117(1):138-44. doi: [10.1111/bju.13141](https://doi.org/10.1111/bju.13141)
12. Hadjipavlou M, Khan F, Fowler S, Joyce A, Keeley FX, Sriprasad S; BAUS Sections of Endourology and Oncology. Partial vs radical nephrectomy for T1 renal tumours: an analysis from the British Association of Urological Surgeons Nephrectomy Audit. *BJU Int*. 2016;117(1):62-71. doi: [10.1111/bju.13114](https://doi.org/10.1111/bju.13114)
13. Wang Y, Wilder S, Butaney M, Hijazi M, Gandham D, Van Til M, et al. Conversion to Radical Nephrectomy From Robotic Partial Nephrectomy Is Most Commonly Due to Anatomic and Oncologic Complexity. *J Urol*. 2024;211(5):669-76. doi: [10.1097/JU.0000000000003860](https://doi.org/10.1097/JU.0000000000003860)
14. Kowalewski KF, Neuberger M, Sidoti Abate MA, Kirchner M, Haney CM, Siegel F, et al. Randomized Controlled Feasibility Trial of Robot-assisted Versus Conventional Open Partial Nephrectomy: The ROBOCOP II Study. *Eur Urol Oncol*. 2024;7(1):91-7. doi: [10.1016/j.euo.2023.05.011](https://doi.org/10.1016/j.euo.2023.05.011)
15. Mao S, Jiang H, Wu Z, Fang Z, Xia G, Ding Q. Urolithiasis: the most risk for nephrectomy in nonrenal tumor patients. *J Endourol*. 2012;26(10):1356-60. doi: [10.1089/end.2012.0080](https://doi.org/10.1089/end.2012.0080)

Prognostic risk factors for inflammatory process exacerbation in the urinary tract in patients with urolithiasis after laser lithotripsy

V. O. Morhuntsov^{id}^{B,C,D}, O. O. Lyulko^{id}^{A,E,F}, O. V. Riabokon^{id}^{A,E,F}

Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, 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 identify informative clinical and prognostic risk factors for urinary tract inflammatory exacerbation in patients with urolithiasis (UL) after laser lithotripsy.

Materials and methods. The study included 74 patients with UL who underwent laser lithotripsy using the holmium laser MultiPulse HoPlus (Germany) in fragmentation mode with a pulse energy of 1.2 J, a frequency of 20 Hz. Patients were divided into groups according to the presence of laboratory signs of urinary tract inflammation on the second postoperative day. Urinalysis for all patients was performed using an automated urine analyser, Laura XI Erba (Germany). The obtained data were statistically processed with Statistica 13 for Windows (StatSoft Inc., No. JPZ804I382130ARCN10-J).

Results. On the second day after laser lithotripsy, 48.6 % of patients with UL presented with laboratory signs of urinary tract inflammatory exacerbation, characterized by leukocyturia (100 %), elevated epithelial cell count (72.2 %), erythrocyturia (100 %), bacteriuria (88.9 %), and crystalluria (83.3 %). The signs of urinary tract inflammatory exacerbation were correlated with acute inflammatory indicators. Inflammatory changes on the second postoperative day were significantly more frequent in patients with comorbid diabetes mellitus ($p = 0.03$), chronic pyelonephritis in remission at the time of lithotripsy ($p = 0.04$) and their combination ($p = 0.04$). The duration of laser lithotripsy of ≥ 60 minutes was associated with a higher frequency of urinary tract inflammation ($p = 0.01$ in patients with UL on the second day after lithotripsy). The most informative independent prognostic risk factors for urinary tract inflammatory exacerbation in patients with UL on the second postoperative day were comorbid chronic pyelonephritis ($p = 0.040$) and lithotripsy duration ≥ 60 minutes ($p = 0.016$).

Conclusions. Comorbid chronic pyelonephritis and lithotripsy duration ≥ 60 minutes are significant prognostic risk factors for urinary tract inflammatory exacerbation in patients with UL on the second day after laser lithotripsy.

Keywords:

urolithiasis, nephrolithiasis, laser lithotripsy, treatment, surgical treatment, inflammation, comorbidity, prognosis, risk factors, urothelium.

Zaporozhye
Medical Journal.
2026;28(3):211-216

Прогностичні фактори ризику загострення запального процесу у сечовивідних шляхах у хворих на сечокам'яну хворобу після лазерної літотрипсії

В. О. Моргунцов, О. О. Люлько, О. В. Рябоконт

Мета роботи – встановити інформативні клінічні прогностичні фактори ризику загострення запального процесу у сечовивідних шляхах у хворих на сечокам'яну хворобу (СКХ) після лазерної літотрипсії.

Матеріали і методи. У дослідження залучено 74 хворих на СКХ, яким виконано лазерну літотрипсію за допомогою гольмієвого лазера MultiPulse HoPlus (Німеччина) в режимі фрагментації з енергією імпульсу 1,2 Дж, частотою 20 Гц. Пацієнтів поділили на групи залежно від наявності лабораторних ознак запальних змін сечовивідних шляхів на другу добу після літотрипсії. Аналіз сечі всім хворим виконано на автоматизованому аналізаторі сечі Laura XI Erba (Німеччина). Статистично дані опрацювали в програмі Statistica 13 for Windows (StatSoft Inc., ліцензія № JPZ804I382130ARCN10-J).

Результати. У 48,6 % пацієнтів із СКХ на другу добу після лазерної літотрипсії виявляють ознаки загострення запального процесу у сечовивідних шляхах, що характеризується лейкоцитурією (100,0 %), підвищенням кількості епітеліальних клітин (72,2 %), еритроцитурією (100,0 %), збільшенням бактерій (88,9 %) та кристалів (83,3 %) у сечі. Наявність ознак загострення запального процесу у сечовивідних шляхах корелювала з гострозапальними показниками. Частота загострення запального процесу у сечовивідних шляхах у хворих на СКХ на другу добу після лазерної літотрипсії вища в пацієнтів із коморбідністю з цукровим діабетом ($p = 0,03$), хронічним піелонефритом в стадії ремісії на час виконання літотрипсії ($p = 0,04$) та їх поєднанням ($p = 0,04$). Збільшення тривалості лазерної літотрипсії до 60 хвилин і більше асоціюється з вищою частотою ($p = 0,01$) загострення запального процесу у сечовивідних шляхах у пацієнтів із СКХ на другу добу після літотрипсії. Найбільш інформативними незалежними прогностичними факторами ризику загострення запального процесу у сечовивідних шляхах у хворих на СКХ на другу добу після літотрипсії є коморбідність із хронічним піелонефритом ($p = 0,040$) і тривалість літотрипсії ≥ 60 хвилин ($p = 0,016$).

Висновки. Встановлено інформативні прогностичні фактори ризику загострення запального процесу у сечовивідних шляхах у пацієнтів із СКХ на другу добу після лазерної літотрипсії, враховуючи коморбідні стани, особливості перебігу хвороби й оперативного втручання.

Ключові слова:

сечокам'яна хвороба, нефролітіаз, лазерна літотрипсія, лікування, оперативне лікування, запальний процес, коморбідність, прогноз, фактори ризику, уротелій.

Запорізький
медичний журнал.
2026. Т. 28, № 3(156).
С. 211-216

Over the past two decades, urolithiasis (UL) has demonstrated a steady upward trend in incidence. UL is characterized by the formation of calculi in various parts of the urinary system, including the kidneys, ureters, and bladder. The presence of urolithiasis is associated with the development of severe pain, hematuria, infectious and inflammatory complications, and in severe cases, with progression to irreversible damage to the renal parenchyma [1].

The main risk factors for urinary tract stone formation include dietary habits, inadequate hydration, genetic predisposition, climatic conditions, excess body weight, and metabolic disorders. The severity and combination of these factors vary significantly depending on the geographical region and socioeconomic conditions, which leads to an uneven global distribution of UL prevalence. At the same time, contemporary epidemiological data indicate a stable global trend toward increasing incidence, particularly in regions with warm climates and amid significant changes in dietary patterns among the population [2,3]. From 2000 to 2021, surveillance data demonstrated an increase of 26.7 % in the number of UL cases [4].

The development of endoscopic stone fragmentation techniques has resulted in the leading position of laser lithotripsy in the surgical treatment of UL. It is divided into percutaneous nephrolithotripsy and ureterorenoscopy, with the possibility of using flexible ureterorenoscopes. A comparative study of 724 patients demonstrated that the incidence of inflammatory changes in the postoperative period was higher after percutaneous access than after ureterorenoscopy (24.6 % vs. 8.6 %, $p < 0.001$) [5]. The advantages of laser lithotripsy also include the ability to fragment stones of any density and location, with achievement of the highest "stone-free" percentage through intraoperative fragment extraction and immediate restoration of urodynamics [6,7].

The ultimate goal of any intervention is resolution of the clinical problem with minimal complications. Infectious complications after laser lithotripsy in patients with UL remain a serious clinical problem with an overall incidence of approximately 10 % [8]. Experimental and clinical evidence suggests that the increase in intrarenal pressure caused by irrigation fluid during surgery, with subsequent pyelovenous reflux, triggers bacterial translocation and bacteraemia from flora residing on the surface and within the substance of calculi [9,10]. This mechanism also precipitates clinical manifestations of infection of varying severity [11]. The damaging effect of laser energy should also be considered: energy is not precisely directed but is scattered within the confined space of the ureter or renal pelvis, thereby injuring the surrounding urothelium [12].

According to literature, the principal complication in the postoperative period after laser lithotripsy is exacerbation of the urinary tract and systemic inflammatory responses. In a study [13] involving 492 operated patients, inflammatory changes were observed in 8.5 %, defined by fever ($\geq 38^\circ\text{C}$) with pyuria (≥ 10 leukocytes per high-power field). Among the 42 patients with infectious complications, pyuria combined with fever was present in 33.3 % of patients, signs of systemic inflammatory response syndrome appeared in 54.8 %, and sepsis was diagnosed in 11.9 % of patients [13].

An analysis of global clinical experience in the period between 2015 and 2024, encompassing 19 studies with

a total of 939,860 patients who underwent ureteroscopy for urolithiasis, showed that the frequency of post-surgical infectious complications ranged from 0.8 % to 18.2 %, averaging 7.8 %. The most frequently reported complications were fever (up to 16.2 %) and urinary tract infections (up to 12.3 %), while severe complications included sepsis (up to 7.0 %) and septic shock (up to 1.9 %) [14].

The search for informative prognostic factors for complications after laser lithotripsy, particularly urinary tract inflammatory exacerbation, remains highly relevant. However, published results of studies by different authors demonstrate ambiguous data. Thus, despite a certain number of studies [15,16] on the factor of prior stenting of the ureter, their results remain controversial. For instance, the study [15] proves that prior installation of a J-J stent statistically significantly increases the risk for infectious complications after lithotripsy (OR = 1.91, 95 % CI 1.26–2.91, $p = 0.002$). At the same time, other authors' results refute the previous statement, reporting statistical data on the absence of significant differences in the frequency of complications between stented and non-stented groups (OR 0.94, 95 % CI 0.67–1.33, $p = 0.73$) [16].

Contemporary data regarding lithotripsy duration as a risk factor for complications consistently indicate increasing risk with prolonged operative time. However, the results of studies on this risk factor demonstrate the need to continue research in this direction, since the cut-off time established by different researchers differs [17,18]. Researchers [17] found that an operative duration exceeding 90 minutes significantly increases the rate of adverse events, mortality, and intensive care unit admissions. In contrast, another study [18] identified a threshold of 70 minutes for an increased risk of urinary tract inflammatory changes.

Therefore, it is necessary to clarify the prognostic risk factors for urinary tract inflammatory exacerbation in patients with UL after lithotripsy, accounting for disease characteristics, features of the lithotripsy procedure, and relevant comorbid conditions.

Aim

To identify informative clinical and prognostic risk factors for urinary tract inflammatory exacerbation in patients with urolithiasis after laser lithotripsy.

Material and methods

The study was conducted at Vitacenter LLC between 2023 and 2026. The prospective open study enrolled 74 patients with UL who underwent surgical treatment via laser lithotripsy. Patient age ranged from 19 to 74 years, with a median age of 48.0 [43.0; 58.0] years. There were 50 men and 24 women.

UL was diagnosed based on anamnestic and clinical data, as well as instrumental examinations (ultrasound and computed tomography of the urinary tract) and laboratory findings, in accordance with the European Association of Urology guideline (2025) and Ministry of Health of Ukraine guidelines: guideline No. 00238 on Urolithiasis (dated 06.09.2017) and guideline No. 00232 on Urinary Tract Infections (dated 22.05.2017).

Inclusion criteria were confirmed diagnosis of UL, surgical intervention with laser lithotripsy, age 18–74 years

and written voluntary informed consent to participate in the study. Exclusion criteria were acute inflammatory process of the urinary tract and comorbid pathology in the decompensation stage.

Laser lithotripsy was performed in all patients using the MultiPulse HoPlus holmium laser manufactured by Asclepion Laser Technologies GmbH (Germany) in fragmentation mode with the following parameters: pulse energy 1.2 J, frequency 20 Hz. All patients received routine perioperative antibiotic prophylaxis in accordance with the standard "Parenteral perioperative antibiotic prophylaxis", as per Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 822 dated 17.05.2022.

Patients with UL were divided into 2 groups according to the presence of laboratory manifestations of inflammatory changes in the urinary tract on the second postoperative day. Group I (main) included 36 patients with urinary inflammatory changes; Group II (comparison) comprised 38 patients without such changes. All patients were examined before lithotripsy and on the second postoperative day. The study evaluated comorbid conditions (diabetes mellitus and chronic pyelonephritis in remission), history of stone passage, prior ureteral stenting, stones localization (kidney or ureter), stone size lithotripsy duration, and other parameters.

Urinalysis was performed on the second day after lithotripsy using an automated urine analyser, Laura XI Erba (Germany), in the laboratory of the University Clinic of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University.

The obtained data were statistically analyzed using Statistica 13 for Windows (No. JPZ804I382130ARCN10-J). Results were presented as absolute values and relative frequencies (abs., %) and as median (Me) with interquartile range [Q25; Q75]. Between-group differences in categorical variables were assessed using the chi-square (χ^2) test; differences in quantitative variables were assessed using the Mann-Whitney U test. Gamma correlation was performed for associations between categorical variables and quantitative indicators; Spearman correlation was performed for associations between quantitative variables. To assess independent risk factors, relative risk (RR) was calculated. Statistical significance was defined as $p < 0.05$.

Results

The study results have demonstrated that 48.6 % (36 out of 74) of patients with UL presented with laboratory signs of urinary tract inflammatory exacerbation on the second day after laser lithotripsy, despite no such signs being present prior to lithotripsy. Urinary tract inflammatory exacerbation after lithotripsy was manifested as leukocyturia in all (100 %) patients, ranging from 51/ μ L to 4748/ μ L; elevated epithelial cell count in 72.2 % of patients (5/ μ L to 165/ μ L); erythrocyturia in all (100 %) patients (118/ μ L to 11,770/ μ L); bacteriuria in 88.9 % of patients (46/ μ L to 628/ μ L); and elevated crystal count in 83.3 % of patients (5/ μ L to 782/ μ L) (Table 1).

These urinary changes were accompanied by haematological findings, namely, leukocytosis in 44.4 % of patients, neutrophilia in 16.7 %, and a left shift of the leukocyte differential in 11.1 %. Notably, an elevated neutrophil-to-lymphocyte (N/L) ratio, a marker of systemic acute inflammatory response, was detected in 38.9 % of patients,

Table 1. Characteristics of urinary tract inflammatory exacerbation in patients with UL on the second day after lithotripsy

Parameter, measurement unit	Group 1, n = 36	Reference values
Changes in urine		
Increased white blood cell count, abs. (%)	36 (100)	–
Leukocyturia, Me [Q25; Q75], No./ μ L	154.5 [93.0; 427.0]	<50
Increased epithelial cell count, abs (%)	26 (72.2)	–
Epithelial cells, Me [Q25; Q75], No./ μ L	26 [0; 45]	\leq 0
Increased erythrocyte count, abs. (%)	36 (100)	–
Erythrocytes, Me [Q25; Q75], No./ μ L	962 [710; 3071]	<50
Increased bacteria count, abs. (%)	32 (88.89)	–
Bacteria, Me [Q25; Q75], No./ μ L	216 [77; 278]	<40
Increased crystal count, abs. (%)	30 (83.33)	–
Crystals, Me [Q25; Q75], No./ μ L	95.5 [31; 319]	\leq 0
Changes in blood		
Leukocytosis, abs. (%)	16 (44.4)	–
Neutrophilia, abs. (%)	6 (16.7)	–
Left shift of leukocyte differential, abs. (%)	4 (11.1)	–
Elevated N/L ratio, abs. (%)	14 (38.9)	1.0–3.0
N/L, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	2.19 [1.66; 3.33]	–
General response		
Fever >38 °C, abs. (%)	8 (22.2)	–

with a median of 2.19 [1.66; 3.33]. Febrile fever (>38 °C) was recorded in 22.2 % of patients during the specified observation period (Table 1).

Correlation analysis has revealed a relationship between urinary inflammatory changes (indicating urinary inflammatory process exacerbation in patients with UL on the second day after lithotripsy) and systemic inflammatory indicators. A gamma correlation was established between the presence of inflammatory changes in the urine and the level of blood leukocytosis ($r = +0.45$, $p < 0.05$), and the N/L ratio ($r = +0.44$, $p < 0.05$). Spearman correlation analysis demonstrated associations between body temperature elevation and blood leukocytosis severity ($r = +0.413$, $p < 0.01$) and the level of increase in the N/L ratio ($r = +0.567$, $p < 0.01$).

To identify informative prognostic risk factors for urinary tract inflammatory exacerbation in patients with UL after lithotripsy, demographic indicators, comorbidities, disease history, and intraoperative parameters were compared between groups.

Comparative analysis of demographic indicators and comorbidities has demonstrated that Group I patients (with laboratory signs of inflammatory exacerbation) had a significantly higher frequency of diabetes mellitus (22.2 % vs. 5.3 %; $\chi^2 = 4.55$; $p = 0.03$), chronic pyelonephritis in remission at the time of lithotripsy (61.1 % vs. 36.8 %; $\chi^2 = 4.36$; $p = 0.04$), and the combination of both comorbidities (16.7 % vs. 2.6 %; $\chi^2 = 4.25$; $p = 0.04$) compared with Group II patients. Demographic indicators did not differ significantly between groups (Table 2).

Further analysis compared characteristics of the UL course prior to lithotripsy and operative duration to clarify risk factors for urinary inflammatory process exacerbation on the second day after lithotripsy. It has been found that an increase in lithotripsy duration of ≥ 60 minutes was significantly more frequent associated with urinary inflammatory process on the second day after lithotripsy (55.6 % versus 26.3 % of patients, $\chi^2 = 6.56$, $p = 0.01$). At the same time, other parameters, history of stone passage, pre-operative

Table 2. Comparison of demographic indicators and comorbidities in patients with UL according to the development of urinary tract inflammatory exacerbation on the second day after lithotripsy

Parameter, measurement unit	Patients with UL		χ^2	p
	Group 1, n = 36	Group 2, n = 38		
Demographics				
Males, abs. (%)	26 (72.2)	24 (63.2)	0.69	0.40
Females, abs. (%)	10 (27.8)	14 (36.8)	0.69	0.40
Age, Me [Q25; Q75], years	50.5 [45.0; 60.0]	46.0 [28.0; 58.0]	–	0.34
Young age, abs. (%)	8 (22.2)	14 (36.8)	1.89	0.16
Middle age, abs. (%)	16 (44.4)	16 (42.1)	0.04	0.83
Older age, abs. (%)	12 (33.4)	8 (21.1)	1.41	0.23
Comorbidities				
Diabetes mellitus, abs. (%)	8 (22.2)	2 (5.3)	4.55	0.03
Chronic pyelonephritis, abs. (%)	22 (61.1)	14 (36.8)	4.36	0.04
Combination of diabetes mellitus and chronic pyelonephritis, abs. (%)	6 (16.7)	1 (2.6)	4.25	0.04

p: significance of the intergroup difference.

Table 3. Comparison of UL course characteristics and operative duration according to the development of urinary tract inflammatory exacerbation on the second day after lithotripsy

Parameter, measure unit	Patients with UL		χ^2	p
	Group 1, n = 36	Group 2, n = 38		
History of stone passage, abs. (%)	6 (16.7)	10 (26.3)	1.02	0.31
Pre-operative ureteral stent, abs. (%)	12 (33.3)	14 (36.8)	0.10	0.75
Stone localization in the kidney, abs. (%)	22 (61.1)	22 (57.9)	0.08	0.77
Stone size ≥ 20 mm, abs. (%)	12 (31.6)	8 (22.2)	0.82	0.36
Lithotripsy duration ≥ 60 minutes, abs. (%)	20 (55.6)	10 (26.3)	6.56	0.01

p: significance of the intergroup difference.

Table 4. Prognostic significance of comorbidities and lithotripsy duration for urinary tract inflammatory exacerbation in patients with UL on the second day after lithotripsy

Risk factors, measurement units	Patients with UL		RR (95 % CI)	p
	Group 1, n = 36	Group 2, n = 38		
Diabetes mellitus, abs. (%)	8 (22.2)	2 (5.3)	4.22 [0.96–18.57]	0.056
Chronic pyelonephritis, abs. (%)	22 (61.1)	14 (36.8)	1.66 [1.02–2.71]	0.040
Combination of diabetes mellitus and chronic pyelonephritis, abs (%)	6 (16.7)	1 (2.6)	6.33 [0.80–50.06]	0.080
Lithotripsy duration ≥ 60 minutes, abs. (%)	20 (55.6)	10 (26.3)	2.11 [1.15–3.87]	0.016

ureteral stenting, stone localization (kidney or ureter), and stone size >20 mm, did not differ significantly between groups ($p > 0.05$) (Table 3).

Considering the statistically significant higher prevalence of comorbidities in Group 1 patients, including diabetes mellitus, chronic pyelonephritis in remission at the time of lithotripsy, and their combination, as well as the longer lithotripsy duration of 60 minutes or more compared with Group 2, relative risk analysis was performed to identify the most informative independent risk factors. The results have shown that independent prognostic factors associated with exacerbation of the inflammatory process in the urinary tract on the second day after lithotripsy were the presence of comorbidity, specifically chronic pyelonephritis, RR 1.66 [95 % CI 1.02–2.71] ($p = 0.040$), and a lithotripsy duration of 60 minutes or longer, RR 2.11 [95 % CI 1.15–3.87] ($p = 0.016$) (Table 4).

Discussion

According to a meta-analysis [5], the frequency of systemic inflammatory response after endoscopic laser lithotripsy is approximately 12 %; however, the authors note that transient leukocyturia and bacteriuria are recorded in more than 40 % of patients within the first 48 hours after the intervention. The results of the present study are consistent with this reported frequency of laboratory changes: 48.6 % of patients with UL on the second day after lithotripsy presented with urinary tract inflammatory exacerbation characterized by leukocyturia (100.0 %), elevated epithelial cell count (72.2 %), erythrocyturia (100.0 %), bacteriuria (88.9 %), and crystalluria (83.3 %).

Notably, these changes developed despite preoperative antibiotic prophylaxis administered to all patients in accordance with current guidelines, and despite the absence of signs of acute urinary tract inflammation prior to lithotripsy. Findings from other researchers [19] confirm that urinary tract inflammation cannot be entirely prevented in all patients after laser lithotripsy, even with a full course of broad-spectrum antibiotics for those with bacteriologically negative urine tests or targeted therapy in bacteriologically positive cases.

According to our study results, the relationship between urinary changes, indicating inflammatory process exacerbation in the urinary tract, and acute inflammatory indicators was confirmed by a gamma correlation between the presence of urinary inflammatory changes and blood leukocytosis levels ($r = +0.45$, $p < 0.05$) and the N/L ratio ($r = +0.44$, $p < 0.05$). In contemporary literature, the attention of researchers is attracted by the assessment of the prognostic role of acute inflammatory indicators in the infectious disease course, while an elevated N/L ratio is regarded as an acute inflammatory marker associated with unfavorable disease course [20].

The above discussion underscores the need to identify informative prognostic factors influencing the development of inflammatory changes in the urinary tract during the post-operative period. A 2021 meta-analysis of demographic data revealed a predominance of men among patients with UL, comprising 67 % of the study population [4]. In the present study, male patients with UL likewise predominated, accounting for 67.6 % (50 out of 74), which is fully consistent with the reported epidemiological pattern. Nevertheless, regarding sex as a risk factor for complications after lithotripsy, one study demonstrated an association between female sex and greater susceptibility to infectious complications (OR = 1.82, 95 % CI 1.48–2.23, $p < 0.0001$) [21]. However, no statistically significant sex-based difference ($p > 0.05$) was observed in the present study.

Assessment of comorbidities in patients with UL has established prognostic significance for postoperative complications, as demonstrated in several studies [5,13,21,22,23]. The present study also analyzed the role of comorbid pathology, namely chronic pyelonephritis in remission and diabetes mellitus without signs of decompensation. According to our results, the frequency of urinary tract inflammatory exacerbation in patients with UL after lithotripsy was significantly higher in those with comorbid diabetes mellitus (22.2 % vs. 5.3 %, $p = 0.03$), chronic pyelonephritis in remission at the time of lithotripsy (61.1 % vs. 36.8 %, $p = 0.04$), and the combination of both

conditions (16.6 % vs. 2.6 %, $p = 0.04$). These findings align with published data [22] which report postoperative urinary tract infection rates of 29 % in patients with UL and concomitant diabetes mellitus versus 11 % in those without this comorbidity ($p = 0.04$). Studies [13,18,21,22,24] have similarly demonstrated that impaired glycemic control was associated with a higher rate of postoperative urinary tract inflammatory complications.

Our study has identified that comorbid chronic pyelonephritis, even in the remission phase, was a significant risk factor for urinary tract inflammatory exacerbation in patients with UL after lithotripsy, RR 1.66 [95 % CI 1.02–2.71] ($p = 0.040$). This established association is explained in modern literature. Respectively, researchers [5,23] consider that prior or chronic upper urinary tract infections promote microbial biofilm persistence on stone surfaces and within the renal calyceal system. The prognostic value of the combination of diabetes mellitus and chronic pyelonephritis (16.7 % vs. 2.6 %, $p = 0.04$) in patients with UL on the second day after lithotripsy was also demonstrated in this study.

It is noteworthy that in addition to comorbid pathology in patients with UL, the assessment of the UL course and the performed lithotripsy is of particular importance in predicting complications after lithotripsy. An important pathophysiological mechanism underlying postoperative infectious and inflammatory complications in patients with UL after lithotripsy is the elevation of intrarenal pressure by irrigation fluid, with resulting pyelovenous and pyelolymphatic reflux [9,11]. According to experimental and clinical data, exceeding the threshold values of intrarenal pressure (>30 mmHg) is associated with translocation of bacteria and endotoxins from stone surfaces to the systemic circulation [25,26,27]. Additionally, laser energy causes local urothelial damage, which facilitates microbial adhesion and invasion [25,26,27].

The present study demonstrated that lithotripsy duration ≥ 60 minutes was associated with a significantly higher rate of urinary tract inflammatory exacerbation (55.6 % vs. 26.3 %, $p = 0.01$) in patients with urolithiasis. Moreover, when assessing the relative risk, we have found that the most informative independent prognostic risk factor for urinary tract inflammatory exacerbation in patients with UL on the second day after lithotripsy was the lithotripsy duration of ≥ 60 minutes RR 2.11 [95 % CI 1.15–3.87] ($p = 0.016$).

Consistent findings have been reported in multinational registry studies, where operative time <75 minutes was defined as associated with a minimal rate of postoperative complications [24]. This substantiates the idea of a combined effect of elevated irrigation pressure, a larger volume of irrigation fluid, prolonged mechanical and thermal urothelial exposure, and a higher risk of mucosal microtrauma [28]. One of the most debated risk factors for post-lithotripsy urinary tract inflammation is prior ureteral stenting. Some authors report that prior J-J stent placement may increase the risk of postoperative infection [29], while other studies do not confirm this association [30,31,32]. In the present study, pre-operative ureteral stenting was not associated with an increased risk of postoperative urinary tract inflammation ($p > 0.05$), consistent with the findings of the latter group of investigators.

Conclusions

1. The rate of urinary tract inflammatory exacerbation on the second day after laser lithotripsy is significantly higher in patients with a combination of urolithiasis and diabetes mellitus (22.2 % vs. 5.3 %; $p = 0.03$), chronic pyelonephritis in remission at the time of lithotripsy (61.1 % vs. 36.8 %; $p = 0.04$), and both conditions combined (16.7 % vs. 2.6 %; $p = 0.04$).

2. Lithotripsy duration of 60 minutes or longer is associated with a significantly higher rate of urinary tract inflammatory exacerbation in patients with urolithiasis on the second day after lithotripsy (55.6 % vs. 26.3 %; $p = 0.01$).

3. The most informative prognostic risk factors for urinary tract inflammatory exacerbation in patients with urolithiasis on the second day after lithotripsy are comorbid chronic pyelonephritis (RR 1.66 [95 % CI 1.02–2.71], $p = 0.040$) and lithotripsy duration ≥ 60 minutes (RR 2.11 [95 % CI 1.15–3.87], $p = 0.016$).

Prospects for further research. In our opinion, future research should focus on developing individualised management algorithms for patients with urolithiasis scheduled for laser lithotripsy, incorporating the identified risk factors, and on validating a multivariable predictive model for post-operative inflammatory complications.

Ethical approval

The Bioethics Committee of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University has reviewed the materials presented in the article and found no violations of ethical standards as outlined in applicable regulatory documents, including the Declaration of Helsinki, the Council of Europe's Convention on Human Rights and Biomedicine (Oviedo Convention), and other relevant legal instruments. The study complies with the current legislation of Ukraine. The Committee's conclusion is documented in the minutes of the meeting (Extract from Protocol No. 4 dated March 12, 2026). Written informed consent was obtained from all participants.

Funding

The study was conducted without external financial support.

Conflict of interests: authors have no conflict of interest to declare.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Надійшла до редакції / Received: 03.03.2026

Після доопрацювання / Revised: 01.05.2026

Схвалено до друку / Accepted: 07.05.2026

Information about the authors:

Morhuntsov V. O., MD, PhD student at the Department of Urology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine. ORCID ID: 0009-0000-6950-9145

Lyulko O. O., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Urology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine. ORCID ID: 0009-0008-6077-8494

Riabokon O. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Infectious Diseases, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0002-7394-4649

Відомості про авторів:

Морхунцов В. О. аспірант каф. урології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

Льолько О. О., д-р мед. наук, професор каф. урології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

Рябоконе О. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. інфекційних хвороб, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.



Vladyslav Morhuntsov (Владислав Моргунцов)
vo.morgun@gmail.com

References

1. Stamatelou K, Goldfarb DS. Epidemiology of kidney stones. *Health (Basel)*. 2023;11(3):424. doi: [10.3390/healthcare11030424](https://doi.org/10.3390/healthcare11030424)
2. Emami E, Heidari-Soureshjani S, Oroojeni Mohammadjavad A, Sherwin CM. Obesity and the Risk of Developing Kidney Stones: A Systematic Review and Meta-analysis. *Iran J Kidney Dis*. 2023;17(2):63-72.
3. Lu Z, Chen Y, Tang Z, Zhang J, Li Z, Tang F, et al. Basal metabolic rate and the risk of urolithiasis: a two-sample Mendelian randomization study. *World J Urol*. 2024;42(1):235. doi: [10.1007/s00345-024-04946-x](https://doi.org/10.1007/s00345-024-04946-x)
4. GBD 2021 Urolithiasis Collaborators. The global, regional, and national burden of urolithiasis in 204 countries and territories, 2000-2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *EClinicalMedicine*. 2024;78:102924. doi: [10.1016/j.eclinm.2024.102924](https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2024.102924)
5. Ye S, Wang W, Yu Z, Luo J. Risk factors for systemic inflammatory response syndrome after endoscopic lithotripsy for upper urinary calculi. *BMC Urol*. 2023;23(1):59. doi: [10.1186/s12894-023-01230-9](https://doi.org/10.1186/s12894-023-01230-9)
6. Pagonis K, Katsakioti P, Petinaris A, Tatanis V, Tsaturyan A, Faria Costa G, et al. High-power Holmium:Yag lithotripsy in bladder urolithiasis: Is it safe and effective? A combined clinical and experimental study. *Arab J Urol*. 2024;22(3):145-51. doi: [10.1080/20905998.2024.2304516](https://doi.org/10.1080/20905998.2024.2304516)
7. Sharma S, Sabale V, Satav V, Mulay A. To Evaluate the Impact of Ho:YAG Laser Lithotripsy for Ureteroscopic Removal of Proximal and Distal Ureter Calculi. *Cureus*. 2023;15(10):e47498. doi: [10.7759/cureus.47498](https://doi.org/10.7759/cureus.47498)
8. De Coninck V, Keller EX, Somani B, Giusti G, Proietti S, Rodriguez-Socarras M, et al. Complications of ureteroscopy: a complete overview. *World J Urol*. 2020;38(9):2147-66. doi: [10.1007/s00345-019-03012-1](https://doi.org/10.1007/s00345-019-03012-1)
9. Yuan Q, Guo J, He L, Chen Q, Zou X, Yang S, et al. Retrospective analysis of the risk factors and drug resistance of pathogenic bacteria in systemic inflammatory response syndrome after ureteroscopic holmium laser lithotripsy for impacted ureteral calculi. *Int J Gen Med*. 2022;15:3923-31. doi: [10.2147/IJGM.S356540](https://doi.org/10.2147/IJGM.S356540)
10. Hatt JK, Rather PN. Role of bacterial biofilms in urinary tract infections. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2008;322:163-92. doi: [10.1007/978-3-540-75418-3_8](https://doi.org/10.1007/978-3-540-75418-3_8)
11. Tokas T, Herrmann T, Skolarikos A, Nagele U; Training and Research in Urological Surgery and Technology (T.R.U.S.T.)-Group. Pressure matters: intrarenal pressures during normal and pathological conditions, and impact of increased values to renal physiology. *World J Urol*. 2019;37(1):125-31. doi: [10.1007/s00345-018-2378-4](https://doi.org/10.1007/s00345-018-2378-4)
12. Ortner G, Rice P, Nagele U, Herrmann T, Somani BK, Tokas T. Tissue thermal effect during lithotripsy and tissue ablation in endourology: a systematic review of experimental studies comparing Holmium and Thulium lasers. *World J Urol*. 2023;41(1):1-12. doi: [10.1007/s00345-022-04242-6](https://doi.org/10.1007/s00345-022-04242-6)
13. Senocak C, Ozcan C, Sahin T, Yilmaz G, Ozyuvani E, Sarikaya S, et al. Risk Factors of Infectious Complications after Flexible Ureterorenoscopy with Laser Lithotripsy. *Urol J*. 2018;15(4):158-63. doi: [10.22037/uj.v0i0.3967](https://doi.org/10.22037/uj.v0i0.3967)
14. Pischetola A, Hughes T, Geraghty R, Boulmani M, Somani BK. Incidence of urinary infections and urosepsis after ureteroscopy for stone disease: a systematic review of literature. *Ther Adv Urol*. 2026;18:17562872251412050. doi: [10.1177/17562872251412050](https://doi.org/10.1177/17562872251412050)
15. Nevo A, Mano R, Baniel J, Lifshitz DA. Ureteric stent dwelling time: a risk factor for post-ureteroscopy sepsis. *BJU Int*. 2017;120(1):117-22. doi: [10.1111/bju.13796](https://doi.org/10.1111/bju.13796)
16. Yang Y, Tang Y, Bai Y, Wang X, Feng D, Han P. Preoperative double-J stent placement can improve the stone-free rate for patients undergoing ureteroscopic lithotripsy: a systematic review and meta-analysis. *Urolithiasis*. 2018;46(5):493-9. doi: [10.1007/s00240-017-1012-z](https://doi.org/10.1007/s00240-017-1012-z)
17. Tobe T, Inoue T, Yamamichi F, Tomimaga K, Fujita M, Fujisawa M, Miyake H. Predictive factors for prolonged operative time in ureteroscopic lithotripsy for ureteral stones A retrospective cohort study. *Can Urol Assoc J*. 2024;18(9):E261-8. doi: [10.5489/cuaj.8713](https://doi.org/10.5489/cuaj.8713)
18. Jayanth, Paul R. F, Gopi R, Singh R. Predictors of febrile urinary tract infection after ureterorenoscopy for urinary stones. *Int Surg J*. 2023;10(12):1925-9. doi: [10.18203/2349-2902.isj20233673](https://doi.org/10.18203/2349-2902.isj20233673)
19. Homsy Y, Arnold P, Zhang W. Phase II/III dose ranging study of tamsulosin as treatment for children with neuropathic bladder. *J Urol [Internet]*. 2011;186(5):2033-9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2011.07.021>
20. Li X, Liu C, Mao Z, Xiao M, Wang L, Qi S, Zhou F. Predictive values of neutrophil-to-lymphocyte ratio on disease severity and mortality in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2020;24(1):647. doi: [10.1186/s13054-020-03374-8](https://doi.org/10.1186/s13054-020-03374-8)
21. Ma YC, Jian ZY, Yuan C, Li H, Wang KJ. Risk Factors of Infectious Complications after Ureteroscopy: A Systematic Review and Meta-Analysis Based on Adjusted Effect Estimate. *Surg Infect (Larchmt)*. 2020;21(10):811-22. doi: [10.1089/sur.2020.013](https://doi.org/10.1089/sur.2020.013)
22. Küçük E, Güler H, Ordulu R, Aydın M, Öztürk U, Kırdag MK, et al. Impact of diabetes mellitus on stone access and surgical outcomes in patients undergoing ureteroscopic lithotripsy: a retrospective cohort study. *BMC Urol*. 2026;26(1):79. doi: [10.1186/s12894-026-02090-9](https://doi.org/10.1186/s12894-026-02090-9)
23. Çakıcı MÇ, Kazan Ö, Çiçek M, İplikçi A, Yıldırım A, Atış G. Predictive risk factors of urinary tract infection following flexible ureteroscopic lithotripsy. *Arch Esp Urol*. 2021;74(5):503-10. English.
24. Bhojani N, Miller LE, Bhattacharyya S, Cutone B, Chew BH. Risk factors for urosepsis after ureteroscopy for stone disease: A systematic review with meta-analysis. *J Endourol*. 2021;35(7):991-1000. doi: [10.1089/end.2020.1133](https://doi.org/10.1089/end.2020.1133)
25. Hong A, Leroi M, Alberto M, Bolton D, Jack G. The exponential relationship between raised intrarenal pressure and bacteraemia. *BJU Int*. 2026;137(Suppl 3):S78-S85. doi: [10.1111/bju.16856](https://doi.org/10.1111/bju.16856)
26. Chorbínska J, Krajewski W, Karpiński P, Nowak Ł, Tomczak W, Łaszkiwicz J, et al. Comparison of the microbiome of bladder urine, upper urinary tract urine, and kidney stones in patients with urolithiasis. *Cent European J Urol*. 2025;78(2):206-20. doi: [10.5173/cej.2025.0020](https://doi.org/10.5173/cej.2025.0020)
27. Schwaderer AL, Wolfe AJ. The association between bacteria and urinary stones. *Ann Transl Med*. 2017;5(2):32. doi: [10.21037/atm.2016.11.73](https://doi.org/10.21037/atm.2016.11.73)
28. Itami Y, Miyake M, Owari T, Iwamoto T, Gotoh D, Momose H, et al. Optimal timing of ureteroscopic lithotripsy after the initial drainage treatment and risk factors for postoperative febrile urinary tract infection in patients with obstructive pyelonephritis: a retrospective study. *BMC Urol*. 2021;21(1):10. doi: [10.1186/s12894-020-00754-8](https://doi.org/10.1186/s12894-020-00754-8)
29. Dai L, Xiang J, Liu X, Wen X, Tan L, Zhang J. Risk factors for urosepsis following ureteroscopic lithotripsy: a systematic review and meta-analysis. *Front Surg*. 2025;12:1603311. doi: [10.3389/fsurg.2025.1603311](https://doi.org/10.3389/fsurg.2025.1603311)
30. Ordonez M, Hwang EC, Borofsky M, Bakker CJ, Gandhi S, Dahm P. Ureteral stent versus no ureteral stent for ureteroscopy in the management of renal and ureteral calculi. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;2(2):CD012703. doi: [10.1002/14651858.CD012703.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD012703.pub2)
31. Lei P, Simayi A, Wang S, Liu B, Jia H, Zhang P, Liu Y, Du W, Li J. Comparison of the effects of commonly used double-J stents on stone-free rates and ureteral stent-related symptoms after lithotripsy for upper urinary tract stones. *Cent European J Urol*. 2026;79(1):23-9. doi: [10.5173/cej.2024.0276](https://doi.org/10.5173/cej.2024.0276)
32. Sun J, Xu J, OuYang J. Risk factors of infectious complications following ureteroscopy: A systematic review and meta-analysis. *Urol Int*. 2020;104(1-2):113-24. doi: [10.1159/000504326](https://doi.org/10.1159/000504326)

Comparative analysis of iron metabolism proteins in the pathogenesis of anemia in chronic kidney disease

G. M. Efendiyeva^{id}A,B,C, G. A. Jafarova^{id}D,E,F

Azerbaijan Medical University, Baku

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

Disturbances in iron metabolism play a key role in the pathophysiology of chronic kidney disease (CKD), contributing to clinical complications, particularly the development of anemia. Evaluating the diagnostic utility of iron metabolism proteins in CKD patients, depending on disease progression, is of great significance both diagnostically and therapeutically.

Aim: to evaluate the role of iron metabolism proteins in the pathogenesis of anemia and their clinical diagnostic value in patients with chronic kidney disease at both the conservative and terminal stages.

Materials and methods. The study included patients with stage II–III CKD (conservative group) and terminal-stage CKD undergoing hemodialysis (terminal group), as well as healthy controls. Serum levels of hemoglobin, iron, erythropoietin, ferritin, transferrin, lactoferrin, ferroportin, hepcidin, and haptoglobin were analyzed.

Results. In terminal-stage CKD, the concentrations of hemoglobin (22.1 %, $p < 0.001$ and 28.6 %, $p = 0.001$), erythropoietin (26.8 % and 32.5 %, $p < 0.001$), iron (18.3 %, $p = 0.004$ and 33.0 %, $p < 0.001$), TIBC (14.5 %, $p < 0.001$ and 17.3 %, $p = 0.003$), LIBC (14.4 %, $p = 0.006$ and 14.8 %, $p = 0.039$), and transferrin (11.3 %, $p = 0.042$ and 30.8 %, $p = 0.008$) were significantly lower in both men and women compared to the conservative group. In contrast, ferritin (2.3-fold and 2.1-fold, $p < 0.001$), hepcidin (82.2 % and 65.1 %, $p < 0.001$), ferroportin (50.0 % and 46.2 %, $p < 0.001$), and lactoferrin (2.2-fold and 87.5 %, $p < 0.001$) levels were significantly increased in the terminal stage group compared to the conservative group. Ferritin and hepcidin demonstrated the highest diagnostic performance in CKD, showing excellent sensitivity, specificity, and diagnostic efficiency. Lactoferrin and erythropoietin also showed strong diagnostic value, while ferroportin exhibited moderate diagnostic performance. Transferrin demonstrated the lowest diagnostic efficiency, indicating limited standalone clinical usefulness.

Conclusions. This study demonstrates that functional iron deficiency in end-stage renal disease is mediated by systemic inflammation. These findings underscore the pivotal role of iron metabolism proteins in the pathogenesis of renal anemia and validate their clinical utility as diagnostic biomarkers and therapeutic targets.

Keywords:

chronic kidney disease, iron metabolism, erythropoietin, lactoferrin, hepcidin.

Zaporozhye

Medical Journal.
2026;28(3):217-224

Порівняльний аналіз білків метаболізму заліза в патогенезі анемії при хронічній хворобі нирок

Г. М. Ефендієва, Г. А. Джафарова

Порушення метаболізму заліза відіграють ключову роль у патофізіології хронічної хвороби нирок (ХХН), спричиняючи клінічні ускладнення, як-от анемію. Дослідження інформативності білків метаболізму заліза у пацієнтів із ХХН залежно від прогресування захворювання має важливе діагностичне та терапевтичне значення.

Мета роботи – оцінити роль білків метаболізму заліза в патогенезі анемії та їхню клінічну інформативність у пацієнтів із ХХН на консервативній і термінальній стадіях.

Матеріали і методи. У дослідженні взяли участь 44 пацієнти з ХХН II–III стадії, які не отримували гемодіаліз (консервативна група), та 46 пацієнтів із ХХН термінальної стадії, яким регулярно виконували гемодіаліз (термінальна група). До контрольної групи залучили 20 практично здорових осіб. У всіх учасників аналізували рівень креатиніну, гемоглобіну, еритропоєтину, заліза, гаптоглобіну, феритину, трансферину, лактоферину та гепсидину в крові.

Результати. У термінальній стадії ХХН концентрації гемоглобіну (22,1 %, $p < 0,001$ та 28,6 %, $p = 0,001$), еритропоєтину (26,8 % та 32,5 %, $p < 0,001$), заліза (18,3 %, $p = 0,004$ та 33,0 %, $p < 0,001$), загальної залізов'язувальної здатності сироватки (ТІВС; 14,5 %, $p < 0,001$ та 17,3 %, $p = 0,003$), латентної залізов'язувальної здатності (ЛІВС; 14,4 %, $p = 0,006$ та 14,8 %, $p = 0,039$), а також трансферину (11,3 %, $p = 0,042$ та 30,8 %, $p = 0,008$) статистично значущо нижчі і в чоловіків, і в жінок порівняно з консервативною групою. Натомість рівні феритину (у 2,3 та 2,1 рази, $p < 0,001$), гепсидину (82,2 % та 65,1 %, $p < 0,001$), феропортину (50,0 % та 46,2 %, $p < 0,001$) і лактоферину (у 2,2 рази та на 87,5 %, $p < 0,001$) статистично значущо підвищені в групі термінальної стадії порівняно з консервативною. Феритин і гепсидин мали найвищу діагностичну ефективність при ХХН, характеризуючись відмінною чутливістю, специфічністю та загальною діагностичною точністю. Лактоферин та еритропоєтин також мали високу діагностичну цінність, а феропортин показав помірну діагностичну ефективність. Трансферин мав найнижчу діагностичну ефективність, що свідчить про його обмежену самостійну клінічну значущість.

Висновки. Функціональний дефіцит заліза виникає на фоні запалення при ХХН у термінальній стадії. Ці зміни підтверджують важливу роль білків метаболізму заліза в патогенезі анемії, що пов'язана з ХХН, та обґрунтовують їхнє клініко-діагностичне та практичне значення.

Ключові слова:

хронічна хвороба нирок, метаболізм заліза, еритропоєтин, лактоферин, гепсидин.

Запорізький

медичний журнал.
2026. Т. 28, № 3(156).
С. 217-224

Chronic kidney disease (CKD) continues to remain a serious public health problem worldwide. According to the World Health Organization, more than 800 million people are currently affected by this disease, and this number is increasing every year [1,2]. CKD is an irreversible, progressive condition defined by abnormalities of kidney structure or function, including renal parenchymal damage, albuminuria, or other markers of kidney damage, or a sustained reduction in glomerular filtration rate to below 60 mL/min/1.73 m² persisting for three months or longer [2,3]. The disease gradually leads to impairment of the filtration, excretory, and endocrine functions of the kidneys, ultimately resulting in acute or end-stage renal failure. Anemia, one of the major complications of CKD, not only worsens the course of the disease but also reduces quality of life, increases cardiovascular risks, and negatively affects survival rates [3,4,5].

In modern practice, relying solely on hemoglobin and hematocrit indices is not sufficient for the diagnosis of anemia. A more precise approach requires the analysis of iron metabolism proteins, their interactions, and their associations with inflammatory biomarkers. These biomarkers provide deeper insights into the etiopathogenesis of anemia in CKD and enable a more individualized approach.

Several complex mechanisms are involved in the development of anemia in CKD. One of the main causes is the reduced synthesis of erythropoietin (EPO) in the kidneys. EPO deficiency leads to the inhibition of erythropoiesis. On the other hand, under the influence of inflammatory cytokines, increased synthesis of hepcidin impairs the release of iron from stores and its absorption from the intestine, thereby exacerbating functional iron deficiency [6].

Disruption of iron metabolism plays a central role in the development of anemia. In recent years, the interactions of biomolecules and proteins involved in this process, erythropoietin, hepcidin, ferroportin, ferritin, transferrin, lactoferrin, and haptoglobin, have begun to be studied in greater detail. EPO is synthesized in type I interstitial peritubular cells located in the renal cortex and the outer medullary layer, and it ensures the differentiation of erythroid cells. EPO stimulates the production of red blood cells (erythrocytes) by inducing the synthesis of erythroferrone in erythroblasts, thereby regulating hepcidin levels. As a result, iron is released from storage sites and delivered to hematopoietic tissue. However, in CKD, reduced synthesis of EPO also leads to a decrease in erythroferrone levels, which in turn causes an increase in hepcidin. Consequently, iron mobilization is impaired and its availability for erythropoiesis becomes limited [3,6].

One of the key proteins in the regulation of iron homeostasis is hepcidin. This hormone is synthesized in the liver, and its levels are regulated by a feedback mechanism dependent on iron status, while its synthesis is controlled by iron levels, anemia, infection, inflammation, and erythropoietic activity [7]. Hepcidin binds to the iron exporter ferroportin, leading to its degradation. As a result of this mechanism, iron absorption from the intestine and iron release from macrophages and hepatocytes is significantly reduced. Activation of the inflammatory process, resulting in increased synthesis of inflammatory cytokines such as interleukin-6 (IL-6), stimulates hepcidin synthesis, thereby further exacerbating this pathological process [8,9].

Ferritin is the primary indicator reflecting the body's iron stores. However, since ferritin is an acute-phase reactant, its level does not accurately reflect actual iron reserves in chronic inflammation, including CKD. In such cases, the transferrin saturation (TSAT) can be considered a more objective indicator. A decrease in TSAT occurs against the background of reduced transferrin levels or low circulating iron and indicates functional iron deficiency. Transferrin participates in the transport of iron in plasma, and its saturation level reflects the functional iron status [10,11,12].

Lactoferrin is a glycoprotein with the ability to bind iron and regulate inflammation. It reduces hepcidin synthesis and also promotes iron mobilization from stores and stimulates erythropoiesis. Lactoferrin is a glycoprotein secreted by neutrophils and epithelial cells with a high affinity for iron. Additionally, it directly stimulates transferrin receptors, thereby accelerating the uptake of iron into cells [13,14,15].

Haptoglobin binds free hemoglobin, reducing oxidative stress that arises during hemolysis, and prevents the release of heme-bound iron, thereby decreasing the toxic effects of free iron. In CKD, its levels may vary depending on the degree of inflammation and hemolysis. Haptoglobin in these cases is considered a secondary defense mechanism. During hemolysis and chronic inflammation, haptoglobin levels can decrease, which may lead to increased toxicity of free iron, exacerbation of inflammation, and elevated hepcidin levels [16].

Although numerous studies have been conducted on iron metabolism in the pathogenesis of CKD, many questions remain unanswered. A deeper investigation of iron homeostasis physiology during CKD could help to better understand the disease's pathology and improve treatment efficacy [7]. These considerations highlight the importance of a comprehensive analysis of iron metabolism biomarkers for the timely detection of anemia, accurate differential diagnosis, and the development of effective therapeutic strategies in CKD.

Aim

The aim of the study was to evaluate the role of iron metabolism proteins in the pathogenesis of anemia in patients with CKD at conservative and terminal stages, as well as their clinical diagnostic value.

Materials and methods

The study included 44 patients aged 43–75 years (66.2 ± 1.7) with CKD stages II–III who were not receiving hemodialysis (conservative group), and 46 patients aged 19–77 years (60.8 ± 2.2) with terminal-stage CKD undergoing regular hemodialysis (terminal group). The control group consisted of 20 healthy individuals aged 20–75 years (62.5 ± 1.9). In the conservative group, 17 patients were women (68.9 ± 3.0 years) and 27 were men (64.5 ± 2.0 years), while among patients with terminal-stage CKD (tCKD), 24 were women (62.4 ± 2.8 years) and 22 were men (59.0 ± 3.4 years).

To assess the severity of anemia and renal functional activity in CKD patients, blood concentrations of creatinine, hemoglobin, erythropoietin, serum iron, ferritin, transferrin, lactoferrin, ferroportin, hepcidin, and haptoglobin were

analyzed. Hemoglobin levels in the blood were measured using a fully automated analyzer manufactured by Sysmex. The concentrations of serum iron, total iron-binding capacity (TIBC), creatinine, and urea were determined spectrophotometrically using reagent kits manufactured by Human (Germany) according to the manufacturer's instructions. Serum concentrations of erythropoietin, ferritin, transferrin, lactoferrin, and hepcidin were analyzed by the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method using reagent kits from BT LAB Bioassay Technology Laboratory (Shanghai, China). Serum ferroportin and haptoglobin levels were determined using commercially available ELISA kits (for example, Elabscience, USA; Cloud-Clone Corp., USA) suitable for semi-automated ELISA analyzers and available for international distribution. Only patients who met the following criteria were included in the study: no treatment with iron preparations (such as ferric gluconate, ferric sorbitol, ferric dextran, ferric carboxymaltose) during the last two weeks, no history of blood transfusion, and transferrin levels above 100 mg/dL. All analyses were performed according to the manufacturers' instructions using certified laboratory equipment.

After determining TIBC and serum iron, the latent iron-binding capacity (LIBC) was calculated using the following formula: $LIBC = TIBC - \text{iron}$. To determine the degree of transferrin saturation with iron in serum, the following formula was applied: $TSAT = (\text{iron} / TIBC) \times 100\%$.

Statistical data processing was carried out using non-parametric testing (Mann-Whitney U test for between-group comparisons), one-way analysis of variance (ANOVA with Fisher-Snedecor F-distribution for multiple group comparisons), and Pearson's chi-square test. All statistical calculations were performed using MS Excel 2019 and IBM SPSS Statistics 26. Statistical significance was set at $p < 0.05$.

Results

In the study, a comparative analysis of several clinical and laboratory parameters was performed across three groups (control, conservative, and terminal-stage CKD). In the conservative group, the median creatinine concentration ($\mu\text{mol/L}$) was 2.2-fold higher ($p < 0.001$) in men and 2.0-fold higher ($p < 0.001$) in women compared to the control group. In the terminal-stage group receiving hemodialysis, the median creatinine concentration ($\mu\text{mol/L}$) was 7.6-fold higher in men ($p < 0.001$) and 8.2-fold higher in women ($p < 0.001$) compared to the control group (Tables 1, 2).

The progression of CKD was accompanied by functional iron deficiency and anemia in patients. In the conservative group, the concentrations of hemoglobin (g/L) and iron ($\mu\text{mol/L}$) decreased by 15.9 % ($p = 0.010$) and 40 % ($p < 0.001$) in men, and by 14.6 % ($p = 0.008$) and 30.7 % ($p < 0.001$) in women, compared to the control group. In the terminal group, the concentrations of hemoglobin and iron were significantly reduced by 34.5 % ($p = 0.010$) and 50 % ($p < 0.001$) in men, and by 39.0 % ($p < 0.001$) and 54.5 % ($p < 0.001$) in women, compared to the control group.

At the same time, significant alterations were also identified in the metabolism of proteins involved in iron transport and storage in the examined patients. In the conservative group, TIBC and LIBC ($\mu\text{mol/L}$) did not change significantly in either men or women compared to the control group. In

the terminal stage group, TIBC ($\mu\text{mol/L}$) in men decreased by 23.8 % ($p < 0.001$), whereas LIBC showed a non-significant decrease of 12.6 % ($p = 0.073$), compared to the control group. In women, no significant changes in these parameters were observed.

In addition, a decrease in TSAT may be considered a marker of functional iron deficiency. In our study, TSAT levels showed a significant decline across the groups. Among males, the median TSAT decreased from 46.0 % in the control group to 25.0 % in the conservative group and 23.5 % in the terminal group ($p < 0.001$). A similar pattern was observed in females, with median TSAT values of 32.7 %, 19.3 % ($p = 0.001$) and 15.3 % ($p < 0.001$), respectively.

Haptoglobin (mg/dL) levels were significantly decreased in patients with CKD. In the conservative group, its concentration decreased by 41.0 % ($p < 0.001$) in men and by 17.3 % ($p = 0.002$) in women, whereas in the terminal stage group, it decreased by 38.0 % ($p < 0.001$) in men and by 37.3 % ($p < 0.001$) in women compared to the control group.

Ferritin (ng/mL) levels in the conservative group showed a relative decrease compared to the control group, decreasing by 17.9 % ($p = 0.010$) in men and by 28.6 % ($p = 0.009$) in women. In contrast, in the terminal stage group, ferritin levels were significantly increased, which may be associated with the intensification of the inflammatory process, by 66.3 % ($p < 0.001$) in men and by 52.7 % ($p < 0.001$) in women compared to the control group.

Transferrin (mg/dL) concentration in CKD patients was significantly reduced due to functional iron deficiency. In the conservative group, transferrin levels decreased by 11.7 % ($p = 0.021$) in men and by 15.8 % ($p = 0.001$) in women compared to the control group. In the terminal stage group, a more pronounced reduction was observed, by 21.6 % ($p = 0.001$) in men and by 41.7 % ($p < 0.001$) in women compared to the control group.

Erythropoietin (mIU/mL) levels showed a stage-dependent decrease during CKD. In the conservative group, erythropoietin concentration was significantly reduced by 2.1-fold ($p < 0.001$) in men and by 36.8 % ($p < 0.001$) in women compared to the control group. In the terminal stage group, a more pronounced reduction was observed, by 2.9-fold ($p < 0.001$) in men and by 2.3-fold ($p < 0.001$) in women compared to the control group.

Hepcidin (ng/mL) levels showed changes in CKD patients. In the conservative group, hepcidin demonstrated a non-significant increase by 19.4 % ($p = 0.260$) in men and by 8.5 % ($p = 0.359$) in women compared to the control group. In contrast, in the terminal stage group, a statistically significant increase was observed, by 2.2-fold ($p < 0.001$) in men and by 79.1 % ($p < 0.001$) in women compared to the control group.

Ferroportin (ng/mL) levels were significantly increased in patients with CKD. In the conservative group, ferroportin concentration increased by 86.7 % ($p < 0.001$) in men and by 44.4 % ($p = 0.004$) in women compared to the control group. In the terminal stage group, a more pronounced increase was observed, by 2.8-fold ($p < 0.001$) in men and by 2.1-fold ($p < 0.001$) in women compared to the control group.

Lactoferrin (ng/mL) levels were significantly increased in patients with CKD. In the conservative group, lactoferrin levels increased by 19.6 % ($p = 0.014$) in men and by 50 % ($p = 0.002$) in women compared to the control group. In the

Table 1. Concentration of iron metabolism proteins in male patients with CKD

Parameter, units of measurement	Groups (male)											
	Control				Conservative				Terminal			
	M	Me	Q1	Q3	M	Me	Q1	Q3	M	Me	Q1	Q3
Creatinine, $\mu\text{mol/L}$	81.6	81.0	71.0	94.0	197.3	181.0	123.0	238.0	674.8	618.5	472.0	789.0
p	–				<0.001				<0.001			
p ₁	–				<0.001				<0.001			
Hemoglobin, g/L	14.4	14.5	12.9	16.5	12.4	12.2	10.9	14.1	9.7	9.5	8.0	11.2
p	–				0.010				0.010			
p ₁	–				<0.001				<0.001			
Iron, $\mu\text{mol/L}$	19.9	20.0	17.0	23.0	12.0	12.0	10.4	13.9	9.7	9.8	8.5	12.3
p	–				<0.001				<0.001			
p ₁	–				0.004				0.004			
TIBC, $\mu\text{mol/L}$	64.9	66.0	57.0	73.0	59.0	58.6	54.7	64.7	49.0	50.3	42.7	53.6
p	–				0.055				<0.001			
p ₁	–				<0.001				<0.001			
LIBC, $\mu\text{mol/L}$	45.0	47.0	37.0	50.0	47.0	48.0	40.3	52.3	39.3	41.1	31.7	46.0
p	–				0.573				0.073			
p ₁	–				0.006				0.006			
Ferritin, ng/mL	98.4	95.0	82.0	118.0	78.1	78.0	70.0	91.0	162.1	158.0	138.0	181.0
p	–				0.010				<0.001			
p ₁	–				<0.001				<0.001			
Transferrin, mg/dL	246.4	231.0	224.0	274.0	213.6	204.0	182.0	252.0	178.2	181.0	127.0	207.0
p	–				0.021				0.001			
p ₁	–				0.042				0.042			
TSAT, %	46.6	46.0	32.6	52.5	26.6	25.0	21.2	31.2	26.7	23.5	18.0	34.7
p	–				<0.001				<0.001			
p ₁	–				0.786				0.786			
Haptoglobin, mg/dl	159.6	166.0	148.0	170.0	99.9	98.0	88.0	108.0	95.4	103.0	76.0	113.0
p	–				<0.001				<0.001			
p ₁	–				0.880				0.880			
Erythropoietin, mIU/mL	21.67	23.20	20.10	24.04	11.13	10.89	9.35	12.54	7.28	7.97	4.91	8.71
p	–				<0.001				<0.001			
p ₁	–				<0.001				<0.001			
Lactoferrin, ng/mL	0.934	0.970	0.720	1.090	1.186	1.160	1.020	1.340	2.605	2.500	2.000	3.100
p	–				0.014				<0.001			
p ₁	–				<0.001				<0.001			
Ferroportin, ng/mL	0.31	0.30	0.27	0.35	0.58	0.56	0.49	0.66	0.95	0.84	0.72	1.13
p	–				<0.001				<0.001			
p ₁	–				<0.001				<0.001			
Hepcidin, ng/mL	175.5	165.0	159.0	204.0	191.2	197.0	149.0	240.0	402.5	359.0	317.0	444.0
p	–				0.260				<0.001			
p ₁	–				<0.001				<0.001			

M: the mean value; Me: the median; Q1: the first quartile (25th percentile); Q3: the third quartile (75th percentile); p: compared to the control group; p₁: compared to the conservative group.

terminal stage group, a more pronounced increase was observed, by 2.6-fold ($p < 0.001$) in men and by 2.8-fold ($p < 0.001$) in women compared to the control group.

In the terminal stage group, the concentrations of hemoglobin, erythropoietin, iron, TIBC, LIBC and transferrin were significantly lower in both men and women compared to the conservative group: hemoglobin by 22.1 % ($p < 0.001$) in men and 28.6 % ($p = 0.001$) in women; erythropoietin by 26.8 % ($p < 0.001$) in men and 32.5 % ($p < 0.001$) in women; iron by 18.3 % ($p = 0.004$) in men and 33.0 % ($p < 0.001$) in women; TIBC by 14.5 % ($p < 0.001$) in men and 17.3 % ($p = 0.003$) in women; LIBC by 14.4 % ($p = 0.006$) in men and 14.8 % ($p = 0.039$) in women; and transferrin by 11.3 % ($p = 0.042$) in men and 30.8 % ($p = 0.008$) in women.

Ferritin, hepcidin, ferroportin, and lactoferrin levels were significantly increased in the terminal stage group compared to the conservative group. Ferritin increased by 2.3-fold ($p < 0.001$) in men and 2.1-fold in women ($p < 0.001$); hepcidin by 82.2 % ($p < 0.001$) in men and 65.1 % in women

($p < 0.001$); ferroportin by 50.0 % ($p < 0.001$) in men and 46.2 % in women ($p < 0.001$); and lactoferrin by 2.2-fold ($p < 0.001$) in men and 87.5 % in women ($p < 0.001$).

The diagnostic utility of iron metabolism proteins in the diagnosis of CKD was studied. The obtained results are presented in Table 3.

According to the calculations, ferritin showed a cut-off value of >101 ng/mL with a sensitivity of 93.5 ± 3.6 %, specificity of 100.0 ± 0.0 %, and diagnostic efficiency of 96.7 ± 1.9 %, demonstrating excellent diagnostic performance (Table 3).

Transferrin (cut-off <160 mg/dL) showed a sensitivity of 52.2 ± 7.4 %, specificity of 84.1 ± 5.5 %, ODV of 67.8 ± 4.9 %, PPV of 77.4 ± 7.5 %, and NPV of 62.7 ± 6.3 %, indicating low diagnostic efficiency.

Lactoferrin (cut-off >1.8 ng/mL) demonstrated a sensitivity of 84.8 ± 5.3 %, specificity of 95.5 ± 3.1 %, ODV of 90.0 ± 3.2 %, PPV of 95.1 ± 3.4 %, and NPV of 85.7 ± 5.0 %, indicating high diagnostic value.

Table 2. Concentration of iron metabolism proteins in female patients with CKD

Parameter, units of measurement	Groups (female)											
	Control				Conservative				Terminal			
	M	Me	Q1	Q3	M	Me	Q1	Q3	M	Me	Q1	Q3
Creatinine, $\mu\text{mol/L}$	73.6	71.0	61.0	89.0	193.6	138.8	110.5	251.9	624.7	585.0	506.0	799.5
p	–				<0.001				<0.001			
p ₁	–				–				<0.001			
Hemoglobin, g/L	12.3	12.3	11.5	13.2	10.0	10.5	8.5	12.1	7.8	7.5	6.8	8.6
p	–				0.008				<0.001			
p ₁	–				–				0.001			
Iron, $\mu\text{mol/L}$	14.8	14.0	13.0	16.0	9.9	9.7	8.7	10.5	6.6	6.5	5.6	8.0
p	–				<0.001				<0.001			
p ₁	–				–				<0.001			
TIBC, $\mu\text{mol/L}$	54.4	52.0	49.0	65.0	57.1	58.4	51.2	60.8	48.7	48.3	43.2	54.7
p	–				0.608				0.106			
p ₁	–				–				0.003			
LIBC, $\mu\text{mol/L}$	39.7	40.0	33.0	49.0	47.3	50.6	42.1	52.0	42.1	43.1	38.0	47.5
p	–				0.063				0.467			
p ₁	–				–				0.039			
Haptoglobin, mg/dl	114.3	110.0	106.0	120.0	85.2	91.0	75.0	103.0	74.1	69.0	62.0	86.0
p	–				0.002				<0.001			
p ₁	–				–				0.062			
Ferritin, ng/mL	85.2	91.0	82.0	95.0	61.7	65.0	45.0	74.0	141.0	139.0	121.5	160.5
p	–				0.009				<0.001			
p ₁	–				–				<0.001			
Transferrin, mg/dL	255.4	253.0	243.0	263.0	194.4	213.0	160.0	230.0	156.5	147.5	134.0	184.0
p	–				0.001				<0.001			
p ₁	–				–				0.008			
TSAT, %	39.9	32.7	30.0	51.5	22.0	19.3	17.2	22.9	16.2	15.3	12.8	18.0
p	–				0.001				<0.001			
p ₁	–				–				0.004			
Erythropoietin, mIU/mL	20.04	19.25	18.89	20.72	11.86	12.17	9.86	13.40	7.99	8.21	7.16	9.41
p	–				<0.001				<0.001			
p ₁	–				–				<0.001			
Lactoferrin, ng/mL	0.963	0.960	0.780	1.200	1.462	1.440	1.320	1.660	2.621	2.700	2.100	3.150
p	–				0.002				<0.001			
p ₁	–				–				<0.001			
Ferroportin, ng/mL	0.36	0.36	0.34	0.38	0.53	0.52	0.38	0.63	0.86	0.76	0.68	0.93
p	–				0.004				<0.001			
p ₁	–				–				<0.001			
Hepcidin, ng/mL	164.8	165.0	157.0	176.0	166.3	179.0	137.0	204.0	306.0	295.5	258.5	330.5
p	–				0.359				<0.001			
p ₁	–				–				<0.001			

M: the mean value; Me: the median; Q1: the first quartile (25th percentile); Q3: the third quartile (75th percentile); p: compared to the control group; p₁: compared to the conservative group.

Erythropoietin (cut-off <890 mIU/mL) showed a sensitivity of $71.7 \pm 6.6\%$, specificity of $95.5 \pm 3.1\%$, ODV of $83.3 \pm 3.9\%$, PPV of $94.3 \pm 3.9\%$, and NPV of $76.4 \pm 5.7\%$, demonstrating good diagnostic utility. Ferroportin (cut-off >0.66 ng/mL) exhibited a sensitivity of $91.3 \pm 4.2\%$, specificity of $79.5 \pm 6.1\%$, ODV of $85.6 \pm 3.7\%$, PPV of $82.4 \pm 5.3\%$, and NPV of $89.7 \pm 4.9\%$, indicating moderate diagnostic performance. Hepcidin (cut-off >254.5 ng/mL) showed a sensitivity of $91.3 \pm 4.2\%$, specificity of $93.2 \pm 3.8\%$, ODV of $92.2 \pm 2.8\%$, PPV of $93.3 \pm 3.7\%$, and NPV of $91.1 \pm 4.2\%$, demonstrating excellent diagnostic value.

Among all studied biomarkers, ferritin and hepcidin demonstrated the highest diagnostic performance in CKD, while lactoferrin and erythropoietin showed strong additional diagnostic value. Ferroportin exhibited moderate performance, whereas transferrin showed the lowest diagnostic efficiency. These results indicate that ferritin and hepcidin are the most clinically relevant biomarkers in CKD-related iron metabolism disorders.

Discussion

The results of our study have demonstrated that in the progressive stages of CKD, the main components of iron metabolism, iron, erythropoietin, ferritin, transferrin, ferroportin, lactoferrin, and hepcidin, undergo significant changes in various directions. These alterations play an important role in the pathogenesis of the disease and in the development of anemia. As the findings indicate, in patients with CKD, particularly those undergoing hemodialysis, severe impairments in renal functional activity are accompanied by anemia. Specifically, in patients with terminal-stage CKD, serum creatinine concentration significantly increased compared to the conservative group, whereas hemoglobin levels decreased.

The decrease in erythropoietin levels plays a key role in the pathogenesis of anemia. Absolute erythropoietin deficiency may result from impaired renal function, leading to reduced hormone synthesis. The development of

Table 3. Diagnostic value of iron metabolism proteins during CKD

NN	Ferritin	Transferrin	Lactoferrin	EPO	Ferroportin	Hepcidin
n	90	90	90	90	90	90
min	38	55	0.48	359	0.27	33
max	230	346	4.3	1590	1.67	757
Cut-off point	101	160	1.8	890	0.66	254.5
	>	<	>	<	>	>
n+	46	46	46	46	46	46
++	43	24	39	33	42	42
Sn	93.5	52.2	84.8	71.7	91.3	91.3
±mp	3.6	7.4	5.3	6.6	4.2	4.2
n-	44	44	44	44	44	44
-	44	37	42	42	35	41
Sp	100.0	84.1	95.5	95.5	79.5	93.2
±mp	0.0	5.5	3.1	3.1	6.1	3.8
ODV	87	61	81	75	77	83
%	96.7	67.8	90.0	83.3	85.6	92.2
±mp	1.9	4.9	3.2	3.9	3.7	2.8
pPV	100.0	77.4	95.1	94.3	82.4	93.3
±mp	0.0	7.5	3.4	3.9	5.3	3.7
nPV	93.6	62.7	85.7	76.4	89.7	91.1
±mp	3.6	6.3	5.0	5.7	4.9	4.2
LR+	>100	3.28	18.65	15.78	4.46	13.39
	Excellent	Adequate	Excellent	Excellent	Adequate	Excellent
LR-	0.07	0.57	0.16	0.30	0.11	0.09
	Excellent	Negative	Good	Adequate	Good	Excellent

The data obtained in this study; **n**: number of observations; **min**: minimum value; **max**: maximum value; **cut-off**: threshold value for the biomarker; **n+**: number of positive cases; **++**: number of correctly identified positive cases; **Sn**: sensitivity of the test (%); **±mp**: standard deviation or measurement error; **n-**: number of negative cases, **-**: number of correctly identified negative cases; **Sp**: specificity of the test (%); **ODV**: general diagnostic value (%); **pPV**: positive prognostic value (%); **nPV**: negative prognostic value (%); **LR+**: chance ratio of a positive test; **LR-**: chance ratio of a negative test.

inflammatory processes inhibits the hypoxia-induced synthesis of erythropoietin, thereby weakening the process of erythropoiesis [17].

Ferritin is the main protein responsible for iron storage in the human body [18]. Under physiological conditions, serum ferritin concentrations closely reflect body iron reserves, as confirmed by liver biopsy, which is considered the gold standard for assessing iron status. Nevertheless, inflammation can markedly influence ferritin levels, given that it functions as an acute-phase protein. When inflammation occurs, the rise in serum ferritin as an acute-phase reactant disrupts its correlation with actual iron availability [12]. The results indicate that ferritin levels decrease in the conservative group but increase significantly at the terminal stage, likely due to enhanced inflammation. During inflammation, elevated hepcidin levels reduce intestinal iron absorption and increase intracellular ferritin reserves. In CKD, chronic inflammation artificially elevates ferritin, which can also serve as an indicator of inflammation. It is suggested that in renal pathologies, high ferritin levels play a nephroprotective role in response to the progression of inflammation. Elevated ferritin reflects both the iron storage status and its role as an acute-phase reactant. Therefore, under inflammatory conditions, ferritin levels should be interpreted not only as an indicator of iron status but also as a marker of systemic inflammation. An increase in ferritin levels accompanied by a decrease in iron levels is a characteristic feature of inflammation-related anemia [19]. In our study, the elevation of ferritin alongside reduced serum iron and TSAT reflects a classic pattern of functional iron deficiency. In CKD, serum ferritin levels are usually elevated due to chronic

inflammation, whereas serum iron parameters often do not correspond to normal values. The most commonly observed features include a decrease or normalization of serum iron and TIBC, an increase in ferritin levels, and a decrease in TSAT. Low ferritin levels most likely indicate iron deficiency, whereas high ferritin levels do not exclude iron deficiency in the context of CKD or chronic inflammation [4].

The transferrin protein binds iron and transports it to other cells, where it interacts with transferrin receptors. The bound iron is released, while iron-free transferrin is secreted back into the extracellular environment, and the intracellular iron is stored in the form of ferritin. A decrease in transferrin saturation together with an increase in ferritin is a typical indicator of functional iron deficiency [20].

Absolute iron deficiency arises as a result of the depletion of iron stores in the body, for example, in cases of blood loss. Functional iron deficiency, on the other hand, is characterized by the inability to mobilize iron from the stores despite its sufficient presence in the body. This condition may be observed in chronic inflammatory states or during high, suprathreshold stimulation of erythropoiesis, such as during treatment with erythropoiesis-stimulating agents.

In the context of chronic inflammation, functional iron deficiency is distinguished by elevated hepcidin levels. In patients with anemia associated with CKD, absolute iron deficiency (due to blood loss during hemodialysis), functional iron deficiency (related to acute inflammation), or a combination of both conditions may be observed [20].

In CKD, disturbances in iron metabolism are associated with inflammation and dysfunction of the hepcidin–ferroportin axis. During inflammation, the accelerated synthesis of

pro-inflammatory cytokines stimulates hepatic hepcidin production, induces ferritin expression in macrophages, and inhibits ferroportin expression [21,22]. In addition, reduced glomerular filtration rate in the kidneys may lead to decreased clearance of hepcidin and, consequently, to its elevated levels in the blood [5].

An increase in hepcidin levels is one of the major consequences of chronic inflammation observed in CKD. By interacting with ferroportin, hepcidin blocks the release of iron from intestinal epithelial cells and macrophages into the plasma. As a result, in the setting of decreased circulating iron and elevated ferritin and hepcidin, classical inflammation-induced functional iron deficiency develops [23,24].

The increase in lactoferrin and ferroportin levels is considered an adaptive mechanism aimed at maintaining iron homeostasis in the body. Lactoferrin is a natural iron-containing glycoprotein synthesized in the epithelial cells of mucous membranes. In addition to its ability to bind iron, lactoferrin possesses anti-inflammatory and immunomodulatory effects, as well as antiviral, antibacterial, and antioxidant properties. Owing to its antioxidant activity, lactoferrin contributes to the protection of the kidneys from injury [25]. During CKD, the concentration of lactoferrin increases in a compensatory manner in response to decreased serum iron levels and the progression of inflammatory processes [26]. Recent studies indicate that lactoferrin may regulate hepcidin synthesis and positively influence the mobilization of iron from stores [27].

Although the increase in ferroportin levels may appear paradoxical, some studies have suggested that it represents a compensatory response against hepcidin. In other words, while the organism attempts to enhance ferroportin expression to facilitate iron utilization, elevated hepcidin levels block this effect, thereby impairing iron mobilization [24]. In chronic diseases (particularly in chronic kidney failure or anemia associated with inflammation), the simultaneous elevation of both hepcidin and ferroportin may be explained by compensatory mechanisms, the influence of inflammatory cytokines, tissue-specific differences, and disturbances in filtration–clearance [28].

Biomarkers such as lactoferrin, hepcidin, ferroportin, ferritin, and transferrin are of significance both as diagnostic and therapeutic indicators. Treatment strategies should be individualized according to the level of inflammation: intravenous iron is preferred in the presence of inflammation, whereas oral lactoferrin may be effective in patients without inflammation. Naoum F. A. et al. demonstrated that ferritin possesses high specificity and sensitivity in the diagnosis of iron deficiency anemia [29]. Similarly, T. Karlsson showed that hepcidin has high sensitivity and specificity in his study [30].

Conclusions

1. In CKD, disturbances in iron metabolism, activation of inflammatory markers, and impaired erythropoiesis represent the principal pathogenic mechanisms jointly contributing to the development of anemia. As evidenced by the study results, complex and interrelated alterations exist among iron metabolism proteins. Physiological abnormalities arising in various tissues involved in iron metabolism disrupt the regulatory mechanisms of iron homeostasis.

2. In patients with CKD, on the one hand, the levels of iron, erythropoietin, transferrin and haptoglobin were significantly decreased, while on the other hand, increased levels of ferritin, ferroportin, lactoferrin, and hepcidin were observed. In addition, a decrease in TSAT may be considered a marker of functional iron deficiency. The more pronounced manifestation of these indicators in the terminal stage of CKD suggests that disease progression leads to more severe disturbances in iron metabolism.

3. Ferritin, lactoferrin, erythropoietin, and hepcidin are of great diagnostic importance due to their specificity and effectiveness in evaluating positive results, while ferritin and hepcidin also carry major practical significance. Accurate monitoring of these biomarkers is essential for the early diagnosis of anemia and the establishment of individualized treatment strategies.

Ethical approval

This study was approved by the Ethics Committee of the Azerbaijan Medical University based on Protocol No. 40 dated May 2, 2025. The research was conducted in accordance with the ethical principles of the World Medical Association Declaration of Helsinki. Written informed consent was obtained from all participants prior to inclusion in the study.

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: 08.01.2026

Після доопрацювання / Revised: 02.03.2026

Схвалено до друку / Accepted: 09.03.2026

Information about the authors:

Efendiyeva G. M., MD, PhD student at the Department of Biochemistry, Azerbaijan Medical University, Baku.

ORCID ID: 0009-0000-7532-5879

Jafarova G. A., MD, Senior Researcher at the Department of Biochemistry, Azerbaijan Medical University, Baku.

ORCID ID: 0009-0009-5177-1634

Відомості про авторів:

Ефендієва Г. М., аспірант каф. біохімії, Азербайджанський медичний університет, м. Баку.

Джафарова Г. А., старший науковий співробітник каф. біохімії, Азербайджанський медичний університет, м. Баку.



Gulnara Jafarova (Гульнара Джафарова)
xeyalcafarov4@gmail.com

References

1. Kovesdy CP. Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. *Kidney Int Suppl* (2011). 2022;12(1):7-11. doi: 10.1016/j.kisu.2021.11.003
2. Vaidya SR, Aeddula NR. Chronic Kidney Disease. [Updated 2024 Jul 31]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535404/>
3. Badura K, Janc J, Waşik J, Gnitecki S, Skwira S, Mlynarska E, et al. Anemia of Chronic Kidney Disease-A Narrative Review of Its Pathophysiology, Diagnosis, and Management. *Biomedicines*. 2024;12(6):1191. doi: 10.3390/biomedicines12061191

4. Hashmi MF, Shaikh H, Rout P. Anemia of Chronic Kidney Disease. [Updated 2024 Jul 23]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539871/>
5. Portolés J, Martín L, Broseta JJ, Cases A. Anemia in Chronic Kidney Disease: From Pathophysiology and Current Treatments, to Future Agents. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:642296. doi: [10.3389/fmed.2021.642296](https://doi.org/10.3389/fmed.2021.642296)
6. Kautz L, Jung G, Valore EV, Rivella S, Nemeth E, Ganz T. Identification of erythroferrone as an erythroid regulator of iron metabolism. *Nat Genet*. 2014;46(7):678-84. doi: [10.1038/ng.2996](https://doi.org/10.1038/ng.2996). Erratum in: *Nat Genet*. 2020;52(4):463. doi: [10.1038/s41588-019-0548-y](https://doi.org/10.1038/s41588-019-0548-y)
7. Yiannikourides A, Latunde-Dada GO. A Short Review of Iron Metabolism and Pathophysiology of Iron Disorders. *Medicines (Basel)*. 2019;6(3):85. doi: [10.3390/medicines6030085](https://doi.org/10.3390/medicines6030085)
8. Wang CY, Babitt JL. Hcpidin regulation in the anemia of inflammation. *Curr Opin Hematol*. 2016;23(3):189-97. doi: [10.1097/MOH.0000000000000236](https://doi.org/10.1097/MOH.0000000000000236)
9. Nemeth E, Ganz T. Hcpidin and Iron in Health and Disease. *Annu Rev Med*. 2023;74:261-77. doi: [10.1146/annurev-med-043021-032816](https://doi.org/10.1146/annurev-med-043021-032816)
10. Fujisawa H, Nakayama M, Haruyama N, Fukui A, Yoshitomi R, Tsuruya K, et al. Association between iron status markers and kidney outcome in patients with chronic kidney disease. *Sci Rep*. 2023;13(1):18278. doi: [10.1038/s41598-023-45580-8](https://doi.org/10.1038/s41598-023-45580-8)
11. Zapora-Kurel A, Malyszko J. Novel iron biomarkers in chronic kidney disease. *Wiad Lek*. 2021;74(12):3230-3. PMID: 35058395.
12. Dignass A, Farrag K, Stein J. Limitations of Serum Ferritin in Diagnosing Iron Deficiency in Inflammatory Conditions. *Int J Chronic Dis*. 2018;2018:9394060. doi: [10.1155/2018/9394060](https://doi.org/10.1155/2018/9394060)
13. Zahan MS, Ahmed KA, Moni A, Sinopoli A, Ha H, Uddin MJ. Kidney protective potential of lactoferrin: pharmacological insights and therapeutic advances. *Korean J Physiol Pharmacol*. 2022;26(1):1-13. doi: [10.4196/kjpp.2022.26.1.1](https://doi.org/10.4196/kjpp.2022.26.1.1)
14. Rascón-Cruz Q, Siqueiros-Cendón TS, Siañez-Estrada LI, Villaseñor-Rivera CM, Ángel-Lerma LE, Olivas-Espino JA, et al. Antioxidant Potential of Lactoferrin and Its Protective Effect on Health: An Overview. *Int J Mol Sci*. 2024;26(1):125. doi: [10.3390/ijms26010125](https://doi.org/10.3390/ijms26010125)
15. Yadav R, Sangha SS, Yadav S, Sharma P, Shah H, Bhowmik D. A Clinical Study to Evaluate the Anti-inflammatory Effect of Lactoferrin + Disodium Guanosine Monophosphate Therapy in the Patients with Chronic Kidney Disease. *J Assoc Physicians India*. 2025;73(1):18-22. doi: [10.59556/japi.73.0757](https://doi.org/10.59556/japi.73.0757)
16. Gulhar R, Ashraf MA, Jialal I. Physiology, Acute Phase Reactants. [Updated 2023 Apr 24]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519570/>
17. Terada K, Sumi Y, Aratani S, Hirma A, Kashiwagi T, Sakai Y. Plasma erythropoietin level and heart failure in patients undergoing peritoneal dialysis: a cross-sectional study. *Ren Replace Ther*. 2021;7:3. doi: [10.1186/s41100-021-00319-x](https://doi.org/10.1186/s41100-021-00319-x)
18. Yastremska OO, Lebed HB. [Iron metabolism in normal and pathological conditions]. *Ukrainian Journal of Laboratory Medicine*. 2023;1(2):45-51. Ukrainian. doi: [10.62151/2786-9288.1.2.2023.06](https://doi.org/10.62151/2786-9288.1.2.2023.06)
19. McCullough K, Bolisetty S. Ferritins in Kidney Disease. *Semin Nephrol*. 2020;40(2):160-72. doi: [10.1016/j.semnephrol.2020.01.007](https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2020.01.007)
20. Agarwal AK. Iron metabolism and management: focus on chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl (2011)*. 2021;11(1):46-58. doi: [10.1016/j.kisu.2020.12.003](https://doi.org/10.1016/j.kisu.2020.12.003)
21. Ueda N, Takasawa K. Impact of Inflammation on Ferritin, Hcpidin and the Management of Iron Deficiency Anemia in Chronic Kidney Disease. *Nutrients*. 2018;10(9):1173. doi: [10.3390/nu10091173](https://doi.org/10.3390/nu10091173)
22. Matsuoka T, Abe M, Kobayashi H. Iron Metabolism and Inflammatory Mediators in Patients with Renal Dysfunction. *Int J Mol Sci*. 2024;25(7):3745. doi: [10.3390/ijms25073745](https://doi.org/10.3390/ijms25073745)
23. Nemeth E, Ganz T. Hcpidin and iron-loading anemias. *Haematologica*. 2006;91(6):727-32.
24. Ganz T. Hcpidin in iron metabolism. *Curr Opin Hematol*. 2004;11(4):251-4. doi: [10.1097/00062752-200407000-00004](https://doi.org/10.1097/00062752-200407000-00004)
25. Hsu YH, Chiu IJ, Lin YF, Chen YJ, Lee YH, Chiu HW. Lactoferrin Contributes a Renoprotective Effect in Acute Kidney Injury and Early Renal Fibrosis. *Pharmaceutics*. 2020;12(5):434. doi: [10.3390/pharmaceutics12050434](https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12050434)
26. Fu J, Yang L, Tan D, Liu L. Iron transport mechanism of lactoferrin and its application in food processing. *Food Sci Technol*. 2023;43:e121122. doi: [10.1590/fst.121122](https://doi.org/10.1590/fst.121122)
27. Ganz T, Nemeth E. Iron Balance and the Role of Hcpidin in Chronic Kidney Disease. *Semin Nephrol*. 2016;36(2):87-93. doi: [10.1016/j.semnephrol.2016.02.001](https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2016.02.001)
28. Jonny J, Sitepu EC, Azzalyka KA, Pasiak TF. Hcpidin in Hemodialysis Patients: An Update Review. *Turkish J Nephrol*. 2023;32(4):277-83. doi: [10.5152/turkjnephrol.2023.22422](https://doi.org/10.5152/turkjnephrol.2023.22422)
29. Naoum FA. Adjusting thresholds of serum ferritin for iron deficiency: a moving target. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2017;39(3):189-90. doi: [10.1016/j.bjhh.2017.03.002](https://doi.org/10.1016/j.bjhh.2017.03.002)
30. Karlsson T. Evaluation of a competitive hcpidin ELISA assay in the differential diagnosis of iron deficiency anaemia with concurrent inflammation and anaemia of inflammation in elderly patients. *J Inflamm (Lond)*. 2017;14:21. doi: [10.1186/s12950-017-0166-3](https://doi.org/10.1186/s12950-017-0166-3)

Secondary traumatic stress and chronic fatigue in students from families involved in military events

V. V. Chorna^{1,A-F}, Kh. S. Dehtiarenko^{1,A,B,C,E}, A. S. Demianiuk^{1,A,B,C,E},
L. S. Hudzevych^{2,A-F}, I. O. Stepanenko^{2,D,E,F}

¹National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine, ²Vinnytsia Mykhailo Kotsiubynskyi State Pedagogical University, 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

The issue of mental health among students whose families are involved in military events, especially those whose close relatives are directly engaged in combat operations or reside in an area of active armed conflict, is becoming particularly relevant. The constant anticipation of danger to the lives of loved ones, emotional involvement, and empathetic experience of another person's trauma creates conditions for the development of secondary traumatic stress (STS), which in its clinical manifestations is comparable to post-traumatic stress disorder.

Aim. To investigate the characteristics of STS and chronic fatigue syndrome (CFS) in higher education students who reported having at least one close relative with a status related to participation in military operations or presence in a combat zone; to assess the intensity of emotional, cognitive, and somatic symptoms, as well as to analyze the relationship between indicators of secondary traumatization and the level of chronic fatigue.

Materials and methods. Empirical data were collected via standardized questionnaires assessing STS and CFS (Fukuda criteria), administered to 75 higher education students in Ukraine (years 1–5). Analysis of the respondents' academic profiles allowed classification into five primary fields of study. The majority of participants were enrolled in medical and pharmaceutical programs (53.2 %), with substantial representation from psychological and humanities disciplines (18.6 %) and rehabilitation-related programs (15.8 %). Students from the natural sciences and pedagogical fields accounted for 5.2 %, while the remaining 7.2 % were distributed across other specialties with lower individual representation. At the time of data collection, all participants (100 %) were residing within Ukraine. The survey was conducted via Google Forms web-based application. Statistical processing included Pearson's correlation analysis with interpretation on the Chaddock scale and significance testing via Student's t-test. The study conducted a systematic review of 13 national and international publications indexed in the Scopus and PubMed databases (search period: 2020–2025).

Results. Of the 75 students surveyed, 68.0 % reported having close relatives involved in military operations or residing in the combat zone. These findings underscore the extensive familial exposure to the war among study participants and suggest an elevated vulnerability to STS, as well as to its associated psychophysiological sequelae. Regular obsessive thoughts about the possible suffering of relatives were reported by almost 70.0 % of respondents (options "sometimes" and "often" combined).

Conclusions. A strong direct correlation was established between STS indicators and CFS ($r = 0.70$, $p < 0.001$), indicating the formation of a unified psychosomatic complex in students whose relatives are in the combat zone. These findings confirm the need for comprehensive rehabilitation programs that simultaneously address both psychological and physiological components of distress.

Keywords:

medical students, secondary traumatic stress, chronic fatigue syndrome, relatives of combatants, war stress.

Zaporozhье

Medical Journal.
2026;28(3):225-235

Вторинний травматичний стрес і хронічна втома у студентів із родин, які пережили військові події

В. В. Чорна, Х. С. Дегтяренко, А. С. Дем'янюк, Л. С. Гудзевич, І. О. Степаненко

Проблема психічного здоров'я здобувачів, чії родини залучені до воєнних подій, особливо тих, чії близькі родичі безпосередньо беруть участь у бойових діях або перебувають у зоні активного збройного конфлікту, набуває особливої актуальності. Постійне очікування загрози життю близьких, емоційна залученість та емпатичне переживання чужої травми створюють умови для розвитку вторинного травматичного стресу (ВТС), який за клінічними проявами може бути зіставним із посттравматичним стресовим розладом.

Мета роботи – дослідити особливості проявів ВТС і синдрому хронічної втоми (СХВ) у здобувачів, які повідомили про наявність щонайменше одного близького родича зі статусом, пов'язаним з участю у воєнних діях або перебуванням у зоні бойового конфлікту; оцінити інтенсивність емоційних, когнітивних і соматичних симптомів, а також проаналізувати взаємозв'язок між показниками вторинної травматизації та рівнем хронічної втоми.

Матеріали і методи. Емпіричні дані зібрано за допомогою стандартизованих анкет для оцінювання ВТС і СХВ (критерії Фукуди), які заповнили 75 студентів вищих навчальних закладів України (1–5 курсів). Аналіз академічних профілів респондентів дав змогу класифікувати їх за п'ятьма основними напрямками навчання. Більшість учасників навчалися за медичними та фармацевтичними програмами (53,2 %), значну частку становили здобувачі освіти психологічних і гуманітарних спеціальностей (18,6 %) і програм, пов'язаних із реабілітацією (15,8 %). Студенти природничих і педагогічних спеціальностей становили 5,2 %, а решта 7,2 % – здобувачі освіти за спеціальностями з меншою індивідуальною представленістю. На

Ключові слова:

здобувачі медичних закладів вищої освіти, вторинний травматичний стрес, синдром хронічної втоми, родичі учасників бойових дій, воєнний стрес.

Зaporozhье

медичний журнал.
2026. Т. 28, № 3(156).
С. 225-235

час збору даних усі учасники (100 %) проживали на території України. Опитування здійснили за допомогою вебдодатка Google Forms. Статистична обробка передбачала кореляційний аналіз за Пірсоном з інтерпретацією за шкалою Чеддока та перевірку значущості за допомогою t-критерію Стьюдента. Виконали систематичний огляд 13 вітчизняних і зарубіжних публікацій, індексованих у базах даних Scopus і PubMed (період пошуку – 2020–2025 рр.).

Результати. З-поміж 75 опитаних 68,0 % студентів повідомили, що їхні близькі родичі беруть участь у військових операціях або проживають у зоні бойових дій. Ці дані підтверджують значний вплив війни на сім'ї учасників дослідження та вказують на підвищену схильність до вторинного травматичного стресу та пов'язаних із ним супутніх психофізіологічних наслідків. Майже 70,0 % респондентів повідомили про регулярні нав'язливі думки щодо можливих страждань родичів (сума варіантів відповідей «іноді» та «часто»).

Висновки. Встановлено сильну пряму кореляцію між показниками ВТС і СХВ ($r = 0,70$, $p < 0,001$), що свідчить про формування єдиного психосоматичного комплексу у студентів, чії родичі перебувають у зоні бойових дій. Ці результати підтверджують необхідність розроблення комплексних реабілітаційних програм, спрямованих одночасно на психологічні та фізіологічні складові стресового стану.

The conditions of full-scale war in Ukraine have significantly transformed the psychosocial environment in which students function, making them one of the most vulnerable social groups. The period of intensive cognitive development, formation of professional identity, and personal self-determination coincides with the prolonged influence of extreme stress factors that significantly exceed the adaptive resources of young people. Today's higher education students are in a state of chronic poly-stress caused by the constant threat of rocket attacks, information trauma due to the continuous flow of war-related news, and deprivation of basic living conditions due to interruptions in electricity, water, and heating supplies. The conditions of prolonged military threat, disruption of the normal rhythm of life, forced adaptation to an unstable educational process, and socio-economic uncertainty significantly increase the risk of developing stress-related mental disorders [1,2,3].

The need to maintain academic performance combined with prolonged psychological stress creates favorable conditions for the formation of reactions to severe stress and adaptation disorders corresponding to the F43 heading in ICD-10. At the same time, the military experience of close relatives of students who are directly involved in combat operations or are in an area of active armed conflict has a particularly traumatic significance in the structure of stress factors. Physical violence was experienced by 47.7 % of male students compared to 8.2 % of female students; 30.4 % of female and 18.2 % of male higher education students had been in a war zone; 26.8 % of female and 11.4 % of male students in Ukraine had experienced unwanted or unpleasant sexual violence. Furthermore, 23.7 % of female and 22.7 % of male students reported severe psychological distress [4,5].

The issue of mental health among students from families involved in military events is particularly relevant, especially those whose close relatives are directly involved in combat operations or are in an area of active armed conflict. The constant anticipation of a threat to the life of a loved one, emotional involvement, and empathic experience of another person's trauma form the basis for the development of secondary traumatic stress (STS), which in clinical terms is comparable to post-traumatic stress disorder (PTSD) [6].

Despite the growing volume of international research, the phenomenon of STS among students in the context of full-scale war in Ukraine remains relevant in the national scientific community. At the same time, the combination of STS and chronic fatigue syndrome (CFS) creates additional risks for a decline in academic performance, professional

motivation, and the overall level of psychosocial functioning of higher education students [7].

STS is a psychological condition that arises as a result of indirectly experiencing traumatic events through an emotional connection with the traumatized person. In scientific literature, STS is discussed alongside the related but conceptually distinct concepts of vicarious trauma and compassion fatigue. According to the criteria of DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition), symptoms of STS can develop not only in individuals who have directly experienced trauma, but also in cases involving life-threatening situations or the death of a family member or close friend [8,9].

Research into the characteristics of STS in students from families involved in military events is scientifically and socially significant. The results obtained can serve as an empirical basis for the development of targeted psychoprophylactic, counseling, and rehabilitation programs within the higher education system of Ukraine in both the wartime and post-war periods.

Aim

To investigate the characteristics of secondary traumatic stress and chronic fatigue syndrome in higher education students who reported having at least one close relative with a status related to participation in military operations or presence in a combat zone; to assess the intensity of emotional, cognitive, and somatic symptoms, as well as to analyze the relationship between indicators of secondary traumatization and the level of chronic fatigue.

Materials and methods

To collect empirical data, standardized questionnaires were used: the adapted Secondary Traumatic Stress Scale (STSS) for assessing STS, and the Fukuda criteria for assessing CFS, administered to higher education students (years 1–5). The study sample comprised 75 higher education students from Ukraine.

The purpose of using the author-developed questions was to obtain a detailed assessment of the subjective manifestations of STS and CFS. The questions were developed based on an analysis of existing scientific instruments for psycho-emotional assessment and recommendations for studying STS and CFS. The author-developed questions underwent expert verification. The use of these questions allowed for the collection of additional empirical data, which

1

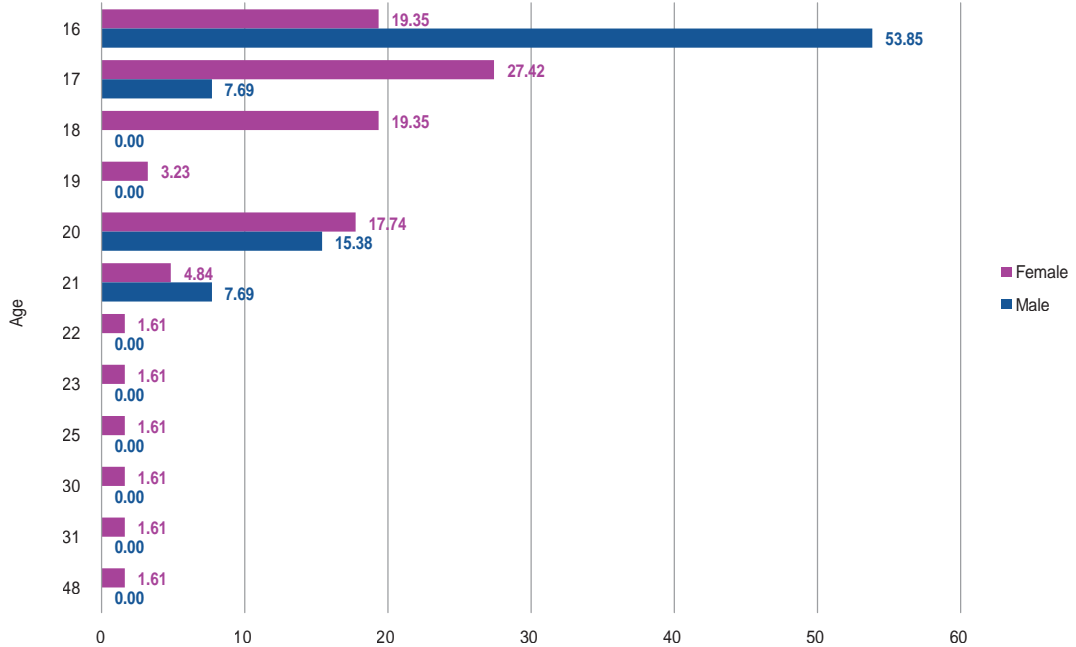


Fig. 1. Share of respondents by gender and age characteristics, %.

enhanced understanding of the participants' psycho-emotional state and refined the results of the correlation analysis. This approach enabled the integration of quantitative data from the standardized questionnaires with qualitative indicators of psycho-emotional state, thereby increasing the validity of the study. The survey was conducted using the Google Forms web application.

Statistical data processing was performed using correlation analysis (Pearson's coefficient) with interpretation on the Chaddock scale and significance testing using Student's t-test.

A systematic review of 13 national and foreign publications indexed in the Scopus and PubMed databases (search range 2020–2025) was also conducted.

Results

Analysis of the respondents' academic profiles allowed classification into five primary fields of study. The majority of participants were enrolled in medical and pharmaceutical programs (53.2 %), with substantial representation from psychological and humanities disciplines (18.6 %) and rehabilitation-related programs (15.8 %). Students from the natural sciences and pedagogical fields accounted for 5.2 %, while the remaining 7.2 % were distributed across other specialties with lower individual representation.

At the time of data collection, all participants (100 %) were residing within Ukraine. The experimental group (EG) included students who reported having at least one close relative involved in military operations or residing in a combat zone (68.0 %). The control group (CG) consisted of students without close relatives involved in military events (32.0 %).

The gender structure of the sample revealed a marked imbalance, with women dominating (82.7 %) over men (17.3 %), which corresponds to general trends in higher

education and reflects the actual structure of the student population. The age composition of participants was characterized by a wide range, from 16 to 48 years old, but the distribution had a pronounced right-sided asymmetry. The modal age group was 17–18-year-old students, whose total share was 49.3 % of the total sample. This age corresponds to late adolescence, the period most sensitive to the formation of stress-induced psycho-emotional reactions. The second largest group was people aged 21. Older respondents (aged up to 48 years) were few in number and did not have a significant impact on the overall structure of the sample structure (Fig. 1).

An analysis of the distribution of respondents by academic year showed that the sample was concentrated in the early stages of higher education. The largest share was

2

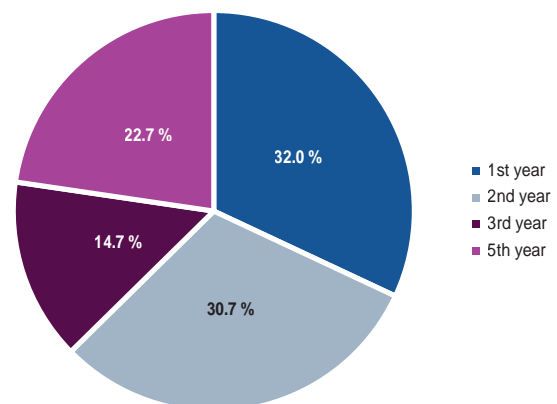


Fig. 2. Share of students by academic year, %.



Fig. 3. Percentage of higher education students with relatives involved in military operations, %.

represented by first-year students (32.0 %) and second-year students (30.7 %), which corresponds to the period of initial academic and psychosocial adaptation, most vulnerable to the influence of chronic war-related stressors. Third-year students accounted for 14.7 %. Fifth-year students constituted 22.7 % (Fig. 2).

The largest proportion of respondents indicated that none of the listed statuses applied to their relatives, reflecting the diversity of family circumstances in the sample (Fig. 3).

Among persons with relatives involved in military operations, the highest proportions were observed in the categories "parents" (8.52 % – combatants, 1.97 % – internally displaced persons (IDPs)) and "other relatives" (6.23 % – combatants, 0.33 % – IDPs, 2.30 % – registered on the contact line, 0.66 % – prisoners of war), which indicates a significant representation of both immediate and extended family members.

IDPs mainly concerned parents (1.97 %) and siblings (0.66 %), while cases of registration on the contact line and captivity were rare and did not significantly depend on the type of family relationship (0.0–0.66 %).

The structure of family involvement shows that the emotional burden and risk of developing STS are largely determined by the closeness of family ties with combatants, which is a critical determinant of the psycho-emotional state of young people in wartime.

The study analyzed the number of close relatives of respondents who have a status related to participation in military operations or presence in a combat zone (Fig. 4).

The results showed that 52.9 % of respondents had one close relative with a status related to military participation. Two relatives were reported by 17.6 % of respondents, and three relatives by 11.8 %.

Situations with a larger number of relatives involved in military operations were less common: four relatives in 3.9 %, five relatives in 5.9 %, six relatives in 3.9 %, and seven relatives were also found in 3.9 % of respondents.

This distribution indicates that most students have a limited number of close relatives directly involved in combat

operations; however, even one or two relatives with this status may be a sufficient determinant for the development of STS and related psycho-emotional manifestations of chronic fatigue, which is a key aspect of the study relevance.

Among EG respondents, the most common reported duration of relatives' participation in combat operations was more than three years (50.0 %). More than two years and up to six months were each selected by 20.0 % of respondents, while more than one year was reported by 10.0 % (Fig. 5). These data indicate the stability and prolonged duration of the involvement of students' relatives in combat operations, which has cumulative implications for the psycho-emotional state of families.

Analysis of the collected data indicates that most respondents have relatives with more than three years of combat experience, whereas shorter periods of participation are reported far less frequently. These findings may reflect the sustained and long-term involvement of the respondents' relatives in combat operations. The results are important for evaluating the potential impact of prolonged exposure to the combat zone on the socio-psychological well-being of families and students enrolled in higher education institutions.

Respondents gave varied answers to the question, "How often during the last month have you had obsessive thoughts about the possible suffering of your relative?" Only 9.6 % of participants reported that such thoughts never occurred to them, and 13.5 % chose the option "rarely". The largest share of respondents chose the options "sometimes" (30.8 %) and "often" (38.5 %), which together account for almost 70.0 % of the sample (Fig. 6). These results indicate a high level of emotional distress and sensitivity to the condition of loved ones, characteristic of individuals with family involvement in military operations.

Our findings suggest a high level of concern about relatives' well-being among the majority of students at higher education institutions in Ukraine. Recurrent intrusive thoughts about the possible suffering of loved ones may reflect emotional and psychological distress characteristic of individuals whose relatives are in the combat zone. The

study examined how a relative's condition influences students' tendency to avoid war- and captivity-related news, conversations with friends, and activity on social media.

An analysis of responses regarding "avoiding news about the war" shows that most respondents demonstrate a moderate level of avoidance (40.4 %), indicating deliberate regulation of information flow to maintain emotional balance. A strong influence was noted by 21.2 % of students, indicating significant emotional pressure and a desire to distance themselves from traumatic news. A negligible influence was also noted by 21.2 %, indicating the relative resistance of some students to information stress. The option "no impact at all" was chosen by 17.3 % of students, which shows that there are respondents who do not experience significant emotional stress from news about the war.

The distribution of responses regarding "avoiding news about captivity" was more even. Moderate influence was noted by 32.7 % of respondents, indicating moderate concern about the condition of a relative in captivity. A negligible impact was reported by 25.0 %, and no impact by 23.1 %, reflecting the diversity of emotional responses and strategies for distancing oneself from traumatic information. A strong impact was reported by 19.2 % of respondents, demonstrating that some students experienced significant emotional stress in connection with the captivity of a relative.

In the category "avoiding conversations about the war," the options "moderately affected" (30.8 %) and "very strongly affected" (26.9 %) together accounted for more than half of the sample, indicating that a significant proportion of respondents actively regulate social contacts to reduce psychological discomfort.

A smaller proportion indicated a weak (25.0 %) or no (17.3 %) influence, demonstrating individual differences in the perception of social interactions related to the war.

Similar findings were found in the category "avoiding conversations about captivity": 28.8 % reported a moderate impact, 25.0 % – a strong impact, 28.3 % – a weak impact, and 17.3 % of respondents – no effect. These data suggest a moderate-to-high sensitivity among students to a relative's captivity and indicate the active use of avoidance strategies in social communication.

The least influence of a relative's condition was observed in "social media avoidance": 38.5 % of respondents reported no effect on their social media activity, indicating a separation of online activity from emotional state. A slight influence was noted by 26.9 %, a moderate – by 21.2 %, and a strong – by only 13.5 %, demonstrating that social networks were not the main channel for emotional response for the majority of respondents.

The aggregated responses of students from higher education institutions in Ukraine to the above questions are presented in Fig. 7.

The findings on avoidance of information and communication triggers suggest that a person's status as a relative significantly influences students' tendency to avoid war- and captivity-related information and communication cues. The strongest effect was observed for news exposure and live interpersonal conversations, whereas the weakest effect was observed for engagement with social media. These results indicate the use of diverse psychological defense mechanisms and emotion-regulation strategies among students at higher education institutions in Ukraine.

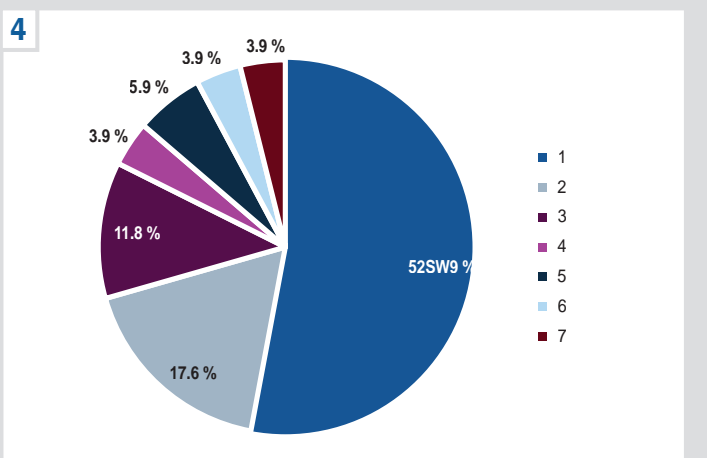


Fig. 4. Percentage of respondents by number of close relatives involved in military operations, %.

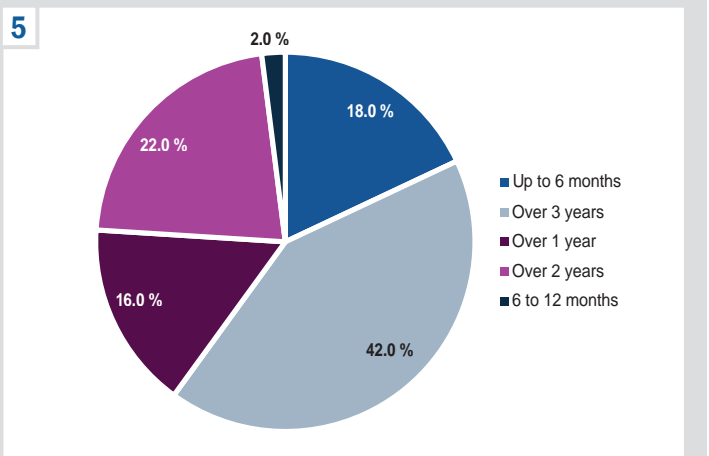


Fig. 5. Duration of EG relatives' participation in combat operations, %.

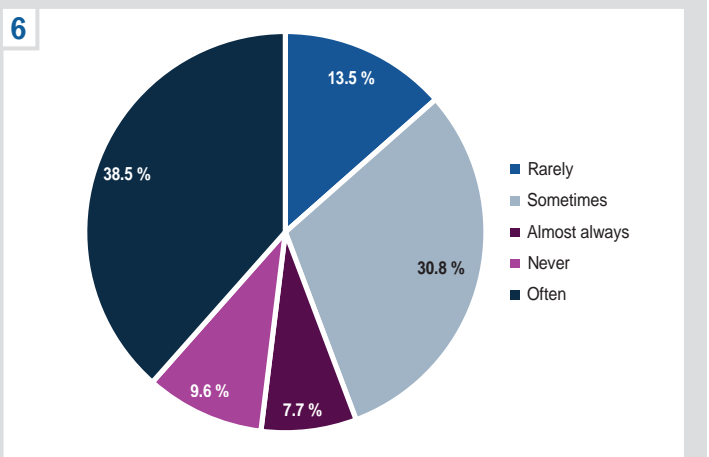


Fig. 6. Frequency of obsessive thoughts about relatives' suffering in EG respondents, %.

The subsequent stage of the study focused on evaluating the retrospective prevalence of the identified symptoms over a 30-day period and on conducting a comparative statistical analysis of secondary traumatization and energy deficiency between the main and control groups. Quantitative analysis showed that the mean total CFS score was 50.12 in the experimental group and 40.09 in the control

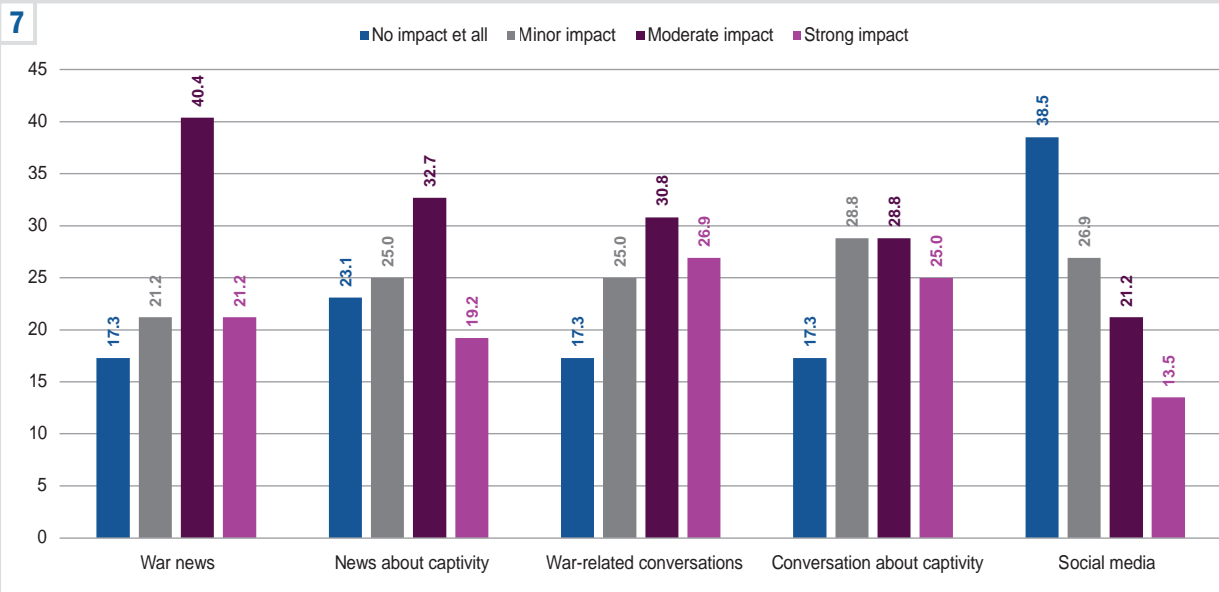


Fig. 7. Generalized responses regarding the influence of relatives' status on the desire to avoid informational and communicative triggers, %.

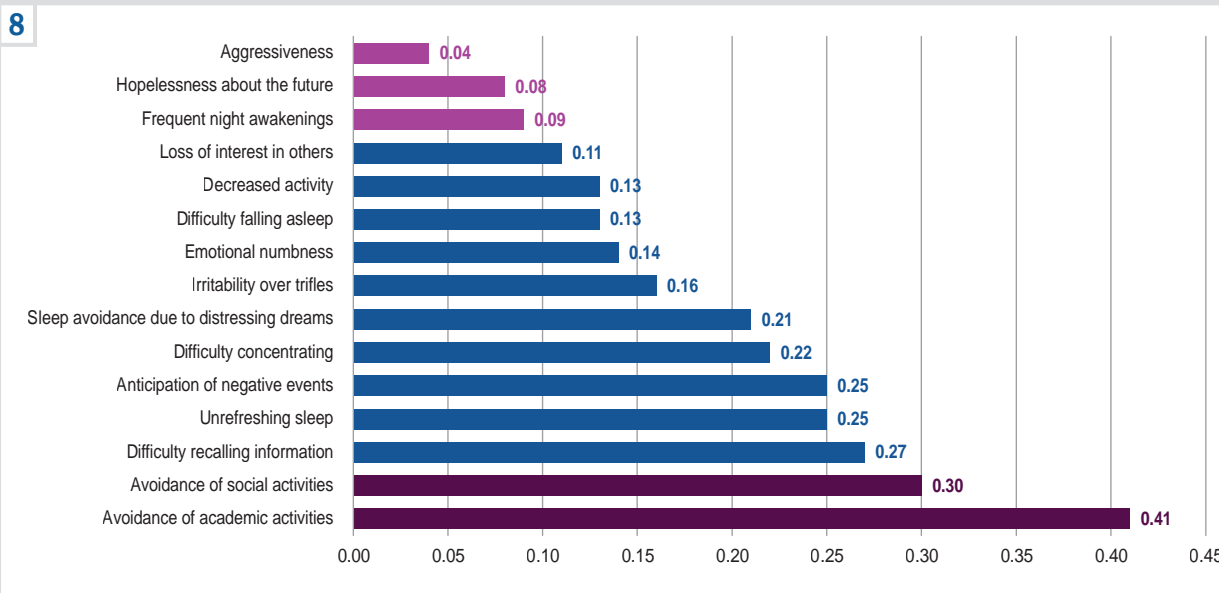


Fig. 8. Correlation profile of symptoms as an indicator of differences in the psycho-emotional state of students in the EG and CG.

group. These findings indicate a greater severity of the investigated symptoms among respondents in the experimental group than in the control group, thereby confirming intergroup differences in the composite index.

The next stage of statistical data processing was aimed at verifying the differential validity of the studied symptoms. Using Pearson's correlation analysis, a correlation profile of symptom frequencies was constructed to characterize the degree of divergence between EG and CG profile (Fig. 8).

This approach enabled the assessment of the degree to which each symptom was specific to students whose relatives were directly involved in military events, while also distinguishing these features from the generalized stress responses observed in the broader student population under martial law. The negative correlation coefficients obtained

($r < 0$) indicate a pronounced divergence in symptom expression between the groups, thereby confirming the sensitivity of the selected markers to the presence of a loved one engaged in combat operations (Figs. 9, 10).

No or almost no correlation ($|r| < 0.1$): aggressiveness (-0.04), frequent nighttime awakenings (-0.09), pessimism about the future (-0.08).

Weak inverse correlation ($|r| = 0.1-0.3$): emotional numbness (-0.14), easily irritated by trifles (-0.16), expectation that something bad will happen (-0.25), loss of interest in others (-0.11), decreased activity (-0.13), avoiding sleep due to disturbing dreams (-0.21), problems falling asleep (-0.13), feeling tired after sleep (-0.25), difficulty concentrating (-0.22), difficulty remembering information after hearing war news (-0.27).

9

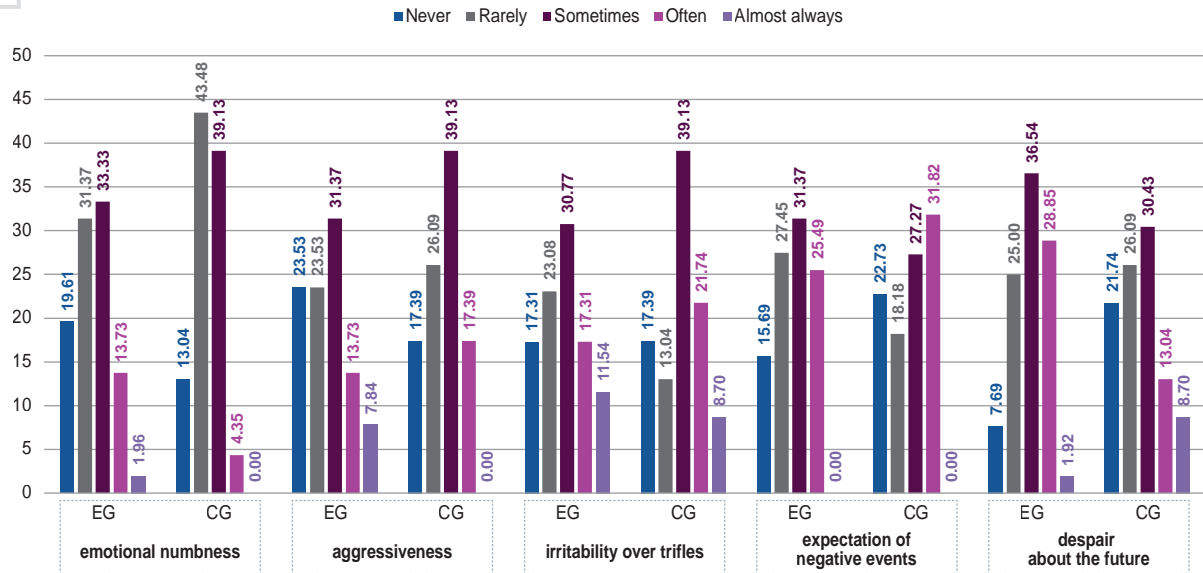


Fig. 9. Comparative characteristics of negative affective states and psycho-emotional reactivity in the EG and CG, %.

Moderate inverse correlation ($|r| = 0.3-0.5$): avoidance of educational activities due to emotional exhaustion (-0.41), avoidance of social activities due to emotional exhaustion (-0.3). The most pronounced correlations were observed in areas related to emotional exhaustion and behavioral avoidance.

Analysis of the results for the cluster of negative affective states shows a significant intensification of destructive emotions in the EG (Fig. 9). Manifestations of "emotional numbness," which is a classic marker of secondary traumatization, occurred three times more often in the "often" category in the EG than in the CG (13.73 % vs. 4.35 %). Although episodic aggression was characteristic of both groups, the "almost always" category was recorded exclusively in the EG (7.84 %), indicating depletion of emotional self-regulation mechanisms in EG students. The level of despair about the future also differed markedly: the proportion of EG respondents who "often" experienced this state was twice as high as that of the CG (28.85 % vs. 13.04 %).

Special attention was given to motivational deficit symptoms, which are regarded as pathognomonic for CFS and demonstrate strong discriminative validity between groups. Comparative analysis of response distributions showed a pronounced trend toward reduced energy and volitional capacity in the EG (Fig. 10). In particular, the item reflecting diminished social interest ("not interested in being around others") in the EG shifted toward more frequent occurrence: only 36.0 % of EG respondents reported never experiencing this symptom, compared with 59.09 % in the CG. A similar pattern was observed for overall activity level, where the "often" category was entirely absent in the CG (0 %), whereas nearly 10.0 % of students in the EG reported a persistent decline in activity.

The most significant finding for academic maladjustment concerned avoidance of educational and social activities due to emotional exhaustion. In the EG, the total

percentage of those who "often" or "almost always" avoided academic activities was 17.64 %, significantly exceeding the CG indicators. Furthermore, the cognitive component of apathetic-abulic syndrome was clearly evident in concentration ability: the category "never have difficulty concentrating" in the CG was almost twice as high as the corresponding indicator in the EG (36.36 % vs. 19.61 %, respectively).

The assessment of insomnia-related indicators made it possible to characterize the pattern of physiological exhaustion among Ukrainian university students within the present study. Although difficulties with sleep onset exhibited comparable trends in both groups, marked differences were observed in the stability of nocturnal rest. Specifically, the proportion of respondents in the experimental group reporting frequent awakenings without an obvious cause in the "sometimes" and "often" categories reached 31.37 %, whereas in the control group this indicator was substantially lower at 14.29 %. These findings suggest a state of persistent psychophysiological strain in the experimental group, which may impede progression into deep sleep.

The symptom of feeling tired even after prolonged sleep plays the most important role in the differential validity of the study. This marker is key to the diagnosis of CFS, as it reflects qualitative inadequacy of rest. In the EG, high frequency of "almost always" pronounced fatigue was reported (12.0 %), which combined with the "often" category covers 22.0 % of the sample. The persistent negative trend in this indicator confirms that for students whose relatives are involved in military events, sleep ceases to perform its restorative function (Fig. 11).

Differential validity (EG vs. CG). The established Pearson correlation coefficient ($r = -0.32$, $p < 0.05$) between CFS symptom profiles in the EG and CG indicates a moderate inverse relationship. This negative correlation vector confirms a significant divergence in the mechanisms of fatigue formation between the two groups. CG students are charac-

10

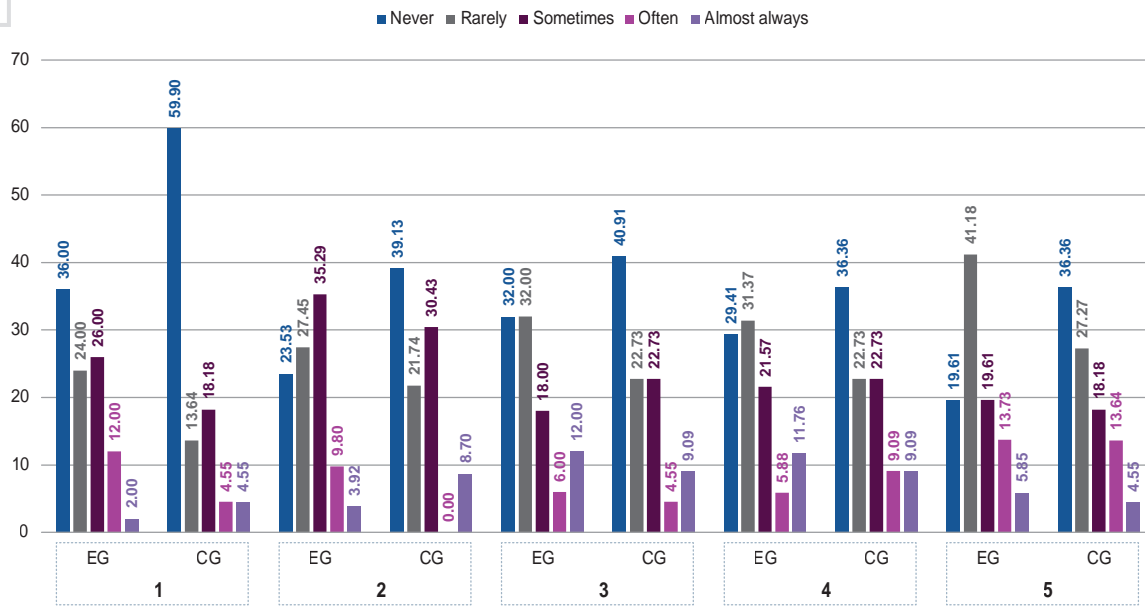


Fig. 10. Distribution of symptoms of motivational deficit and social withdrawal in the experimental and control groups, %. Numerical designations of symptoms: 1 – loss of interest in social interaction; 2 – decreased overall activity; 3 – avoidance of educational activities due to emotional exhaustion; 4 – avoidance of social activities due to emotional exhaustion; 5 – cognitive difficulties (lack of concentration).

11

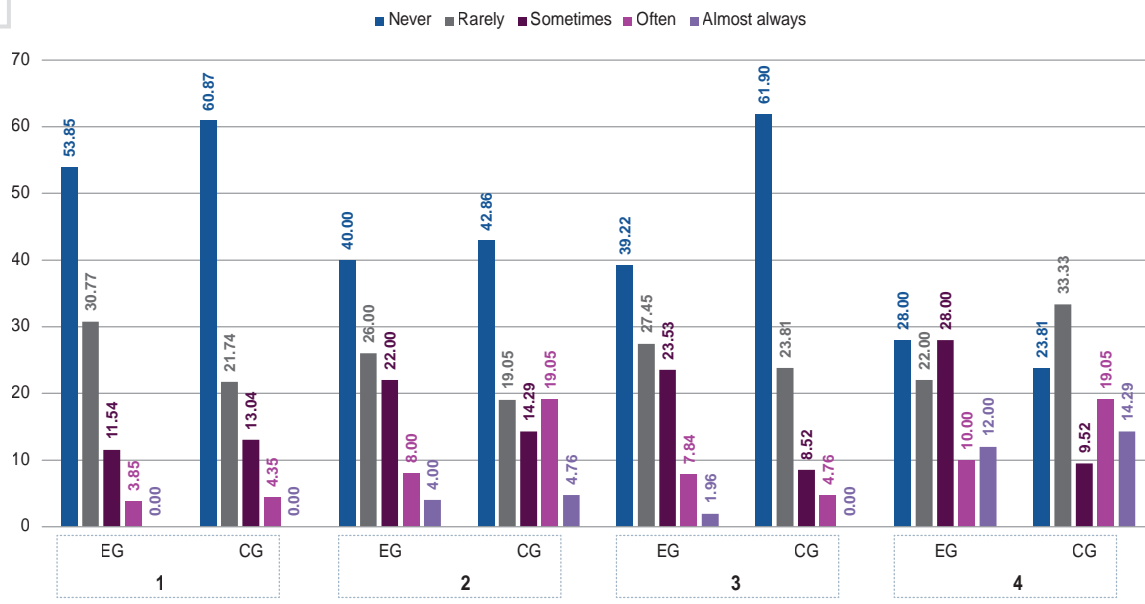


Fig. 11. Distribution of insomnia symptoms and somatic recovery deficit in EG and CG students, %. Numerical designations of symptoms: 1 – avoidance of sleep due to disturbing dreams; 2 – difficulty falling asleep; 3 – nighttime awakenings; 4 – feeling tired after sleep.

terized by “normative” fatigue caused by standard academic workload and general wartime distress, whereas in the EG, the structure of fatigue is predominantly determined by secondary traumatization. A moderate correlation (-0.32) shows that as specific SFS, symptoms increase in the EG, their similarity to general population manifestations of fatigue (CG) decreases, allowing STS-driven CFS in EG students to be classified not as a consequence of overwork, but as a somatized component of vicarious trauma. This finding demonstrates strong discriminative validity, indicating that

the presence of a loved one in a conflict zone alters the physiological state of Ukrainian higher-education students and gives rise to a distinct pattern of exhaustion that is statistically rejected by the control-group profile.

Analysis of comorbidity within the EG. The most significant result of mathematical and statistical analysis was the identification of a strong direct correlation ($r = 0.70$, $p < 0.001$) between total STSS scores and CFS indicators within the EG. Such high coherence of symptoms indicates that in students whose relatives are involved in military

events, STS and CFS do not act as separate disorders, but as a single psychosomatic complex. From a clinical standpoint, this means that somatic exhaustion in this group is a direct function of psychological distress. The cognitive and emotional efforts expended in processing anxiety for a loved one (“emotional numbness”, “intrusions”, “hypervigilance”) lead to systemic depletion of physiological reserves. Thus, CFS in this category of respondents can be interpreted as the physical equivalent of prolonged secondary traumatic distress. This result is of fundamental importance for the development of rehabilitation programs, as it suggests the impossibility of overcoming fatigue in these students requires primary correction of STS symptoms.

Discussion

The scale of the impact of military conflict on the academic environment is confirmed by data from a cross-sectional monitoring study by M. Korda et al. [10]. During the first 18 months of full-scale hostilities, more than 62.5 % of higher education students reported signs of stress, symptoms of anxiety were observed in 59.6 %, and depression in 58.8 % of respondents. Clinically significant indicators of severe depression, anxiety, and extreme stress were found in almost every third student, with female students being more susceptible to affective disorders. Of particular concern is the finding that 44.2 % of respondents demonstrated pronounced symptoms of PTSD, with a dominant cluster of hyperarousal (over 37 points on standardized scales). This level of psychological stress inevitably translated into a decline in cognitive performance, with statistical analysis confirming a significant deterioration in academic results directly dependent on levels of depression, anxiety, and hyperarousal [10].

The scientific basis for understanding the mechanisms of trauma transmission can be found in international longitudinal studies. In a study by S. Leshem et al. studying the consequences of the 2014 Israel – Gaza military conflict using standardized instruments (PTSD Symptom Checklist-5 for veterans and Secondary Trauma Questionnaire for their relatives), a statistically significant positive correlation was found between the intensity of primary PTSD in directly active war veterans and the level of STS in their relatives [11]. The high correlation coefficient led the authors to conclude that the intensity of intrusion, hyperarousal, and avoidance symptoms in veterans is a direct predictor of similar conditions in students in close emotional contact with combatants. Thus, the psycho-emotional state of students in wartime should be considered not as an autonomous reaction, but as part of a common family traumatic field, where STS and the accompanying CFS become a natural consequence of empathic involvement in the war experience of a loved one [11].

Continuing the analysis of the determinants of psychosomatic well-being among young people, it is worth paying attention to the results of comparative studies by J. Kinley et al. [12], which highlight the specific mental health characteristics of children and adolescents from military families. In particular, it has been established that this category of young people demonstrates a significantly higher frequency of mental health symptoms and a tendency to increase physical complaints compared to their peers from civilian

families. The level of social support was a critical moderator in this regard: the negative consequences for mental and physical health were most pronounced in young people who lacked support from peer reference groups. It is noteworthy that support from family or teaching staff did not show a similar protective effect, which emphasizes the unique role of horizontal ties in mitigating symptoms of secondary traumatization [12].

Along with psychological markers of trauma, somatization of distress, manifested in the development of CFS, known in clinical practice as myalgic encephalomyelitis, is of critical importance. This complex multifactorial disease is characterized by pathological exhaustion that does not go away after rest and significantly limits the functional capabilities of the individual. The neurobiological mechanism of this condition is closely linked to neuroendocrine regulation. Chronic exposure to stress hormones (especially glucocorticoids) has a destructive effect on the brain structures responsible for cognitive function and emotional stability. This effect is relevant for any age group, from the prenatal period to old age. Recent studies, including M. E. Loades et al., confirm the prognostic link between affective disorders and CFS: the presence of anxiety and depression correlates with an increased risk of chronic fatigue manifesting within the next 4–6 months. For students, additional risk factors include low levels of physical activity, reduced sleep duration, and difficulty falling asleep [13]. These deficits, compounded by the psychotraumatic background of war, become predictors of subsequent disabling fatigue. The etiological trigger for CFS is often an acute stressful or traumatic event, which is particularly pronounced in adults. In adolescence, the reaction to symptoms of exhaustion usually takes two maladaptive forms: either hypercompensatory “overexertion (leading to critical exacerbation of the condition) or complete activity avoidance and social isolation. Cognitive attitudes toward the emotional sphere play an important role in reinforcing symptoms. The belief that negative emotions are “unacceptable” or “dangerous” blocks the development of emotional regulation skills, leading to the suppression or ignoring of internal states. As a result, the overall quality of life of people with CFS is significantly lower than that of healthy members of control groups. This applies not only to physical abilities and social integration, but also to the academic performance of respondents [13].

Conclusions

1. Sample structure and family involvement: 68.0 % of Ukrainian higher education students had close relatives involved in military operations or residing in the combat zone. This highlights the high level of family involvement of the study participants in the war and the potential risk of developing secondary traumatic stress and related psychophysiological manifestations.

2. Psycho-emotional manifestations and obsessive thoughts were found in the majority of students and demonstrate regular obsessive thoughts about the possible suffering of relatives: the options “sometimes” and “often” were chosen by almost 70.0 % of respondents. This indicates a high level of emotional stress and sensitivity to the condition of loved ones, which is characteristic of individuals with family involvement in military operations.

3. The use of avoidance strategies in response to war-related news and conversations, particularly most pronounced for live media and interpersonal communication and least pronounced for social networks, indicates active but incomplete psychological defense mechanisms that may accelerate the depletion of emotional resources over time.

4. Experimental group students demonstrated significantly higher physiological and cognitive exhaustion compared to control group, including qualitative sleep disturbances, post-sleep fatigue, motivational deficits, and impaired concentration. The moderate inverse correlation ($r = -0.32, p < 0.05$) between experimental group and control group chronic fatigue syndrome profiles confirms that the exhaustion mechanism in experimental group students is qualitatively different, shaped by secondary traumatization rather than by standard academic overload.

5. The strong direct correlation between secondary traumatic stress and chronic fatigue syndrome indicators within the experimental group ($r = 0.70, p < 0.001$) confirms the formation of a unified psychosomatic complex in students whose relatives are in the combat zone. These findings demonstrate that somatic exhaustion in this population functions as the physiological equivalent of prolonged secondary traumatic distress, which has critical implications for rehabilitation program design as effective reduction of chronic fatigue syndrome in this group requires concurrent treatment of secondary traumatic stress rather than treatment of fatigue in isolation.

Prospects for further research. The data obtained emphasize the need for further study on the psychological state of families and students, as well as the development of preventive and supportive interventions aimed at reducing anxiety and psychological stress among these groups.

Ethical approval

The study was conducted in accordance with the ethical principles of the Declaration of Helsinki (2013) and the current legislation of Ukraine. The study protocol was reviewed and approved by the Expert Ethics Committee of National Pirogov Medical University, Vinnytsia (Protocol No. 1, dated 07.01.2026). All participants were informed about the purpose and procedures of the study and provided written informed consent prior to participation. Confidentiality and anonymity of the respondents were ensured.

Funding

The work was carried out in accordance with the research project of the National Pirogov Medical University, Vinnytsia on the topic: "Strengthening mental health through innovative approaches to medical and psychological rehabilitation and adaptation of military personnel and civilians with disabilities as a basis for improving rehabilitation programs", state registration No. 0125U001796 (2025–2030).

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

Надійшла до редакції / Received: 29.01.2026
Після доопрацювання / Revised: 31.03.2026
Схвалено до друку / Accepted: 06.04.2026

Information about the authors:

Чорна В. В., MD, PhD, DSc, Professor, Director of the Educational and Scientific Institute of Nursing, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.
ORCID ID: 0000-0002-9525-0613

Dehtiarenko Kh. S., Student of National Pirogov Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

ORCID ID: 0009-0002-4428-1847

Demianiuk A. S., Student of National Pirogov Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

ORCID ID: 0009-0003-5431-7839

Hudzevych L. S., PhD, Associate Professor of the Department of Biology, Vinnytsia Mykhailo Kotsiubynskyi State Pedagogical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0002-7631-7704

Stepanenko I. O., Assistant at the Department of Biology, Vinnytsia Mykhailo Kotsiubynskyi State Pedagogical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0001-5589-4951

Відомості про авторів:

Чорна В. В., д-р мед. наук, професор, директор навчально-наукового інституту медсестринства, Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, Україна.

Десяренко Х. С., студентка, Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, Україна.

Дем'янюк А. С., студентка, Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, Україна.

Гудзевич Л. С., канд. біол. наук, доцент каф. біології, Вінницький державний педагогічний університет імені Михайла Коцюбинського, Україна.

Степаненко І. О., асистент каф. біології, Вінницький державний педагогічний університет імені Михайла Коцюбинського, Україна.



Валентина Чорна (Valentyna Chorna)
valentina.chorna65@gmail.com

References

- Srichawla BS, Khazeei Tabari MA, Gaman MA, Munoz-Valencia A, Bonilla-Escobar FJ. War on Ukraine: Impact on Ukrainian Medical Students. *Int J Med Stud.* 2022;10(1):15-7. doi: 10.5195/ijms.2022.1468
- Hozak SV, Yelizarova OT, Stankevych TV, Chorna VV, Tovkun LP, Lebedynets NV, et al. [Mental health and lifestyles of students during the war]. *Reports of Vinnytsia National Medical University.* 2023;27(4):628-34. Ukrainian. doi: 10.31393/reports-vnmedical-2023-27(4)-17
- Nesterenko MM, Saprankova KV. Psychological support for students with PTSD symptoms. In: Organization of the educational environment: materials of the II All-Ukrainian scientific and practical conference; 2025 Oct 28; Zaporizhia, Ukraine. Zaporizhia: ZNU; 2025. p. 22-7.
- Pfeiffer E, Garbade V, Sachser C. Traumatic events and posttraumatic stress symptoms in a treatment-seeking sample of Ukrainian children during the war. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health.* 2024;18(1):25. doi: 10.1186/s13034-024-00715-1
- Chorna VV, Khomenko IM, Kolomiets VV, Khlestova SS. A real threat of our time – post-traumatic stress disorder as a consequence of full-scale war. In: Transformation of medical sciences and education in the digitalization era. Riga (Latvia): Baltija Publishing; 2024. p. 308-47. doi: 10.30525/978-9934-26-430-6-17
- Martsenkovskiy D, Napryeyenko O, Martsenkovsky I. Depression in adolescents exposed to war trauma: does PTSD matter? *Global Psychiatry.* 2020;3(2):227-40. doi: 10.2478/GP-2020-0018
- Chudzicka-Czupala A, Hapon N, Chiang SK, Żywiolek-Szeja M, Karamushka L, Lee CT, et al. Depression, anxiety and post-traumatic stress during the 2022 Russo-Ukrainian war, a comparison between populations in Poland, Ukraine, and Taiwan. *Sci Rep.* 2023;13(1):3602. doi: 10.1038/s41598-023-28729-3
- Chorna VV, Antomonov MY, Pavlenko N, Khlestova SS, Kolomiets VV, Syrota MG. [Post-traumatic stress disorder among students of higher medical and technical education – a real threat today]. *Reports of Vinnytsia National Medical University.* 2024;28(1):121-6. Ukrainian. doi: 10.31393/reports-vnmedical-2024-28(1)-21
- Hozak S, Yelizarova O, Stankevych T, Parats A, Tovkun L, Lebedynets N, et al. Adaptatsiini protsesy u studentskoi molodi v umovakh skladnykh vykylykiv pid chas viiny [Adaptation processes among students in the context of complex challenges during wartime]. In: Life safety, ecology, and health care for children and youth in the 21st century: current status, problems, and prospects: materials of the International Scientific and Practical Conference; 2023; [place unknown]. p. 37-42. Ukrainian. Available from: <https://dspace.vnu.edu.ua/123456789/6289>
- Korda M, Shulhai A, Shevchuk O, Shulhai O, Shulhai AM. Psychological well-being and academic performance of Ukrainian medical students under the burden of war: a cross-sectional study. *Front Public Health.* 2025;12:1457026. doi: 10.3389/fpubh.2024.1457026

11. Leshem S, Keha E, Kalanthroff E. Post-traumatic stress in war veterans and secondary traumatic stress among parents of war veterans five years after the 2014 Israel-Gaza military conflict. *Eur J Psychotraumatol.* 2023;14(2):2235983. doi: [10.1080/20008066.2023.2235983](https://doi.org/10.1080/20008066.2023.2235983)
12. Kinley J, Feizi S, Elgar FJ. Adolescent mental health in military families: Evidence from the Canadian Health Behaviour in School-aged Children study. *Can J Public Health.* 2023;114(4):651-8. doi: [10.17269/s41997-023-00758-5](https://doi.org/10.17269/s41997-023-00758-5)
13. Loades ME, Crawley E, Chalder T, Flannery H. Paediatric chronic fatigue syndrome: 25 year perspective. *Clin Child Psychol Psychiatry.* 2021;26(1):8-17. doi: [10.1177/1359104520978461](https://doi.org/10.1177/1359104520978461)

Рання нейропротекція – ефекти впливу на експресію білків p53 та анексину A5 в базальному магноцелюлярному ядрі мозку щурів із колхіцин-індукованим ураженням

М. В. Данукало 

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

Ключові слова:

нейропротекція, нейродегенерація, апоптоз, p53, анексин A5, головний мозок, нейрони, цитиколін, тіоцетам, HSF-1.

Запорізький медичний журнал. 2026. Т. 28, № 3(156). С. 236-244

Мета роботи – встановити характер експресії p53 та анексину A5 у клітинах базального магноцелюлярного ядра головного мозку щурів на фоні ранньої корекції цитиколіном, тіоцетамом і HSF-1 колхіцин-індукованої нейродеструкції.

Матеріали і методи. Дослідження здійснили на 50 щурах-самцях лінії Wistar. Експериментальних тварин поділили на 5 груп (по 10 у кожній). Група 1 – контрольні щури, яким внутрішньшлуночково в головний мозок вводили 0,9 % розчин NaCl. До груп 2–5 включено тварин, яким цим самим шляхом вводили розчин колхіцину. Після цього група 2 – позитивний контроль, а тварини з груп 3–5 на наступний день після оперативного втручання отримували цитиколін, тіоцетам і HSF відповідно протягом 14 днів. Усіх піддослідних щурів евтаназували під знеболюванням тіопенталом, головний мозок вилучали для гістохімічних та імунофлуоресцентних досліджень.

Результати. Внутрішньшлуночкове введення колхіцину асоційоване із втратою нейронального компонента та збільшенням кількості гліальних клітин у структурі мозку, яку дослідили. Встановлено, що двотижнева корекція нейропротекторами запобігає цьому ефекту. Колхіцин-індукована нейродегенерація супроводжується збільшенням кількості p53⁺ та анексин A5⁺ клітин у базальному магноцелюлярному ядрі. Застосування цитиколіну та HSF-1 сприяє найбільш вираженому збільшенню кількості p53-позитивних нейронів (на 60–70 % щодо патології), а тіоцетаму – імунопозитивних до анексину A5-клітин. Усі види застосованої патогенетичної корекції сприяли нормалізації показника інтенсивності флуоресценції (CTCF) анексин A5⁺-клітин до контрольних значень.

Висновки. У базальному магноцелюлярному ядрі експериментальних тварин на 14 добу після інтрацеребровентрикулярної ін'єкції колхіцину порівняно з хібнооперованими тваринами зафіксовано зниження щільності нейронів і збільшення щільності гліальних клітин. Водночас у цій структурі мозку щурів із груп раннього застосування цитиколіну, тіоцетаму та рекомбінантного HSF-1 для корекції дії нейротоксину показники щільності нейронів та глії відповідали рівню контрольних тварин. Найбільший показник CTCF анексин A5-позитивних клітин встановлено у базальному магноцелюлярному ядрі щурів з інтрацеребровентрикулярним введенням колхіцину порівняно з хібнооперованими та тваринами з груп корекції (де не виявлено статистично вірогідних відмінностей показника). Показник CTCF p53-позитивних клітин базального магноцелюлярного ядра в усіх експериментальних групах щурів не мав статистично значущих відмінностей порівняно з контрольною групою та між групами. Кількість p53- та анексин A5-позитивних клітин у базальному магноцелюлярному ядрі експериментальних тварин з інтрацеребровентрикулярним введенням колхіцину вірогідно перевищує показник хібнооперованих тварин. У щурів із груп корекції цей показник залежав від препарату, який вводили.

Keywords:

neuroprotection, neurodegeneration, apoptosis, p53, Annexin A5, brain, neurons, citicoline, thiocetam, HSF-1.

Zaporozhye Medical Journal. 2026;28(3):236-244

Early neuroprotection: effects on p53 and annexin A5 protein expression in the basal magnocellular nucleus of rats with colchicine-induced injury

M. V. Danukalo

Aim. To determine the expression patterns of p53 and annexin A5 in the cells of the basal magnocellular nucleus (BMN) of the rat brain following early neuroprotective intervention with citicoline, thiocetam, and recombinant HSF-1 in a rat model of colchicine-induced neurodegeneration.

Materials and methods. The study involved 50 male Wistar rats divided into five groups (n = 10 each). Group 1 (control) received an intracerebroventricular (ICV) injection of 0.9 % NaCl solution. Animals in groups 2–5 received ICV colchicine. Group 2 served as the positive control (untreated pathology model). Groups 3–5 received citicoline, thiocetam, and HSF-1, respectively, for 14 consecutive days beginning the day after surgery. Subsequently, all rats were euthanized under thiopental sodium anesthesia, and the brains were harvested for histochemical and immunofluorescent analyses.

Results. ICV colchicine caused loss of the neuronal component and an increase in glial cell number in the BMN. A two-week course of neuroprotective correction prevented these changes. Colchicine-induced neurodegeneration was also associated with an elevated number of p53- and Annexin A5-immunopositive cells in the BMN. Notably, administration of citicoline and HSF-1 resulted in a further pronounced increase in p53-positive neurons (by 60–70 % relative to the pathology group), whereas thiocetam caused a significantly increased number of annexin A5-immunopositive cells. Concurrently, all types of pathogenetic correction normalized the Corrected Total Cell Fluorescence (CTCF) of annexin A5+ cells to control levels.

Conclusions. In the BMN of experimental animals on day 14 post-ICV colchicine injection, a decrease in neuronal density and an increase in glial density were observed compared to sham-operated rats. In contrast, in the groups receiving early administration of citicoline, thiocetam, or recombinant HSF-1, neuronal and glial density parameters remained at levels comparable to control animals. The highest CTCF values for annexin A5-positive cells were recorded in the colchicine group compared to both sham-operated and correction groups, with no statistically significant differences among the latter. At the same time, p53 CTCF values

in the BMN across all experimental groups showed no statistically significant differences compared to the control or each other. While the total counts of p53- and annexin A5-positive cells in the colchicine group significantly exceeded those in sham-operated animals, this parameter in the correction groups varied according to the specific pharmacological agent used.

Базальне магноцелюлярне ядро (БМЯ) у вентромедіальному палідумі головного мозку є ключовим джерелом ацетилхоліну в неокортексі та відіграє важливу роль у підтримці нормального когнітивного статусу [1]. Встановлено, що в БМЯ значну акумуляцію тау-протеїну (компонента нейрофібрилярних клубочків, накопичення якого в нейронах призводить до їх загибелі) виявляють уже на самому початку хвороби Альцгеймера, навіть коли деменції немає [2]. Крім того, за результатами електрофізіологічних і візуалізаційних досліджень, стимуляція БМЯ сприяє збільшенню вмісту ацетилхоліну в неокортексі, посилює кровообіг у корі та підкіркових структурах, призводить до модуляції нейропластичності та синаптичної передачі в кіркових нейронах [3]. Отже, БМЯ головного мозку є потенційною мішенню для фармакологічного та електричного (методом глибокої стимуляції мозку) втручання для гальмування розвитку деменції та покращення якості життя хворих.

Разом із тим, фармакологічні агенти характеризуються незначною ефективністю в компенсації когнітивного дефіциту у пацієнтів із різними нейродегенеративними хворобами, а глибоку стимуляцію мозку (deep brain stimulation, DBS) в ділянці БМЯ визначено як перспективний підхід. Зауважимо, що дослідники виявили значно кращий ефект від процедури глибокої стимуляції мозку на фоні кращої збереженості структури БМЯ, вищих вихідних когнітивних властивостей та віку. Отже, дійшли висновку, що відповідь на холінергічне лікування (фармакологічне або електричне) може прогнозуватися ступенем функціональної холінергічної цілісності головного мозку [3]. Тому набуває актуальності питання щодо оцінювання можливостей раннього патогенетично обґрунтованого нейропротекторного впливу на нейрони БМЯ шляхом вивчення механізмів і шляхів їх загибелі.

Для досліджень у цій галузі оптимальною щодо часового (є можливість оцінити початок впливу токсичного агента) й патогенетичного аспектів є колхіцин-індукована (шляхом інтрацеребровентрикулярного (ІЦВ) введення) нейродегенерація. Цю модель вчені назвали моделлю деменції альцгеймерівського типу, оскільки колхіцин спричиняє руйнування цитоскелета нейронів та ініціює головні патологічні процеси, що відбуваються і при вік-асоційованих нейродегенеративних хворобах, зокрема оксидативний стрес, порушення протеостазу та синаптогенезу [4,5]. Проте шляхи розвитку клітинної загибелі, що виникають при цьому, лишаються предметом сучасних досліджень, оскільки їх розуміння дасть підстави визначити ключові мішені впливу для підвищення резистентності нейронів при пошкодженні цитоскелета.

Підтверджено здатність колхіцину до активації процесу апоптозу в нейронах різних відділів головного мозку за участі білків, що відповідають за його ефекторну фазу (каспаза 3), яка є невідворотною [6]. Водночас експресію протеїнів, що регулюють більш ранні етапи клітинної відповіді на дію пошкоджувального фактора сублетальної сили (p53 та анексин А5), вивчено недостатньо, хоча

сама їхня біологічна активність визначатиме подальші зміни в ураженій клітині (вона або ввійде в програму альтруїстичної загибелі, або збереже життєдіяльність, або загине шляхом некрозу із наступним нейрозапаленням та розширенням зони пошкодження).

Отже, оцінювання ступеня експресії таких білків, як p53 та анексин А5 у БМЯ тварин з ІЦВ введенням колхіцину на фоні патогенетично обґрунтованої корекції дасть змогу не тільки оцінити її протекторний потенціал, але й розширити уявлення про ранні молекулярні механізми детермінування долі нейронів за умов колхіцин-індукованого пошкодження. Це має важливе значення для пошуку нових терапевтичних підходів до запобігання нейродегенерації та прогресування патологічного процесу.

Мета роботи

Встановити характер експресії p53 та анексину А5 у клітинах базального магноцелюлярного ядра головного мозку щурів на фоні ранньої корекції цитиколіном, тіоцетамом та HSF-1 колхіцин-індукованої нейродеструкції.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження здійснили на 50 самцях щурів породи Wistar віком 10–11 місяців, з масою тіла 180–200 г. Усі тварини отримані із ПП «Біомодельсервіс», м. Київ. Перед початком досліду тварини перебували на акліматизації та карантині протягом 14 днів, під час якого спостерігали за їхньою поведінкою та загальним станом. Клітки тварин розміщували в окремих приміщеннях. Світловий режим: 12 годин – світло, 12 годин – темрява. Температура повітря – 19–25 °С, відносна вологість – 50–70 %. Усі ці параметри реєстрували щоденно. Умови годування: добова норма – 30 г/тварину. Щури отримували стандартний комбікорм («Vita», Україна) для лабораторних гризунів, що містить рослинні компоненти, 4 % жирів, сухе молоко.

Дослідження схвалене Комісією з питань біоетики Запорізького державного медико-фармацевтичного університету (протокол від 06.02.2026 року № 2) та здійснене відповідно до національних «Загальних етичних принципів проведення експериментів на тваринах» (Україна, 2001) та міжнародних правил поводження з лабораторними тваринами, затверджених Директивою 2010/63/ЄС Європейського парламенту і Ради ЄС від 22 вересня 2010 року «Про захист прав тварин, що використовуються в наукових цілях».

Групи піддослідних щурів структуровано в *таблиці 1*.

Обґрунтування вибору використаних засобів для корекції надано в попередній роботі і полягає у впливі цих речовин на різні ланки патогенезу нейродеструкції, що спричинена колхіцином. Особливо важливими в цьому контексті є такі ефекти цитиколіну, як мітопротекторна та донатора холіну для синтезу медіатора; тіоцетаму – антиоксидантна дія, нормалізація енергетичного

Таблиця 1. Експериментальні групи тварин (n = 10), що залучені до дослідження

№ групи	Маніпуляція	Фармакологічний агент	Шлях введення	Дозування
1 група	ІЦВ введення 0,9 % NaCl (37 °C)	—	—	—
2 група	ІЦВ введення колхіцину – 15 мкг/3 мкл у 0,9 % NaCl (37 °C)	—	—	—
3 група	ІЦВ введення колхіцину – 15 мкг/3 мкл у 0,9 % NaCl (37 °C)	Цитиколін (Ferrer Internacional, SA, Spain)	Інтраперитонеально	500 мг/кг
4 група	ІЦВ введення колхіцину – 15 мкг/3 мкл у 0,9 % NaCl (37 °C)	Тіоцетам (комбінація пірацетаму та тіотріазоліну 1:4), Корпорація «Артеріум», Україна	Інтраперитонеально	250 мг/кг
5 група	ІЦВ введення колхіцину – 15 мкг/3 мкл у 0,9 % NaCl (37 °C)	Фактор теплового шоку-1 (HSF-1) (recombinant), «Sigma Aldrich», США	Інтраперитонеально	200 мкл/кг

метаболізму, підвищення експресії холінорецепторів; HSF-1 – активація HSP-70 / GSH-залежних механізмів ендогенної неропротекції [7,8,9,10,11].

Внутрішньошлуночково колхіцин вводили під загальною анестезією, яка індукована за допомогою препарату «Телазол» (склад: тіолетамін гідрохлорид і золазепам гідрохлорид по 250 мг у флаконі) у дозі 0,1 мл на 100 г маси тіла, внутрішньоочеревинно. Ін'єкції 3 мкл 0,9 % розчину NaCl (37 °C) або 15 мкг колхіцину, розчиненого в 3 мкл 0,9 % NaCl (37 °C), здійснювали у латеральні шлуночки головного мозку щурів із використанням цифрової стереотаксичної системи World Precision Instruments (США).

До фармакокорекції добирали тварин, у котрих зафіксовано достовірне зниження показників просторової пам'яті та локомоторної активності у тесті восьмиканального лабіринту [12].

Корекційний вплив препаратів починався на наступну добу після внутрішньошлуночкового введення колхіцину. Протягом наступних 14 днів тваринам щоденно одноразово внутрішньоочеревинно вводили відповідний фармакологічний агент. На п'ятнадцяту добу експерименту щурів виводили з дослідження шляхом одночасної декапітації під загальним знеболюванням, якого досягали введенням тіопенталу натрію в дозі 120 мг/кг внутрішньоочеревинно.

Одразу після евтаназії вилучали головний мозок, здійснювали стандартну гістологічну обробку. Фіксацію проводили у розчині Буена, після цього тканини дегідратували шляхом послідовного перенесення через серії етанолу у концентраціях, що збільшувалися (від 50 % до 100 %). Надалі зразки обробляли сумішами 100 % етанолу та хлороформу у співвідношеннях 2:1, 1:1, 1:2, після чого орган переносили у чистий хлороформ і в суміш хлороформу з парапластом. Завершальний етап – інфільтрація та заливка тканин у чистий парапласт (McCormick, США).

Парапластові блоки використано для виготовлення серійних гістологічних зрізів завтовшки 5 мкм за допомогою мікротома Microm-325 (Microm Corp., Німеччина). Топографічне визначення ділянки мозку, що відповідала базальному магнотелюлярному ядру, здійснили за координатами, що наведені у стереотаксичному атласі мозку щура [13].

Для об'єктивного оцінювання нейродеструктивного впливу колхіцину серійні зрізи головного мозку експериментальних тварин забарвлювали за Нісслем, аналізували, використовуючи програму цифрового аналізу зображень ImageJ, за допомогою інструменту «Analyse particles», який обраховував кількість забарвлених елементів та їхню площу в кадрі. Дані використовували для обчислення щільності нейронів

та глії в експериментальних групах. Для класифікації клітин на нейрональні та гліальні популяції застосовували метод кластеризації K-Means із двома центрами кластерів (K = 2) з математичних бібліотек Python. Перед кластеризацією усі значення площ клітин стандартизовано (z-масштабовано) щодо контрольної групи шляхом обчислення z-значень: $z = (x - \mu) / \sigma$, де x – площа окремої клітини, μ – середнє значення площ клітин контрольної групи, σ – стандартне відхилення показника площ клітин контрольної групи.

Алгоритм кластеризації застосовували до кожного дослідження окремо, з використанням масштабованих значень. Після кластеризації кожному кластеру присвоєно біологічну інтерпретацію відповідно до середнього значення площі в його межах: кластер із вищим середнім значенням z-значень визначали як популяцію нейронів, а кластер із меншим – як популяцію глії.

Для забезпечення відтворюваності кластеризації фіксували параметр random_state = 0. Результати кластеризації включали обчислення кількості клітин кожного типу та щільності (кількість клітин на одиницю площі кадру, μm^2).

Експресію білків p53 та анексину A5 (annA5) у нейронах БМЯ досліджували за допомогою імунофлуоресцентного аналізу. Гістологічні зрізи перед проведенням реакції піддавали депарафінуванню, регідратації та процедурі демаскування антигенів у цитратному буфері (pH 6,0) з використанням РТ-модуля (ThermoScientific, США). Далі зрізи інкубували в блокувальному буферному розчині (SantaCruz Biotechnology, США), після чого наносили специфічні моноклональні антитіла мишачого походження, кон'юговані з флуоресцеїн-ізотіоціанатом (FITC; SantaCruz Biotechnology, США), відповідно до протоколу виробника [14]. Для флуоресцентної ідентифікації ядер клітин у досліджуваній ділянці використано барвник DAPI (SantaCruz Biotechnology, США).

Флуоресцентну мікроскопію здійснили в ультрафіолетовому діапазоні з використанням світлофільтра 38HE (high-emission) на мікроскопі AxioImager-M2 (Carl Zeiss, Німеччина), що обладнаний цифровою камерою AxioCam-ERc 5s (Carl Zeiss, Німеччина). Отримані мікрофотографії аналізували, застосовуючи програмне забезпечення ImageJ, за допомогою якого кількісно оцінили такі параметри:

– скоригована загальна клітинна флуоресценція (Corrected Total Cell Fluorescence, CTCF), що визначала рівень накопичення імунореактивного матеріалу в клітині. Показник наведено в умовних одиницях імунофлуоресценції (Одіф) та обчислено за формулою: $CTCF = ID_1 - (S \times ID_0)$, де ID_1 – інтегрована оптична щільність імунопозитивної клітини (визначена автоматично в ImageJ); S – площа клітини з позитивною флуоресцен-

1

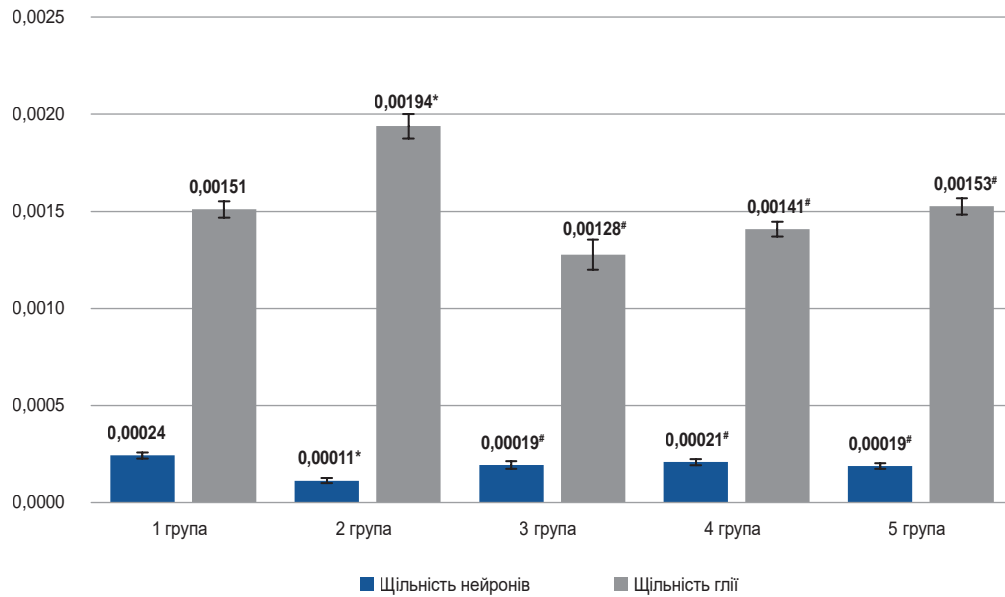


Рис. 1. Показники щільності нейронів та глії у тварин з експериментальних груп (клітин/μм²). *: вірогідна різниця показників ($p_{st} < 0,05$) щодо групи 1 (хибнооперованих тварин); #: вірогідна різниця показників ($p_{st} < 0,05$) щодо групи 2 (тварин з ІЦВ введенням колхіцину).

цією; ID_0 – інтегрована щільність фону (з клітин, що не мали флуоресцентного сигналу). CTCF використано як напівкількісну характеристику для оцінювання вмісту міченого білка в окремих нейронах;

– кількість імунопозитивних клітин в аналізованій зоні зрізу мозку (ділянка базального магноцелюлярного ядра) обраховували вручну у межах одного поля зору.

Опрацювання експериментальних даних здійснили з застосуванням програмного забезпечення Statistica (ліцензія № JPZ804I382130ARCN10-J) та Microsoft Excel 7.0 (Microsoft Corp., США). Для оцінювання характеру розподілу показників у вибірках використано критерій Шапіро–Вілка. Перевірку статистичної значущості відмінностей груп дослідження виконано залежно від характеру розподілу даних: у разі нормального розподілу застосовували t-критерій Стюдента з поправкою Бонфероні; коли дані не відповідали нормальному розподілу, використовували непараметричний критерій Манна–Вітні (U-критерій).

Результати

Порівняння показника щільності нейронів та глії в структурі БМЯ у тварин з експериментальних груп із контрольними показало, що ІЦВ введення колхіцину (група 2) призвело до статистично значущої втрати нейронів на 53,6 % та збільшення кількості гліальних клітин на 28,4 %. У БМЯ тварин із груп ранньої корекції (3–5 групи) порівняно з контролем (група 1) статистично значущу різницю ні за показником щільності нейронів, ані щільності глії не зафіксовано. Водночас у тварин із груп 3–5 відносно щурів групи 2 щільність нейронів у БМЯ більша на 41,5 %, 46,0 % та 40,0 % відповідно на фоні вірогідно меншого показника щільності глії на 34,2 %, 27,4 % та 21,3 % відповідно (рис. 1, 2).

Імунофлуоресцентне дослідження білків p53 та appA5 у структурі БМЯ експериментальних щурів дало змогу виявити певні особливості їхньої експресії на фоні колхіцин-індукованої дегенерації, і при ранній корекції токсичного uszkodження нейронів.

Так, у структурі БМЯ експериментальних тварин під час аналізу показника CTCF p53⁺-клітин не зафіксовано вірогідних відмінностей груп. Разом із тим, показник appA5⁺-клітин найвищий у тварин групи 2 (з ІЦВ введенням колхіцину) та вірогідно перевищував відповідні параметри щурів групи 1 (хибнооперованих) – на 46,9 %; групи 3 (корекція цитокіліном) – на 45,4 %; груп 4 (корекція тіоцетамом) і 5 (корекція фактором теплового шоку-1, HSF-1) – на 12,1 %. Відповідно, між хибнооперованими тваринами та щурами з корекцією статистичної різниці за досліджуваним критерієм нейронів БМЯ не було, як і між групами щурів із різними патогенетичними підходами до корекції колхіцин-індукованої нейродегенерації (табл. 2).

У результаті оцінювання кількості імунопозитивних до p53 клітин у структурі БМЯ експериментальних тварин (групи 2–5) щодо хибнооперованих щурів (група 1) встановлено достовірно більшу їх кількість у групі 2 – в 2,5 раза, групі 3 – в 3,6 раза, групі 4 – в 2,4 раза, групі 5 – вчетверо. Разом із тим, показник кількості p53⁺-клітин у БМЯ щурів груп із корекцією цитокіліном (група 3) і рекомбінантним HSF-1 (група 5) вірогідно перевищував відповідний параметр тварин групи 2 (ІЦВ колхіцину без корекції) на 70 % і 60 % відповідно. У результаті порівняльного аналізу груп тварин із ранньою патогенетично обґрунтованою корекцією за досліджуваною характеристикою структури БМЯ встановлено: кількість p53⁺-клітин у групах 3 і 5 вірогідно перевищує таку групи 4 (корекція тіоцетамом) на 44 % та 40 % відповідно (табл. 3).

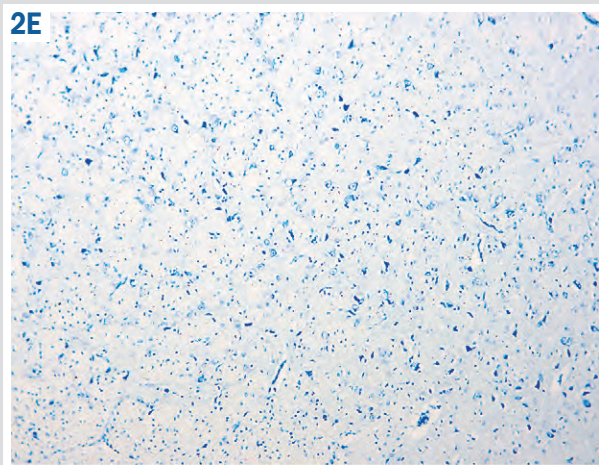
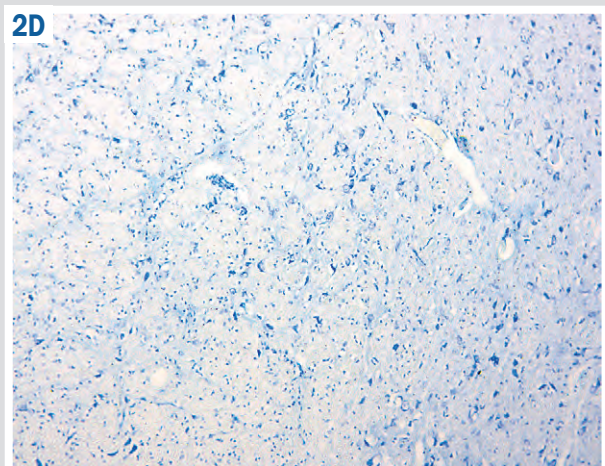
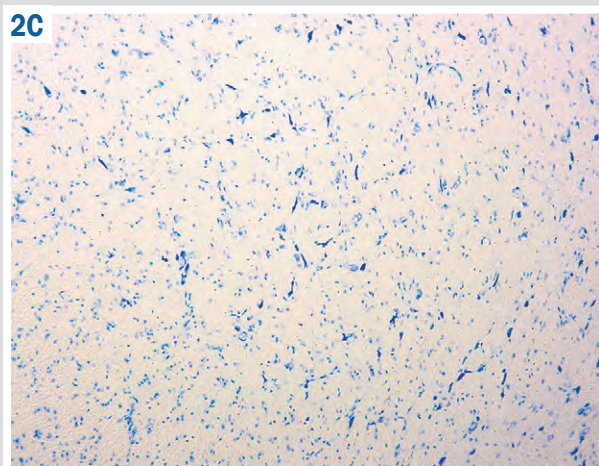
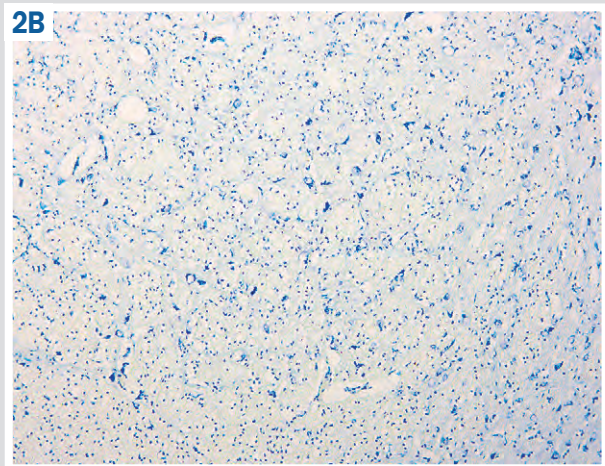
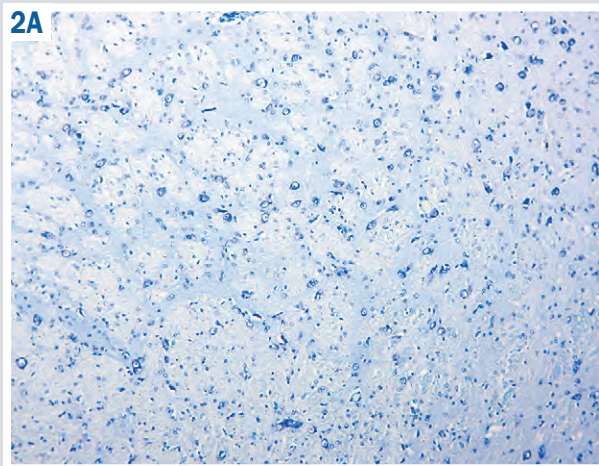


Рис. 2. Нейрони базального ганглія у щурів експериментальних груп (забарвлення на речовину Ніссля).

A: у щурів групи 1; **B:** у щурів групи 2; **C:** у щурів групи 3; **D:** у щурів групи 4; **E:** у щурів групи 5; scale bar 100 μ m.

Таблиця 2. Показники скоригованої загальної клітинної флуоресценції (СТCF) клітин, імунопозитивних до p53 та annA5, у БМЯ головного мозку щурів з експериментальних груп, Me [Q1; Q4]

Експериментальна група	p53* клітини, Од _ф	annA5* клітини, Од _ф
Група 1 (хибнооперовані тварини, n = 10)	4860,98 [3065,88; 7309,35]	2739,18 [1956,03; 3902,76]
Група 2 (тварини з ІЦВ колхіцину, n = 10)	5212,23 [3134,24; 7777,14]	4024,89 [2694,63; 6374,05] ¹
Група 3 (тварини з ІЦВ колхіцину + цитиколін, n = 10), 500 мг/кг	4582,47 [2793,97; 6247,30]	2768,34 [1852,42; 4411,24] ²
Група 4 (тварини з ІЦВ колхіцину + тіоцетам, n = 10), 250 мг/кг	4298,77 [2790,43; 6210,25]	3591,79 [1943,96; 4776,96] ²
Група 5 (тварини з ІЦВ колхіцину + HSF-1, n = 10), 200 мкл/кг	4147,42 [2985,06; 6146,23]	3589,46 [2276,44; 5034,63] ²

1: вірогідні відмінності показників ($p_u < 0,05$) щодо групи 1; 2: вірогідні відмінності показників ($p_u < 0,05$) щодо групи 2.

Таблиця 3. Кількість клітин, імунопозитивних до p53 та appA5, у зрізі БМЯ головного мозку щурів з експериментальних груп, Ме [Q1; Q4]

Експериментальна група	p53 ⁺ клітини	appA5 ⁺ клітини
Група 1 (хибнооперовані тварини, n = 10)	4 [2; 5]	3,0 [2,5; 4,5]
Група 2 (тварини з ІЦВ колхіцину, n = 10)	10 [8; 14] ¹	6 [4; 13] ¹
Група 3 (тварини з ІЦВ колхіцину + цитиколін, n = 10), 500 мг/кг	17 [13; 22] ^{1,2}	13 [11; 19] ¹
Група 4 (тварини з ІЦВ колхіцину + тіоцетам, n = 10), 250 мг/кг	9,5 [8; 14] ^{1,3}	17,5 [11; 20] ^{1,2}
Група 5 (тварини з ІЦВ колхіцину + HSF-1, n = 10), 200 мкл/кг	16 [14; 19] ^{1,2,4}	13 [12; 14] ¹

1: вірогідні відмінності показників ($p_U < 0,05$) щодо групи 1; 2: вірогідні відмінності показників ($p_U < 0,05$) щодо групи 2; 3: вірогідні відмінності показників ($p_U < 0,05$) щодо групи 3; 4: вірогідні відмінності показників ($p_U < 0,05$) щодо групи 4.

Кількість імунопозитивних до appA5 клітин у структурі БМЯ щурів групи 1 вірогідно менша за таку у щурів групи 2 – вдвічі, груп 3 і 5 – в 4,3 раза, групи 4 – в 5,8 раза. Зазначимо, що серед груп із корекцією щодо групи 2 (ІЦВ колхіцину без корекції) достовірно відрізнялася за кількістю імунопозитивних клітин до appA5 у БМЯ тільки група 4 (перевищення показника майже втричі), де щури отримували корекцію тіоцетамом. Між експериментальними групами з корекцією за цим показником структури БМЯ статистично вірогідних відмінностей не було (табл. 3).

Обговорення

У цьому дослідженні на основі показників світлової мікроскопії препаратів головного мозку, забарвлених за Нісслем, в експериментальних тварин встановлено позитивний вплив ранньої нейропротекції цитиколіном, тіоцетамом і HSF-1 на кількість нейронів БМЯ при інтрацеребровентрикулярному введенні колхіцину. У цьому контексті варто зауважити, що під впливом нейропротекторних препаратів, на відміну від групи 2, де ці засоби не застосовували, не зафіксовано зменшення кількості імунопозитивних до білків p53 та appA5 клітин БМЯ. Проте слід враховувати дві важливі властивості колхіцину як токсичного агента, зокрема дозозалежність і часовий характер дії. Цей аспект вивчали Y. Liang et al., які показали, що загибель нейронів стріатума у піддослідних мишей виявляли на третій день після ін'єкції колхіцину, і тривала вона протягом наступного тижня. На підставі отриманих даних дослідники припустили, що введення сублетальних доз колхіцину протягом перших днів призводить до клітинної смерті шляхом некрозу, а наступна дегенерація структури пов'язана з розвитком апоптозу, зумовленого вторинним пошкодженням на фоні нейрозапалення [15].

Отже, враховуючи наведені дані щодо вірогідно більшої кількості клітин БМЯ, імунопозитивних до білків p53 та appA5 у групах із корекцією порівняно з групою, тварини якої отримували лише ІЦВ колхіцину, на фоні достовірно більшої щільності нейронів у перших, слід інтерпретувати як свідчення того, що рання нейропротекція застосованими фармакологічними агентами запобігає масивній некротичній загибелі нейронів. При цьому зауважимо, що оскільки клітинна загибель шляхом апоптозу не супроводжується активацією запального процесу, пошкодження цілісності сусідніх нейронів, ексайтотоксичністю, то в такому контексті переспрямування пошкодженої клітини на апоптотичний, а не некротичний шлях загибелі є доволі перспективним планом нейропротекції [16].

Встановлено, що p53 та appA5 мають також цитопротекторну направленість дії. Так, p53 регулює експресію низки генів, активація яких призводить до репарації ДНК [17], а для appA5 встановлено здатність зменшувати поляризацію прозапальних мікрогліальних M1 клітин і можливість мобілізувати антиоксидантні системи нейронів (шлях Nrf2/НО-1) [18]. Тому, імовірно, рання нейропротекція може стимулювати і захисні ефекти білків, які дослідили, сприяючи в такий спосіб виживанню нейронів БМЯ в експерименті.

Окремо наголосимо, що не виявлено впливу колхіцину та нейропротекторних засобів на вміст p53 у кожній окремо взятій імунопозитивній клітині БМЯ експериментальних тварин. Водночас у групах 3–5 патерни кількості p53⁺-клітин у БМЯ відрізняються залежно від нейропротектора, який застосували. Так, порівняно з групою 2 кількість p53⁺-клітин у БМЯ вірогідно змінили лише цитиколін і HSF-1. Тобто, найімовірніше, у цих групах зафіксовано стандартний вплив p53-залежних механізмів регуляції клітинних процесів у великій кількості нейронів, що можливо лише за наявності достатньої кількості енергетичних ресурсів і нормалізації роботи мітохондрій, а також стабілізації p53, що має здатність до швидкої протеасомної деградації.

Усі названі ефекти описано для цитиколіну та HSF-1. Так, цитиколін сприяє покращенню роботи мітохондрій, запобігаючи втраті кардіоліпіну з їхньої внутрішньої мембрани, що підтримує в них нормальний транспорт електронів [19]. Крім того, важливими факторами виживання нейронів, що індукуються цитиколіном, є зменшення активності каспаз [20], стимуляція ангиогенезу [20], збільшення експресії нейротрофічного фактора мозку (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) [21]. Для HSF-1 визначено аналогічні ефекти, але виникають вони за іншими механізмами. Так, цей білок може спричинити зменшення енергодефіциту шляхом підвищення експресії лактатдегідрогенази та кінази піруватдегідрогенази, що сприяє збільшенню ефективності гліколізу [22,23]. HSF-1 стимулює ангиогенез завдяки тому, що збільшує експресію фактора, індукованого гіпоксією (HIF-1), який є транскрипційним фактором для судинно-ендотеліального фактора росту (VEGF) [24,25]. Підтверджено здатність цього фактора інгібувати апоптоз через залежну від білків теплового шоку HSP70/HSP90 експресію про- та антиапоптотичних білків на користь останніх [11,25].

У БМЯ тварин із корекцією порівняно з групою з ІЦВ введенням колхіцину без корекції appA5⁺-клітини характеризувались вірогідно меншим показником інтенсивності флуоресценції (СТCF). За даними фахової літератури щодо ефектів застосованих препаратів, можна припустити певні механізми, що пояснювали би

3

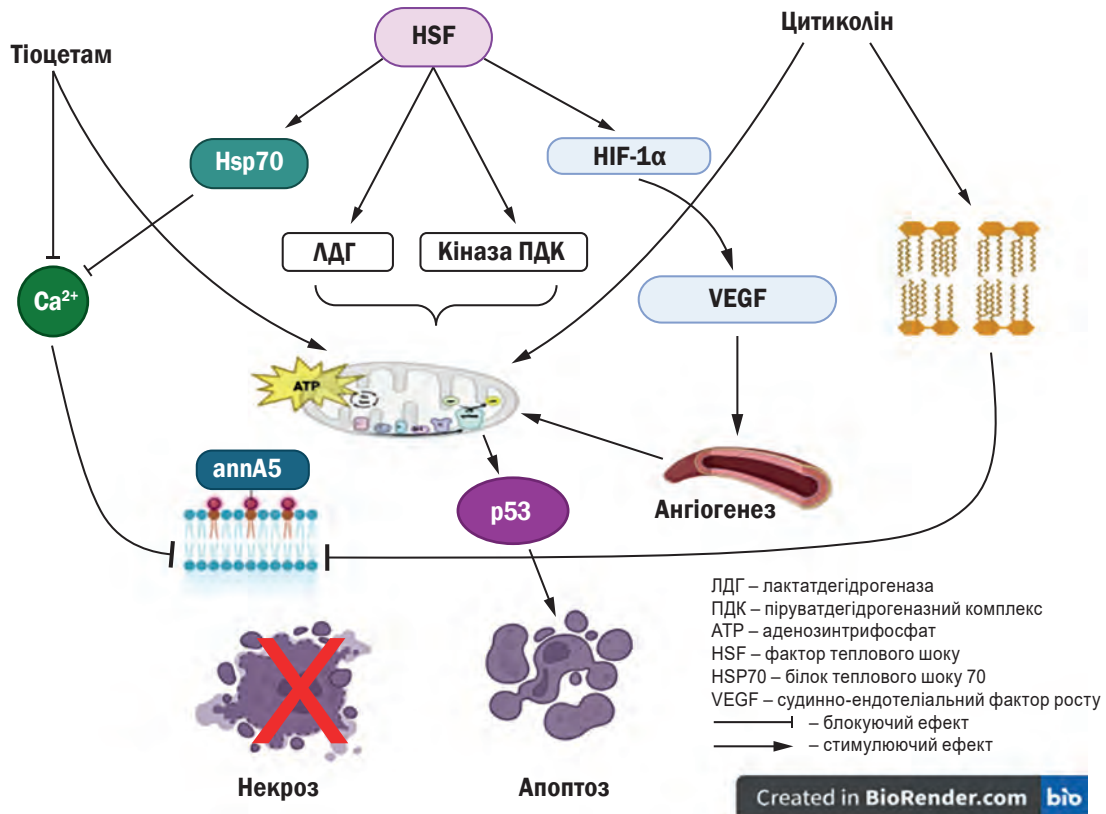


Рис. 3. Гіпотетичний механізм впливу застосованих нейропротективних засобів на експресію p53 та appA5 у клітинах БМЯ експериментальних щурів на фоні ІЦВ введення колхіцину.

встановлений факт. Так, відомо, що appA5 є Ca^{2+} -зв'язувальним білком, який приєднується до екстерналізованого фосфатидилсерину на мембрані клітини, що перебуває на ранній фазі апоптозу [26]. Тому важливими факторами для його експресії є стабільність клітинної мембрани та регуляція внутрішньоклітинного кальцію [27]. Так, показано, що цитиколін стабілізує клітинну мембрану, оскільки стимулює біосинтез фосфоліпідів і їх попередників, як-от фосфатидилхоліну, що є критичними для підтримки нормальної архітектури клітинної мембрани [28].

Тіоцетам, зокрема один із його активних компонентів пірацетам, може блокувати кальцієві канали N-типу [29]. Щодо HSF-1, то, можливо, його дія також пов'язана з внутрішньоклітинним кальцієм та реалізується через АТФ-залежні Ca^{2+} -зв'язувальні домени HSP70, або через встановлену можливість HSP70 впливати на активність потенціал-залежних Ca^{2+} -каналів. Проте в цьому контексті ще бракує фундаментальних даних [30].

Відкритим залишається питання щодо достовірно більшої кількості appA5⁺-клітин у БМЯ тварин із групи корекції тіоцетамом щодо щурів з ІЦВ введенням колхіцину без корекції. На підставі результатів цього дослідження припускаємо, що раннє застосування цього нейропротектора при ІЦВ введенні колхіцину запобігає некротичній загибелі клітин БМЯ, «перемикаючи» її на апоптотичну (рис. 3).

Отже, на підставі даних, що отримали під час експериментального дослідження, та відомостей фахової літератури можна зробити кілька припущень, перевірка яких потребуватиме подальших досліджень:

- ІЦВ введення 15 мкг колхіцину супроводжується і некротичною, і апоптотичною загибеллю нейронів БМЯ із переважанням некрозу;

- рання корекція цитиколіном і фактором теплового шоку-1 (HSF-1) у клітинах БМЯ, можливо, супроводжується апоптозом, що активований переважно через внутрішній шлях (оскільки він більш залежний від p53), і p53-залежними механізмами клітинної репарації;

- рання корекція тіоцетамом у клітинах БМЯ, імовірно, супроводжується апоптозом, що активований здебільшого через зовнішній шлях, проте не виключено, що в окремих p53-позитивних клітинах відбуваються і репаративні процеси та внутрішній шлях апоптозу;

- важливим фактором є зменшення експресії appA5 в імунітопозитивних клітинах БМЯ тварин, що отримували патогенетично обґрунтовану корекцію, щодо групи щурів без корекції.

Висновки

1. У базальному магноцелюлярному ядрі експериментальних тварин на 14 добу після інтраце-

ребровентрикулярної ін'єкції колхіцину порівняно з хібнооперованими тваринами встановлено зменшення щільності нейронів і збільшення щільності гліальних клітин. Водночас у досліджуваній структурі мозку щурів із груп раннього застосування цитиколіну, тіоцетама та рекомбінантного HSF-1 для корекції дії нейротоксину показники щільності нейронів та глії зафіксовано на рівні контрольних тварин.

2. Найбільший показник СТСФ анексин А5-позитивних клітин встановлено в базальному магноцелюлярному ядрі щурів з інтрацеребровентрикулярним введенням колхіцину порівняно з хібнооперованими та тваринами із груп корекції (де не зафіксовано статистично вірогідних відмінностей за цим показником). СТСФ р53-позитивних клітин базального магноцелюлярного ядра в усіх експериментальних групах щурів не мав статистично значущих змін порівняно з контрольною групою та при порівнянні груп між собою.

3. Кількість р53- та анексин А5-позитивних клітин у базальному магноцелюлярному ядрі експериментальних тварин з інтрацеребровентрикулярним введенням колхіцину вірогідно перевищує таку у хібнооперованих тварин. У щурів із груп корекції цей показник залежав від препарату, який вводили.

Фінансування

Дослідження фінансоване Національним фондом досліджень України в рамках «Конкурсу на одержання грантів Президента України для підтримки наукових досліджень і розробок молодих вчених-докторів філософії / кандидатів наук (до 35 років включно)», реєстраційний номер 2025.05/0007, тема: «Оптимізація підходів до патогенетичної корекції порушень аксонального транспорту при експериментальній нейроотравмі», № договору: 267.05/0007.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 02.03.2026

Після доопрацювання / Revised: 27.04.2026

Схвалено до друку / Accepted: 05.05.2026

Відомості про автора:

Данукало М. В., PhD, доцент каф. патологічної фізіології з курсом нормальної фізіології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.
ORCID ID: 0000-0003-3413-945X

Information about the author:

Danukalo M. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pathological Physiology with the Course of Normal Physiology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.



Максим Данукало (Maksym Danukalo)
danukalo.m.v@zsmu.edu.ua

References

- Chen YS, Shu K, Kang HC. Deep brain stimulation in Alzheimer's disease: Targeting the nucleus basalis of Meynert. *J Alzheimers Dis*. 2021;80(1):53-70. doi: 10.3233/JAD-201141
- Tieman CT, Mufson EJ, Kanaan NM, Counts SE. Tau oligomer pathology in nucleus basalis neurons during the progression of Alzheimer disease. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2018;77(3):246-59. doi: 10.1093/jnen/nlx120
- Nazmuddin M, Philippens IH, van Laar T. Electrical stimulation of the nucleus basalis of Meynert: a systematic review of preclinical and clinical data. *Sci Rep*. 2021;11(1):11751. doi: 10.1038/s41598-021-91391-0
- Rapaka D, Adiukwu PC, Bitra VR. Experimentally induced animal models for cognitive dysfunction and Alzheimer's disease. *MethodsX*. 2022;9:101933. doi: 10.1016/j.mex.2022.101933
- Kumar A, Seghal N, Naidu PS, Padi SS, Goyal R. Colchicines-induced neurotoxicity as an animal model of sporadic dementia of Alzheimer's type. *Pharmacol Rep*. 2007;59(3):274-83.
- Kaji AA, Torii M, Ishii S. Caspase-3 inhibition toward perinatal protection of the developing brain from environmental stress. *Dev Neurosci*. 2023;45(2):66-75. doi: 10.1159/000529125
- Danukalo MV, Kolesnyk YM. The specificity of iNOS expression indicators in the basal magnocellular nucleus of rats under early pathogenetic correction in experimental neurodestruction. *Zaporozhye Medical Journal*. 2024;26(5):379-86. doi: 10.14739/2310-1210.2024.5.309732
- Belenichev IF, Aliyeva OG, Kamyshnyi AM. Long-term results of pharmacological correction of iNOS, eNOS, nNOS mRNA expression disorders in rat hippocampus after chronic prenatal hypoxia. *Biological Markers in Fundamental and Clinical Medicine*. 2019;3(2):6-15. doi: 10.29256/v.03.02.2019.escbm01-06
- Demchenko AV, Belenichev IF. [Estimation of thioacetamide influence on glutathione link of thiol disulfide cerebral system in conditions of experimental chronic ischemia]. *Pathologia*. 2015;(2):101-5. Ukrainian. doi: 10.14739/2310-1237.2015.2.51154
- Burlaka BS, Belenichev IF, Ryzhenko OI, Ryzhenko VP, Aliyeva OG, Makyeyeva LV, et al. The effect of intranasal administration of an IL-1b antagonist (RAIL) on the state of the nitroxydergent system of the brain during modeling of acute cerebrovascular accident. *Pharmacia*. 2021;68(3):665-70. doi: 10.3897/pharmacia.68.e71243
- Belenichev IF, Aliyeva OG, Gunina LM, Bukhtiyarova NV. [Evaluation of the efficiency of the neuroprotective drugs after prenatal hypoxia]. *Fiziolohichniy zhurnal*. 2023;69(1):43-53. Ukrainian. doi: 10.15407/fz69.01.043
- Danukalo MV, Kolesnyk YM, Hancheva OV. Contemporary comprehensive approaches to assessing the effectiveness of experimental model of neurodegenerative disorders with cognitive status changes. *Mod Med Technol*. 2023;(4):51-8. doi: 10.34287/MMT.4(59).2023.7
- Paxinos G, Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinates. 7th ed. London: Elsevier Academic Press; 2018.
- SCBT. Santa Cruz biotechnology [Internet]. SCBT. [cited 2026 Mar 14]. Available from: <https://www.scbt.com/resources/protocols/immunofluorescence-cell-staining>
- Liang Y, Li S, Wen C, Zhang Y, Guo Q, Wang H, et al. Intrastratial injection of colchicine induces striatonigral degeneration in mice. *J Neurochem*. 2008;106(4):1815-27. doi: 10.1111/j.1471-4159.2008.05526.x
- Belenichev IF, Cherniy V, Nahorna E, Pavlov S, Cherniy T, Bukhtiyarova N, et al. [Neuroprotection and neuroplasticity]. Kyiv: Logos; 2015. Ukrainian.
- Almeida A, Sánchez-Morán I, Rodríguez C. Mitochondrial-nuclear p53 trafficking controls neuronal susceptibility in stroke. *IUBMB Life*. 2021;73(3):582-91. doi: 10.1002/iub.2453
- Gao Y, Zhang H, Wang J, Li F, Li X, Li T, et al. Annexin A5 ameliorates traumatic brain injury-induced neuroinflammation and neuronal ferroptosis by modulating the NF-κB/HMGB1 and Nrf2/HO-1 pathways. *Int Immunopharmacol*. 2023;114:109619. doi: 10.1016/j.intimp.2022.109619
- Gareri P, Castagna A, Cotroneo AM, Putignano S, De Sarro G, Bruni AC. The role of citicoline in cognitive impairment: pharmacological characteristics, possible advantages, and doubts for an old drug with new perspectives. *Clin Interv Aging*. 2015;10:1421-9. doi: 10.2147/CIA.S87886
- Cavalu S, Saber S, Ramadan A, Elmorsy EA, Hamad RS, Abdel-Reheim MA, et al. Unveiling citicoline's mechanisms and clinical relevance in the treatment of neuroinflammatory disorders. *FASEB J*. 2024;38(17):e70030. doi: 10.1096/fj.202400823R
- Anandan P, Rengarajan S, Venkatachalam S, Pattabi S, Jones S, Prabhuk K, et al. Neuroprotection by cerebrolisin and citicoline through the upregulation of Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) expression in the affected neural cells: A preliminary clue obtained through an in vitro study. *Cureus*. 2024;16(2):e54665. doi: 10.7759/cureus.54665
- Xu J, Shi Q, Xu W, Zhou Q, Shi R, Ma Y, et al. Metabolic enzyme PDK3 forms a positive feedback loop with transcription factor HSF1 to drive chemoresistance. *Theranostics*. 2019;9(10):2999-3013. doi: 10.7150/thno.31301
- He L, Lv S, Ma X, Jiang S, Zhou F, Zhang Y, et al. ErbB2 promotes breast cancer metastatic potential via HSF1/LDHA axis-mediated glycolysis. *Med Oncol*. 2022;39(4):45. doi: 10.1007/s12032-021-01641-4
- Du P, Xu L, Wang Y, Jiao T, Cheng J, Zhang C, et al. Astragaloside IV ameliorates pressure overload-induced heart failure by enhancing angiogenesis through HSF1/VEGF pathway. *Heliyon*. 2024;10(17):e36687. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e37019

25. Fiser O, Muller P. Role of HSF1 in cell division, tumorigenesis and therapy: a literature review. *Cell Div.* 2025;20(1):1-15. doi: [10.1186/s13008-025-00153-1](https://doi.org/10.1186/s13008-025-00153-1)
26. Gerke V, Gavins FNE, Geisow M, Grewal T, Jaiswal JK, Nylandsted J, Rescher U. Annexins-a family of proteins with distinctive tastes for cell signaling and membrane dynamics. *Nat Commun.* 2024;15(1):1574. doi: [10.1038/s41467-024-45954-0](https://doi.org/10.1038/s41467-024-45954-0)
27. Su G, Zhang D, Li T, Pei T, Yang J, Tu S, et al. Annexin A5 derived from matrix vesicles protects against osteoporotic bone loss via mineralization. *Bone Res.* 2023;11(1):60. doi: [10.1038/s41413-023-00290-9](https://doi.org/10.1038/s41413-023-00290-9)
28. Mastropasqua L, Agnifili L, Ferrante C, Sacchi M, Figus M, Rossi G, et al. Citicoline/coenzyme Q10/vitamin B3 fixed combination exerts synergistic protective effects on neuronal cells exposed to oxidative stress. *Nutrients.* 2022;14(14):2963. doi: [10.3390/nu14142963](https://doi.org/10.3390/nu14142963)
29. Al-Kuraishy HM, Al-Gareeb AI, Eliwa D, Alexiou A, Papadakis M, Alruwaili M, et al. The mechanistic role of piracetam in the management of vascular dementia. *Behav Brain Res.* 2025;2025:115551. doi: [10.1016/j.bbr.2025.115551](https://doi.org/10.1016/j.bbr.2025.115551)
30. de Oliveira AA, Priviero F, Tostes RC, Webb RC, Nunes KP. Dissecting the interaction between HSP70 and vascular contraction: role of Ca²⁺ handling mechanisms. *Sci Rep.* 2021;11(1):1420. doi: [10.1038/s41598-021-80966-6](https://doi.org/10.1038/s41598-021-80966-6)

Аналіз вибору методів діагностики та лікування гострої obturaційної товстокишкової непрохідності злякисного ґенезу у хворих похилого та старечого віку

М. М. Милиця^{id} A,E,F, В. В. Котелевець^{id} B,C,D

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, 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 – підвищити ефективність хірургічного лікування пацієнтів похилого та старечого віку з гострою obturaційною товстокишковою непрохідністю злякисного ґенезу за допомогою диференційованого підходу до вибору тактики, що ґрунтується на даних додаткових інструментальних методів обстеження.

Матеріали і методи. Проаналізовано результати хірургічного лікування 122 пацієнтів віком 65–89 років із гострою obturaційною товстокишковою непрохідністю злякисного ґенезу, які перебували на лікуванні у хірургічному відділенні Комунального некомерційного підприємства «Міська лікарня № 9» Запорізької міської ради у 2022–2024 роках. Пацієнтів обстежено із застосуванням сучасних інструментальних методів діагностики, як-от комп'ютерної томографії з контрастом, колоноскопії, оглядової рентгенографії черевної порожнини й ультразвукового дослідження органів черевної порожнини, здійснили вимірювання внутрішньочеревного тиску.

Результати. Комп'ютерна томографія є оптимальним методом діагностики, оскільки в усіх обстежених цей метод дав змогу точно визначити локалізацію пухлини, ступінь обструкції та наявність ураження лімфатичних вузлів, а також виявити ознаки ішемії кишки (наприклад, потовщення стінки, відсутність контрастування) і потенційні ускладнення (перфорація, абсцес, перитоніт). Колоноскопія дала змогу безпосередньо візуалізувати пухлину, уточнити її топографію та взяти біоптат для підтвердження діагнозу. Вимірювання внутрішньочеревного тиску доповнювало комплекс обстежень, вказуючи на ступінь абдомінальної гіпертензії. Застосування малоінвазивних методів (ендоскопічного стентування та лапароскопії) асоційоване зі сприятливими результатами лікування, оскільки дало змогу ефективно усунути непрохідність, а після стабілізації стану виконати радикальні резекції з первинним анастомозом.

Висновки. Рання комплексна діагностика та диференційований підхід до тактики оперативного втручання підвищують ефективність лікування пацієнтів похилого віку з гострою obturaційною непрохідністю товстої кишки. Використання малоінвазивних технологій, як-от стентування та лапароскопії, дає змогу виконати резекцію з накладанням первинного анастомозу і суттєво зменшити число пацієнтів зі стомами, сприяючи покращенню перебігу післяопераційного періоду та поліпшенню якості життя.

Ключові слова:

obturaційна непрохідність товстої кишки, комп'ютерна томографія, колоноскопія, лапароскопія, похилий вік.

Запорізький медичний журнал.
2026. Т. 28, № 3(156).
С. 245-249

Analysis of diagnostic and treatment approaches to acute malignant colonic obstruction in elderly and senile patients

M. M. Mylytsia, V. V. Kotelevets

Aim. To evaluate the effectiveness of surgical treatment for elderly and senile patients with acute malignant colonic obstruction using a differentiated approach to the choice of tactics based on the data of additional instrumental methods of examination.

Materials and methods. The surgical treatment results of 122 patients aged 65–89 years with acute malignant colonic obstruction treated at the Surgical Department of the Municipal Non-Profit Enterprise “City Hospital No. 9” of the Zaporizhzhia City Council between 2022 and 2024 were analyzed. The diagnostic protocol included contrast-enhanced computed tomography, colonoscopy, plain abdominal radiography, abdominal ultrasonography, and intra-abdominal pressure measurement.

Results. Computed tomography was performed as the gold standard of diagnosis and enabled precise identification of tumor location, degree of obstruction, lymph node involvement, and signs of intestinal ischemia (wall thickening, lack of contrast) as well as potential complications (perforation, abscess, peritonitis) in all patients examined. Colonoscopy confirmed tumor topography and provided histological verification of the diagnosis. Measurement of intra-abdominal pressure complemented the examination complex, correlating with abdominal hypertension severity. The use of minimally invasive methods (endoscopic stenting and laparoscopy) showed favorable treatment results, allowing effective elimination of the obstruction and, after stabilization of the condition, radical resection with primary anastomosis.

Conclusions. Early multimodal diagnosis combined with an individualized surgical approach improves the effectiveness of treatment for older patients with acute malignant colonic obstruction. The use of minimally invasive techniques (stenting and laparoscopy) enables resection with primary anastomosis in a substantial proportion of patients, reduces stoma formation rates, and increases the quality of patients' life.

Keywords:

obstructive colonic obstruction, computed tomography, colonoscopy, laparoscopy, elderly.

Zaporozhye Medical Journal.
2026;28(3):245-249

В останні десятиріччя значно збільшилася кількість хворих на колоректальний рак [1,2,3]. Незважаючи на чинну програму скринінгу, кількість випадків невідкладної допомоги при колоректальному раку зростає [3,4,5]. Першим проявом захворювання часто стають ускладнення, і найпоширенішим із них є гостра обтураційна товстокишкова непрохідність злоякісного ґенезу (за даними фахової літератури, – 26,4–69,0 % випадків) [6].

Гостра обтураційна товстокишкова непрохідність злоякісного ґенезу – найчастіша причина невідкладних хірургічних операцій у пацієнтів похилого віку. Так, частка екстрених операцій у пацієнтів із колоректальним раком зростає з 11 % у віковій групі до 65 років до 29 % в осіб віком понад 85 років [7,8].

Похилий вік є незалежним фактором ризику післяопераційних ускладнень і смертності при резекції товстої кишки [9,10]. Щоб знизити смертність, рекомендовано виконувати операцію в таких пацієнтів після стабілізації загального стану, але без необґрунтованих затримок [11].

Нині застосовують різні хірургічні стратегії, зокрема виконують операції за методикою Гартмана, резекції з накладанням первинного анастомозу або з колостомою, ендоскопічні реканалізації пухлини зі стентуванням [12,13,14]. Вибір оптимального для пацієнта методу втручання залежить від результатів інструментального обстеження, зокрема даних комп'ютерної томографії (КТ), і його соматичного стану [8,14,15]. Індивідуальний підхід із використанням комплексної сучасної діагностики (КТ, колоноскопія, УЗД, вимірювання внутрішньочеревного тиску) дає змогу максимально точно оцінити ситуацію й обрати оптимальну тактику лікування.

Окремі питання хірургічної тактики (як-от етапність операцій при пухлинах лівого відділу товстої кишки) залишаються предметом наукових дискусій. Втім, в останні роки показано можливість здійснення одномоментних операцій завдяки застосуванню нових технологій при обтураційному колоректальному раку [16,17].

Мета роботи

Підвищити ефективність хірургічного лікування пацієнтів похилого та старечого віку з гострою обтураційною товстокишковою непрохідністю злоякісного ґенезу за допомогою диференційованого підходу до вибору тактики, що ґрунтується на даних додаткових інструментальних методів обстеження.

Матеріали і методи дослідження

Проаналізували результати оперативного лікування 122 (100 %) хворих віком 65–89 років із гострою обтураційною товстокишковою непрохідністю злоякісного ґенезу, які перебували на лікуванні у хірургічному відділенні КНП «Міська лікарня № 9» ЗМП (м. Запоріжжя) у період з 2022 до 2024 року. Середній вік хворих – 71 рік. Чоловіків – 64 (52,5 %), жінок – 58 (47,5 %).

Діагностичні дослідження, крім загальноприйнятих, додатково включали комп'ютерну томографію черевної порожнини з контрастом (комп'ютерний томограф New Viz 64In Multi-Slice Scanner № N64IN230033E, виробник Neusoft, Китай) – 46 (37,7 %) пацієнтів, колоноскопію

(колоноскоп Pentax video ERK-3000 виробник Pentax Medical, Японія) – 74 (60,6 %), ультразвукове дослідження (апарат УЗД My Lab X6, виробник Esaote, Італія) – 46 (37,7 %) та вимірювання внутрішньочеревного тиску (лінійка вимірювальна металева 300d «СИЗ») – 46 (37,7 %) хворих; взято біоптат злоякісної пухлини для морфологічного дослідження.

За допомогою КТ із контрастуванням оцінювали рівень обтурації, розміри та протяжність патологічного новоутворення, стан стінки кишки (товщину, цілісність, наявність ознак ішемії чи перфорації), ступінь дилатації проксимальних відділів кишки, рівні рідини та газу [8].

Як ознаки ускладнення оцінювали ішемію стінки (набряк, потовщення, відсутність контрастування, пневматоз), перфорацію (вільний газ у черевній порожнині, вільна рідина) та симптоми перитоніту [8].

Аналізували додаткові дані, як-от стан оточуючих органів, тканин (метастази, інфільтрація сусідніх структур) і мезентеріальних судин.

Внутрішньочеревний тиск (ВЧТ) вимірювали непрямым методом (за Kron та Iberti, 1984) – у положенні лежачи на спині в кінці видиху після введення в сечовий міхур максимум 25 мл стерильного фізіологічного розчину; нульовий референтний рівень знаходився там, де середньопухова лінія перетинає клубовий гребінь [18]. Показники порівнювали з нульовим рівнем (лонний симфіз) та аналізували за класифікацією Світтового товариства з абдомінального компартмент-синдрому: I ступінь – 10–15 см вод. ст., II – 16–20 см вод. ст., III – 21–25 см вод. ст., IV – >25 см вод. ст. [19].

Хірургічне лікування передбачало виконання і традиційних відкритих операцій, і малоінвазивних втручань, зокрема ендоскопічної реканалізації та стентування, відеолапароскопічних резекцій із первинним анастомозом.

Пацієнтів поділили на дві групи. До групи I (основної) залучили 46 хворих, у яких комплекс обстеження передбачав КТ, УЗД, ВЧТ, колоноскопію. У межах групи розрізняли підгрупи:

– підгрупа I-A (20 пацієнтів, 16,4 %) – ВЧТ <12–15 см вод. ст. (вимірювали в динаміці). Пацієнтам цієї підгрупи виконано стентування або інтраопераційний лаваж та радикальну резекцію з первинним анастомозом. Оперативне втручання виконано протягом 72 годин після усунення непрохідності;

– підгрупа I-B (26 пацієнтів, 21,3 %) – ВЧТ >16–20 см вод. ст. (вимірювали в динаміці). Якщо декомпресію кишківника виконати неможливо, оперативне втручання здійснили з формуванням двоствольної стоми через мінідоступ. Операцію виконано протягом 24 годин після застосування консервативних методів.

До групи II (порівняння) залучено 76 (62,3 %) пацієнтів, у яких застосували стандартні методи діагностики, зокрема виконали клінічні, біохімічні аналізи крові та сечі, оглядову рентгенографію черевної порожнини, а також здійснено оперативні втручання: резекцію кишки з пухлиною з накладанням кінцевої колостоми. Оперативне втручання виконано протягом 24 годин після консервативних заходів.

Статистично дані опрацювали з використанням програми Microsoft Excel 2019 (вбудований пакет аналізу даних). Для опису якісних показників наведено

абсолютну кількість і відсотки (n, %). Для порівняння ефективності діагностичних методів застосовували критерій χ^2 Пірсона. Відмінності визначали як статистично достовірні при $p < 0,05$.

Результати

Усі випадки гострої obturaційної товстокишкової непрохідності злоякісного генезу спричинені злоякісним пухлинним процесом товстої кишки. Найчастіше пухлина локалізувалася в ободовій кишці – 70 (57,4 %) пацієнтів, у прямої кишці – 52 (42,6 %) випадки. Пізня госпіталізація (понад 24 години після виникнення симптомів) зафіксована у 75 (61,9 %) пацієнтів. Під час надходження 20 (16,4 %) хворих у стадії компенсації, 26 (21,3 %) – у стадії субкомпенсації, 76 (62,3 %) – у стадії декомпенсації.

Під час операції у 52 (42,6 %) пацієнтів виявлено метастатичне ураження регіонарних лімфатичних вузлів. Віддалені метастази діагностовано у 26 (21,3 %) прооперованих: 18 (69,2 %) випадків – у печінці, 3 (11,5 %) – у легенях. Канцероматоз очеревини діагностовано у 5 (19,2 %) випадків.

За даними КТ і колоноскопії підтверджено діагноз і встановлено локалізацію пухлини в усіх обстежених хворих (100 %). Це статистично значущо кращий показник порівняно з оглядовою рентгенографією черевної порожнини (80,3 %) та ультразвуковим дослідженням (69,6 %). КТ і колоноскопія статистично значущо перевершують рентгенографію та УЗД за ефективністю діагностики ($\chi^2 = 34,65$, $p < 0,001$) (табл. 1).

Внутрішньочеревний тиск вимірювали в динаміці у 46 пацієнтів із групи I. Результати вимірювання: I ступінь внутрішньочеревної гіпертензії (12–15 см вод. ст.) – у 20 (43,5 %) хворих, II ступінь (16–20 см вод. ст.) – у 26 (56,5 %) (табл. 2).

Пацієнтів із гострим перитонітом оперували негайно після нетривалої підготовки. У 29 (24,6 %) хворих виконали операцію за методом Гартмана.

Завдяки консервативним заходам (дезінтоксикація, інтенсивна регідратація, декомпресія, антибіотикотерапія) гострі симптоми непрохідності вдалося купірувати у 13 (10,66 %) пацієнтів. Цих пацієнтів дообстежили й оперували планово – виконано радикальні резекції з первинним анастомозом.

У групі I-A першим етапом лікування 9 (7,38 %) пацієнтів стало ендоскопічне стентування obturaційного пухлинного стенозу. Для цього використовували непокріті саморозширювальні стенти Non-vascular NI-TI Alloy Self-expanding Stent System-Polymer-metal Colonic stent (Colon/Rectum OTW stent) діаметром 30–40 мм, завдовжки 80–100 мм (виробництво «Changzhou Health Micropore Medical Device Co., Ltd», Китай). Другим етапом їм виконано лапароскопічну резекцію кишки з десцендо-ректоанастомозом.

В 11 (9,02 %) пацієнтів цієї групи під час операції виконано трансректальний інтраопераційний лаваж товстої кишки за допомогою пристрою для закритої інтраопераційної декомпресії товстої кишки [20] (рис. 1). Асистент через пряму кишку вводив зонд у просвіт товстої кишки до нижньої межі пухлини, після чого за допомогою поступально-обертальних рухів прокладав «тунель» через звуження. Зондуючи вище пухлини,

Таблиця 1. Діагностичні методи та результати обстеження пацієнтів групи I

Діагностичний метод	Кількість випадків	Кількість підтверджених діагнозів	Діагностична ефективність
Комп'ютерна томографія з контрастуванням	46	46	100,0 %
Колоноскопія	74	74	100,0 %
Оглядова рентгенографія черевної порожнини	122	98	80,3 %
Ультразвукове дослідження	46	32	69,6 %

Загалом – $\chi^2 = 34,65$, $p < 0,001$, статистично вірогідно.

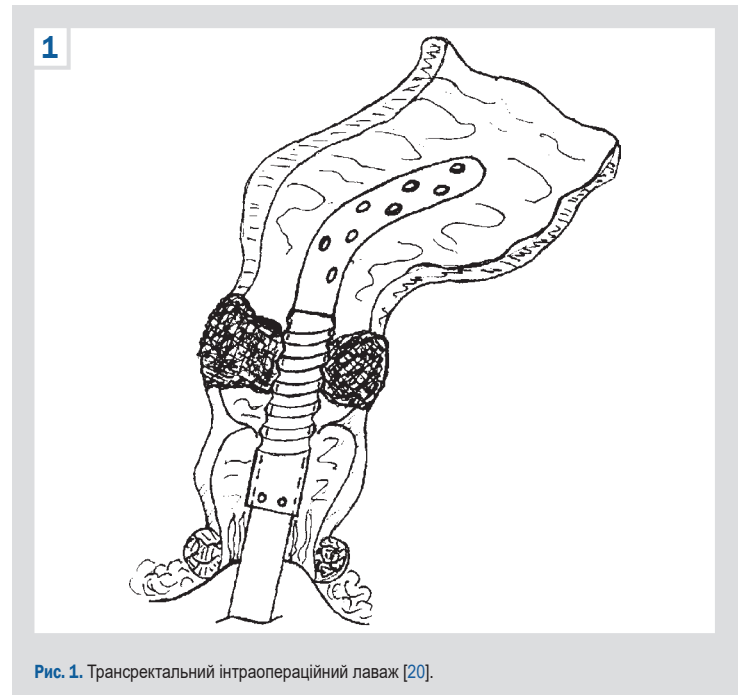


Рис. 1. Трансректальний інтраопераційний лаваж [20].

здійснювали закрити декомпресію проксимального відділу кишечника, що розвантажувало кишечник перед резекцією. Виконання інтраопераційного лаважу дало змогу уникнути контамінації черевної порожнини та виконати радикальні операції з первинним анастомозом.

Обговорення

На фоні максимального підвищення внутрішньочеревної гіпертензії виникають системні розлади кровообігу, що спричиняє прогресування синдрому поліорганної недостатності. Вимірювання динаміки внутрішньочеревного тиску та якомога рання декомпресія підвищують ефективність подальшого лікування і сприяють зниженню рівня післяопераційних ускладнень і летальності хворих.

У пацієнтів групи I-A після декомпресії ВЧТ суттєво знижувався протягом 1–3 доби до норми (до 10 см вод. ст.), що сприяло компенсації стану хворих і підготовці до виконання радикальної операції. У цій групі померли 2 (10,0 %) пацієнтів внаслідок тромбоемболії легеневої артерії (1 (50,0 %) хворий) і гострої серцево-судинної недостатності (1 (50,0 %) випадок).

Серед пацієнтів групи I-B після оперативного втручання з формуванням двоствольної стоми через мінідоступ ВЧТ, виміряний у динаміці, протягом 5–7 днів досяг рівня норми (10 см вод. ст.). У цій групі померли 4 (15,38 %) пацієнтів. Причини смерті: гостра серце-

во-судинна недостатність – у 2 (50,0 %), тромбоемболія легеневої артерії – у 1 (25,0 %), ракова інтоксикація – в 1 (25,0 %) прооперованого.

Вимірювання ВЧТ у динаміці дало змогу своєчасно виявити критичне підвищення тиску та визначити момент переходу до невідкладного оперативного втручання.

У групі II, пацієнти якої прооперовані екстренно, зафіксовано 18 (23,68 %) летальних наслідків. Серед причин смерті: гостра серцево-судинна недостатність – у 5 (27,8 %), тромбоемболія легеневої артерії – у 4 (22,20 %), термінальний перитоніт у 4 (22,20 %), ракова інтоксикація – у 3 (16,70 %), множинні абсцеси черевної порожнини – у 2 (11,10 %) пацієнтів. У післяопераційному періоді у 4 (5,26 %) хворих діагностовано нагноєння післяопераційної рани, в 1 (1,32 %) – евентерацію по ходу післяопераційної рани.

Мультимодальний підхід із використанням КТ, колоноскопії, ультразвукового дослідження та вимірювання внутрішньочеревного тиску дає змогу точніше оцінити стан пацієнта та обрати оптимальну тактику втручання.

Методи декомпресії (ендоскопічне стентування, трансректальний інтраопераційний лаваж) показали високу безпеку й ефективність у пацієнтів похилого та старечого віку. Попередня декомпресія товстої кишки розвантажує проксимальні відділи кишечника, що дає змогу здійснити операції з первинним анастомозом і меншим ризиком ускладнень.

За даними комплексного передопераційного обстеження можна вчасно вирішити питання щодо передопераційної декомпресії кишки та заздалегідь обрати параметри стента (його довжину і діаметр). Це сприяє ефективній декомпресії, дає змогу підготувати кишечник до операції та виконати оперативне втручання з первинним анастомозом. Ці заходи дають змогу зменшити кількість стомованих хворих.

Висновки

1. Рання комплексна діагностика та диференційований підхід до вибору операційної тактики є ключовими для підвищення ефективності лікування пацієнтів похилого та старечого віку з гострою обтураційною товстокишковою непрохідністю злякисного ґенезу.

2. Пацієнтам, яким на першому етапі виконано стентування злякисної пухлини товстої кишки, після усунення непрохідності протягом 72 годин на другому етапі здійснювали радикальну резекцію товстої кишки з первинним анастомозом. Зафіксовано 2 (10,0 %) летальних випадки, випадків післяопераційних ускладнень не було. У хворих, котрим виконано трансректальний інтраопераційний лаваж товстої кишки за допомогою пристрою для закритої інтраопераційної декомпресії, летальність становила 4 (15,38 %) випадки, післяопераційних ускладнень не було. У групі порівняння ускладнення діагностовано у 5 (6,58 %) пацієнтів, а летальність становила 18 (23,68 %) випадків.

3. Застосування технологій (ендоскопічне стентування, інтраопераційний лаваж, лапароскопічні операції) дає змогу виконати резекцію з накладанням первинного анастомозу, значно зменшити число хворих зі стомами, покращити перебіг післяопераційного періоду, сприяє

істотному зменшенню післяопераційної летальності та поліпшенню якості життя пацієнтів.

Етичне схвалення

Комісія з питань біоетики Запорізького державного медико-фармацевтичного університету розглянула матеріали, наведені у статті, та не виявила порушень етичних стандартів, викладених у чинних нормативних документах, включаючи Гельсінську декларацію, Конвенцію Ради Європи про права людини та біомедицину, та інших правових актах (протокол від 23.10.2025 року № 12).

Фінансування

Дослідження здійснено без фінансової підтримки.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 28.11.2025

Після доопрацювання / Revised: 05.03.2026

Схвалено до друку / Accepted: 16.03.2026

Відомості про авторів:

Милиця М. М., д-р мед. наук, професор каф. хірургії 2, Навчально-науковий інститут післядипломної освіти, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.
ORCID ID: 0000-0002-7307-6079

Котелевець В. В., аспірант каф. хірургії 2, Навчально-науковий інститут післядипломної освіти, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.
ORCID ID: 0009-0005-7730-6299

Information about the authors:

Mylytsia M. M., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Surgery 2, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.
Kotelevets V. V., MD, Postgraduate student of the Department of Surgery 2, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.



Валентин Котелевець (Valentyn Kotelevets)
v06797108@gmail.com

References

- Mi M, Weng S, Xu Z, Hu H, Wang Y, Yuan Y. CSCO guidelines for colorectal cancer version 2023: Updates and insights. *Chin J Cancer Res.* 2023;35(3):233-8. doi: 10.21147/j.issn.1000-9604.2023.03.02
- Kannan V, Ullah N, Geddada S, Ibrahim A, Munaf Shakir Al-Qassab Z, Ahmed O, et al. Impact of "Enhanced Recovery After Surgery" (ERAS) protocols vs. traditional perioperative care on patient outcomes after colorectal surgery: a systematic review. *Patient Saf Surg.* 2025;19(1):4. doi: 10.1186/s13037-024-00425-9
- Normann M, Ekerstad N, Angenete E, Prytz M. Mortality and morbidity after colorectal cancer resection surgery in elderly patients: a retrospective population-based study in Sweden. *World J Surg Oncol.* 2024;22(1):23. doi: 10.1186/s12957-024-03316-6
- Oberoi AS, Peters PA, Muscat N, Alam I, Selvasekar CR. A Study on Acute Management of Colorectal Cancer Presenting as an Emergency. *Cureus.* 2025;17(4):e81591. doi: 10.7759/cureus.81591
- Decker KM, Lambert P, Nugent Z, Biswanger N, Samadder J, Singh H. Time Trends in the Diagnosis of Colorectal Cancer With Obstruction, Perforation, and Emergency Admission After the Introduction of Population-Based Organized Screening. *JAMA Netw Open.* 2020;3(5):e205741. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.5741
- Boyko VV, Groma VG, Moiseyenko AS, Moiseyenko YA. [Minimally invasive endosurgical interventions in the treatment of acute obstructive obstruction of the colon]. *Kharkiv Surgical School.* 2023;0(1-2):68-75. Ukrainian. doi: 10.37699/2308-7005.1-2.2023.14

7. Perrone G, Giuffrida M, Papagni V, Pattonieri V, Tarasconi A, Catena F. Management of Acute Large Bowel Obstruction in Elderly Patients. In: Latifi R, Catena F, Coccolini F, editors. *Emergency General Surgery in Geriatrics*. Cham: Springer International Publishing; 2021. p. 349-60. Available from: [10.1007/978-3-030-62215-2_21](https://doi.org/10.1007/978-3-030-62215-2_21)
8. Coutureau J, Millet I, Taourel P. CT of acute abdomen in the elderly. *Insights Imaging*. 2025;16(1):95. doi: [10.1186/s13244-025-01955-1](https://doi.org/10.1186/s13244-025-01955-1)
9. Brolese M, Vittori A, Todisco M, Zuin N, Cusano V, Valli V, et al. Mortality risk prediction in octogenarians undergoing emergency colorectal surgery: a tertiary center experience and systematic review of the literature. *Front Surg*. 2025;12:1649766. doi: [10.3389/fsurg.2025.1649766](https://doi.org/10.3389/fsurg.2025.1649766)
10. Moro-Valdezate D, Martín-Arévalo J, Ferro-Echevarría Ó, Pla-Martí V, García-Botello S, Pérez-Santiago L, et al. Short-term outcomes of colorectal cancer surgery in older patients: a novel nomogram predicting postoperative morbi-mortality. *Langenbecks Arch Surg*. 2022;407(8):3587-97. doi: [10.1007/s00423-022-02688-1](https://doi.org/10.1007/s00423-022-02688-1)
11. Neri B, Citterio N, Schiavone SC, Biasutto D, Rea R, Martino M, et al. Malignant Bowel Occlusion: An Update on Current Available Treatments. *Cancers (Basel)*. 2025;17(9):1522. doi: [10.3390/cancers17091522](https://doi.org/10.3390/cancers17091522)
12. Giordano A, Podda M, Montori G, Botteri E, Fugazzola P, Ortenzi M, et al. Colonic Resection, stOma, or self-expanding metal Stents for obstructive left colon cancer. The CROSCO-1 study protocol. *Minerva Surg*. 2024;79(1):7-14. doi: [10.23736/S2724-5691.23.09969-0](https://doi.org/10.23736/S2724-5691.23.09969-0)
13. McKechnie T, Springer JE, Cloutier Z, Archer V, Alavi K, Dourmouras A, et al. Management of left-sided malignant colorectal obstructions with curative intent: a network meta-analysis. *Surg Endosc*. 2023;37(6):4159-78. doi: [10.1007/s00464-023-09929-4](https://doi.org/10.1007/s00464-023-09929-4)
14. Pavlidis ET, Galanis IN, Pavlidis TE. Management of obstructed colorectal carcinoma in an emergency setting: An update. *World J Gastrointest Oncol*. 2024;16(3):598-613. doi: [10.4251/wjgo.v16.i3.598](https://doi.org/10.4251/wjgo.v16.i3.598)
15. Kong J, Wu MQ, Yan S, Zhao ZF, Yao H. Single-incision plus one-port laparoscopy surgery versus conventional multi-port laparoscopy surgery for colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis*. 2024;39(1):62. doi: [10.1007/s00384-024-04630-x](https://doi.org/10.1007/s00384-024-04630-x)
16. Sato K, Fukunaga Y, Takamatsu M, Noguchi T, Sakamoto T, Matsui S, et al. Short- and Long-term Outcomes of One-stage Radical Resection and Anastomosis without Preoperative Decompression and Diverting Stoma between Incomplete Obstructive and Non-obstructive Left-sided Colorectal Cancer: A Retrospective Observational Study. *J Anus Rectum Colon*. 2025;9(1):41-51. doi: [10.23922/jarc.2024-076](https://doi.org/10.23922/jarc.2024-076)
17. Pattarajierapan S, Sukphol N, Junmitsakul K, Khomvilai S. Oncologic safety of colonic stenting as a bridge to surgery in left-sided malignant colonic obstruction: Current evidence and prospects. *World J Clin Oncol*. 2022;13(12):943-56. doi: [10.5306/wjco.v13.i12.943](https://doi.org/10.5306/wjco.v13.i12.943)
18. Tayebi S, Wise R, Nasa P, Malbrain L, Stiens J, Dabrowski W, et al. Variation and accuracy of intra-abdominal pressure measurement in different body positions: a prospective study. *World J Emerg Surg*. 2025;20(1):71. doi: [10.1186/s13017-025-00644-0](https://doi.org/10.1186/s13017-025-00644-0)
19. Velez DR. Abdominal Compartment Syndrome. *The Operative Review of Surgery*. 2023;1:142-9. Available from: <https://operativereview.com/wp-content/uploads/2023/05/21-Abdominal-Compartment-Syndrome.pdf>
20. Mylytsia MM, inventor; Zaporizhia Medical Academy of Postgraduate Training, assignee. [Device for closed intraoperative decompression of large intestine]. Ukrainian patent UA 53426. 2010 Oct 11. Available from: <https://sis.nipo.gov.ua/uk/search/detail/256192/>

Визначення коронарного кальцинозу як інструмент персоналізації терапії та прогнозування ризику при гіпертонічній хворобі

А. М. Фроленко^{А,В,С,D}, М. Ю. Колесник^{Е,F}

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

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

Ключові слова:

гіпертонічна хвороба, первинна профілактика, серцево-судинні захворювання, коронарний кальциноз, кальцієвий індекс, комп'ютерна томографія, аспірин, дисліпідемія, статини, стратифікація ризику.

Запорізький медичний журнал. 2026. Т. 28, № 3(156). С. 250-256

Гіпертонічна хвороба є одним із провідних чинників розвитку атеросклеротичних серцево-судинних захворювань, але традиційні шкали ризику не завжди дають змогу точно оцінити індивідуальний прогноз. Кальциноз коронарних артерій, визначений методом комп'ютерної томографії (КТ), – високоспецифічний маркер субклінічного атеросклерозу та важливий інструмент персоналізації серцево-судинного ризику.

Мета роботи – систематизувати й узагальнити сучасні дані міжнародних клінічних настанов, рекомендацій і наукових статей щодо клінічного застосування визначення коронарного кальцинозу як інструмента персоналізації терапії та прогнозування ризику при гіпертонічній хворобі.

Матеріали і методи. Проаналізували міжнародні клінічні настанови, рекомендації та наукові статті, що індексуються в наукометричних базах даних PubMed, Scopus, Web of Sciences та Google Scholar. Пошук здійснено за ключовими словами: артеріальна гіпертензія, дисліпідемія, коронарний кальциноз, стратифікація серцево-судинного ризику, цукровий діабет, комп'ютерна томографія серця, первинна профілактика, скринінг асимптомних дорослих.

Результати. На підставі аналізу фахової літератури підтверджено прогностичну цінність кальцієвого індексу (КІ), а також місце тесту в сучасних міжнародних настановах. Наведено клінічні аспекти застосування КІ, показання до проведення тесту, використання для рекласифікації пацієнтів за ризиком, ухвалення рішень щодо призначення ліпідознижувальної терапії та оцінювання доцільності застосування аспірину в первинній профілактиці. Викладено історію розвитку методики кількісного оцінювання коронарного кальцію, технічні аспекти КТ-сканування, опрацювання даних із застосуванням спеціального програмного забезпечення, а також показано роль індексу Агатстона як стандартизованого показника для кількісного визначення коронарного кальцинозу. Встановлено переваги методу: доступність, відсутність контрасту, низька доза опромінення. Наведено обмеження тесту, зокрема неможливість виявлення «м'яких» некальцинованих бляшок і обмежену придатність для динамічного моніторингу ефективності терапії. Підтверджено перспективи масового скринінгу з використанням автоматизованого аналізу КТ-знімків грудної клітки та інструментів штучного інтелекту для раннього виявлення субклінічного атеросклерозу, персоналізації оцінювання серцево-судинного ризику та профілактичних заходів.

Висновки. Визначення коронарного кальцинозу у пацієнтів із гіпертонічною хворобою є високоспецифічним методом для виявлення субклінічного атеросклеротичного ураження, має високу прогностичну цінність для стратифікації кардіоваскулярного ризику та персоналізованого підходу до лікування і профілактики.

Keywords:

hypertension, primary prevention, cardiovascular diseases, coronary artery calcification, coronary artery calcium score, computed tomography, aspirin, dyslipidemias, statins, risk assessment.

Zaporozhye Medical Journal. 2026;28(3):250-256

Assessment of coronary calcification as a tool for personalizing therapy and risk prediction in arterial hypertension

A. M. Frolenko, M. Yu. Kolesnyk

Arterial hypertension (AH) is one of the leading contributors to the development of atherosclerotic cardiovascular disease; however, traditional risk assessment scales often fail to provide an accurate estimation of individual prognosis. Coronary artery calcification (CAC), detected by computed tomography (CT), is a highly specific marker of subclinical atherosclerosis and serves as a valuable tool for personalized cardiovascular risk stratification.

Aim: to systematize and summarize current evidence from international clinical guidelines, recommendations, and scientific publications regarding the clinical use of coronary artery calcium assessment as a tool for personalized therapy and risk prediction in patients with arterial hypertension.

Materials and methods. An analysis was conducted of international clinical guidelines, recommendations, and scientific publications indexed in the scientometric databases PubMed, Scopus, Web of Science, and Google Scholar. The following keywords were used: "arterial hypertension", "dyslipidemia", "coronary calcification", "cardiovascular risk stratification", "diabetes mellitus", "cardiac computed tomography", "primary prevention", "screening of asymptomatic adults".

Results. Based on the analysis of the professional literature, the prognostic value of the calcium index (CI) has been confirmed, as well as the place of the test in modern international guidelines. The clinical applications of the CI encompass test indications, patient risk reclassification, guidance for initiating lipid-lowering therapy, and evaluation of aspirin use in primary prevention. The evolution of quantitative coronary calcium assessment methods has been reviewed, alongside technical considerations for CT scanning and specialized software-based data processing. The Agatston score has been highlighted as the standardized metric for quantifying CAC. Key advantages of the method include the absence of contrast agent requirement, low radiation exposure,

and increasing availability. Acknowledged limitations of the test include inability to detect non-calcified (“soft”) plaques and limited suitability for serial monitoring of therapy efficacy. The prospects of mass screening using automated analysis of chest CT images and artificial intelligence for early detection of subclinical atherosclerosis as well as personalization of cardiovascular risk assessment with preventive measures have been proven.

Conclusions. The detection of coronary calcification in patients with hypertension is a highly specific method for identifying subclinical atherosclerotic lesions with strong prognostic value for cardiovascular risk stratification and for a personalized approach to treatment and prevention.

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) тривалий час є провідною причиною інвалідизації та смертності в усьому світі, зокрема в Україні. Такі висновки отримано зі звітів досліджень Глобального тягаря серцево-судинних захворювань і ризиків (Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks) за 1990–2022 та 1990–2023 рр., що опубліковані у 2023 і 2025 роках у журналі Американського коледжу кардіології (Journal of the American College of Cardiology) [1,2]. Глобальна кількість смертей від серцево-судинних захворювань зросла з 12,4 млн в 1990 році до 19,8 млн в 2022 році. Модифіковані фактори ризику, як-от високий систолічний артеріальний тиск, дієтичні ризики, високий рівень холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), ожиріння, гіперглікемія та екологічні чинники, зумовили 79,6 % глобального тягаря ССЗ у 2023 році [1].

Враховуючи високу поширеність, ССЗ залишаються головною глобальною проблемою охорони здоров'я. Відомо, що майже 80 % випадків можна запобігти через контроль модифікованих факторів ризику, і найважливішу роль серед них відіграє високий артеріальний тиск. Тому доцільним є персоналізований підхід до оцінювання кардіоваскулярного ризику та первинної профілактики.

Мета роботи

Систематизувати й узагальнити сучасні дані міжнародних клінічних настанов, рекомендацій і наукових статей щодо клінічного застосування визначення коронарного кальцинозу як інструмента персоналізації терапії та прогнозування ризику при гіпертонічній хворобі.

Матеріали і методи дослідження

Проаналізували міжнародні клінічні настанови, рекомендації та наукові статті, що індексуються в наукометричних базах даних PubMed, Scopus, Web of Sciences та Google Scholar. Пошук здійснено за ключовими словами: артеріальна гіпертензія, дисліпідемія, коронарний кальциноз, стратифікація серцево-судинного ризику, цукровий діабет, комп'ютерна томографія серця, первинна профілактика, скринінг асимптомних дорослих.

Результати

У керівних настановах European Society of Cardiology (ESC) щодо профілактики ССЗ (2021) рекомендують використовувати такі калькулятори ризику, як SCORE2 та SCORE2-OP, а також враховувати наявність цукрового діабету, ожиріння, сімейний анамнез ССЗ тощо [3]. Разом із тим, ці шкали мають суттєві обмеження, оскільки ґрунтуються на популяційних даних, що не валідовані в Україні, повноцінно не враховують індиві-

дуальні особливості пацієнта та безпосередні маркери ураження судин, що призводить до недооцінювання або переоцінки кардіоваскулярного ризику.

Тому в сучасних рекомендаціях ESC щодо лікування підвищеного артеріального тиску та гіпертензії (2024) та оновлених рекомендаціях ESC щодо лікування дисліпідемії (2025) більше уваги приділено методам, що дають змогу здійснити індивідуалізоване оцінювання кардіоваскулярного ризику [4,5]. Одним із них є визначення кальцинозу коронарних артерій, що покращує прогнозування ризику ССЗ, якщо його використовувати разом із традиційними моделями [4]. Застосування цього методу дає важливу інформацію для діагностики субклінічного атеросклерозу [6].

Патоморфологічні аспекти кальцифікації артерій.

Вперше науковий опис про зв'язання судин представив німецький патологоанатом Йоганс Георг Мьонкеберг у 1903 році [7]. Надалі механізм кальцифікації доволі детально вивчили, особливо в контексті атеросклерозу й артеріальної гіпертензії.

За сучасними даними щодо кальцифікації артерій, тригером процесу є ендотеліальна дисфункція внаслідок підвищеного механічного навантаження – тривалої артеріальної гіпертензії. Це створює умови для мікропошкоджень судинної стінки, ініціювання запалення, оксидативного стресу, активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. В осередок пошкодження мігрують моноцити, макрофаги та ліпіди, спричиняючи формування атеросклеротичної бляшки, яка проходить дві морфологічні стадії – мікрокальцифікації (може дестабілізувати бляшку через перерозподіл тиску в фіброзній капсулі) та дифузної кальцифікації (стабілізує бляшку).

Під впливом запалення, оксидативного стресу та механічного тиску відбувається фенотипова модифікація клітин інтими та медії судин: вони набувають хондро- або остеогенного фенотипу, що супроводжується експресією білків кісткової тканини (остеокальцин, остеопонтин), що стимулює кальцифікацію позаклітинного матриксу. Паралельно активуються матриксні металопротеїнази, які руйнують еластичні волокна і замінюються на колагенові волокна.

Внаслідок втрати еластину та накопичення кальцію формується знижена здатність судини розтягуватися у відповідь на пульсову хвилю – так звана артеріальна жорсткість. Це спричиняє підвищення систолічного артеріального тиску, посилює ушкодження ендотелію та формує «хлибне коло» прогресування гіпертензії [8,9].

Історія розвитку методу. Вперше методику визначення та кількісне оцінювання коронарного кальцинозу описав Arthur S. Agatston у праці «Quantification of Coronary Artery Calcium Using Ultrafast Computed Tomography» в 1990 році [10]. Автор розробив протокол для проведення

Таблиця 1. Відповідність коефіцієнта щільності та пікової щільності кальцифікату

Щільність ділянки кальцинозу, HU	Коефіцієнт (F)
130–199	1
200–299	2
300–399	3
≥400	4

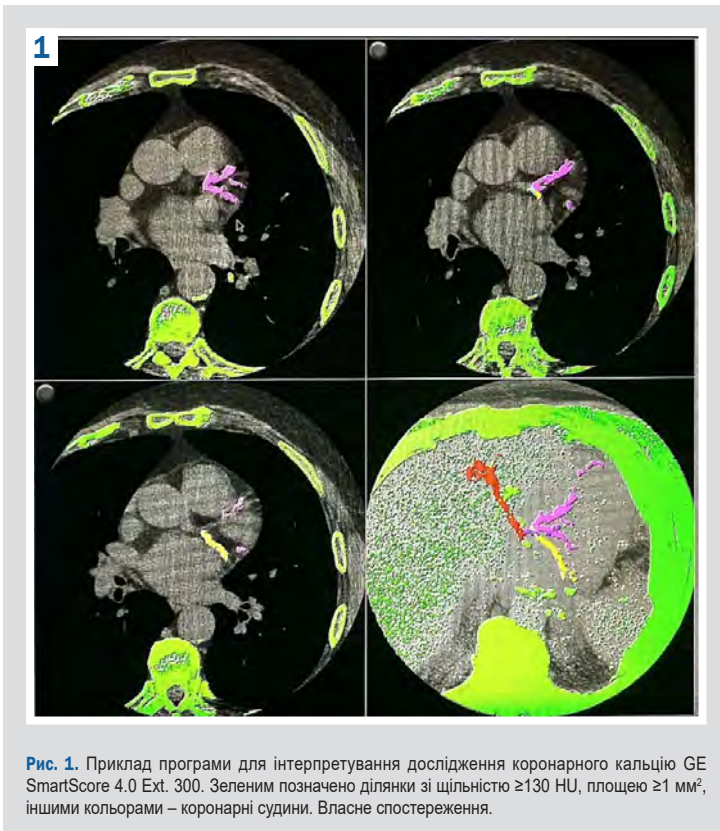


Рис. 1. Приклад програми для інтерпретування дослідження коронарного кальцію GE SmartScore 4.0 Ext. 300. Зеленим позначено ділянки зі щільністю ≥ 130 HU, площею ≥ 1 мм², іншими кольорами – коронарні судини. Власне спостереження.

комп'ютерно-томографічного (КТ) дослідження коронарних артерій, описав алгоритм обрахунку відкладень кальцію, запропонував формулу бального оцінювання, який визначено як індекс Агатстона.

У 2000-х роках розпочато великі когортні дослідження, як-от Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) з використанням методу визначення коронарного кальцинозу. Під час наступного аналізу підтверджено його потужну прогностичну цінність [11]. У 2010 році вперше визначення коронарного кальцинозу включено в рекомендації з оцінювання кардіоваскулярного ризику в асимптомних дорослих осіб, що розроблені American College of Cardiology Foundation (ACCF) та American Heart Association (AHA) [12].

Надалі метод визначення коронарного кальцинозу інтегровано у провідні міжнародні клінічні рекомендації, зокрема щодо лікування та ведення пацієнтів із гіпертонічною хворобою (ГХ), а отже поступово збільшувалася його клінічна значущість. Спочатку метод рекомендували лише як додатковий інструмент для оцінювання кардіоваскулярного ризику у пацієнтів із проміжним ризиком [13], а також як аргумент для призначення статинів залежно від кількісного показника – індексу Агатстона [14]. У 2018 році метод визначення коронарного кальцинозу включено до європейських настанов із

ГХ як маркер субклінічного ураження органів-мішеней, що характеризує ступінь атеросклеротичного ремоделювання; він став індивідуальним показником стратифікації кардіоваскулярного ризику [15].

Отже, з 1990 року, коли вперше описано експериментальну методику кількісного визначення кальцинозу коронарних артерій, минуло понад три десятиліття, і тепер метод представлений у провідних клінічних європейських (2024 р.) та американських настановах (2025 р.) з ведення та лікування ГХ [4, 16].

Сучасна методика оцінювання коронарного кальцинозу. Визначення коронарного кальцинозу в клінічній практиці нині здійснюють за допомогою мультиспіральної КТ (МСКТ). Дослідження не потребує контрастного підсилення, супроводжується низькою дозою іонізуючого опромінення (1,0–1,5 мЗв), його виконують, як правило, з кардіосинхронізацією. Несинхронізовані дослідження є більш суб'єктивними в інтерпретації, не дають змоги обчислити індекс Агатстона через артефакти руху. Для успішного сканування необхідно дотримуватися певних умов: регулярний ритм (оптимально – синусовий), частота серцевих скорочень <70 уд./хв, пацієнт може затримати дихання на 15–20 с. Виконують проспективне сканування з кардіосинхронізацією (напруга – 120 кВ, товщина зрізу – 2,5–3,0 мм).

Результати інтерпретують з використанням програмного забезпечення, що постачається разом із комп'ютерним томографом і залежить від виробника (GE-SmartScore, Siemens-syngo Calcium Scoring, Canon-CT VScore, Philips-IntelliSpace Portal Calcium Scoring тощо (рис. 1). Ці програми мають різний інтерфейс, але однаковий принцип аналізу, що складається з таких етапів:

1) виокремлюють ділянки зі щільністю ≥ 130 HU, площею ≥ 1 мм² у коронарних судинах (рис. 2, 3);

2) виконують автоматичний обрахунок програмним забезпеченням за формулою, що запропонована Агатстоном: обчислюють суму індексів на всіх КТ-зрізах, що дорівнюють добутку площі ділянки кальцифікації в проекції коронарної артерії на коефіцієнт щільності: $KI = (S1 \times F1) + (S2 \times F2) + (S3 \times F3) + \dots$, де S – площа кальцифікованої ділянки на конкретному КТ-зрізі (в мм²), F – коефіцієнт щільності, що залежить від пікової щільності кальцифікату в одиницях Гаунсфілда (HU) (табл. 1).

3) отриманий результат інтерпретують, використовуючи сучасну класифікацію CAC-DRS, запропоновану Society of Cardiovascular Computed Tomography (SCCT) [17].

Класифікація CAC-DRS клініко-рентгенологічна, розрізняє два типи оцінювання: за індексом Агатстона (A) та за візуальною оцінкою (V). Додатково використовують модифікатор кількості уражених судин (N), значення якого може становити N1–N4. Загалом оцінюють чотири судини: основний стовбур лівої коронарної артерії, передню низхідну, огинальну та праву коронарну артерію (табл. 2).

Переваги та обмеження методу визначення кальцієвого індексу. Перевагами методу є швидкість сканування й інтерпретації результатів із застосуванням спеціального програмного забезпечення, низьке променеве навантаження.

Таблиця 2. Класифікація CAC-DRS

Тип оцінювання	Код CAC-DRS	Agatston Score / візуальна оцінка	Рівень ризику	Рекомендоване лікування
Agatston (A)	A0	0	дуже низький	статини не рекомендовані
	A1	1–99	помірно підвищений	статини помірної інтенсивності
	A2	100–299	помірно підвищений	статини середньої, високої інтенсивності + аспірин 81 мг
	A3	≥300	помірно високий	статини високої інтенсивності + аспірин 81 мг
Візуальна оцінка (V)	V0	0	дуже низький	статини не рекомендовані
	V1	1	помірно підвищений	статинотерапія помірної інтенсивності
	V2	2	помірно підвищений	статинотерапія середньої, високої інтенсивності + аспірин 81 мг
	V3	3	помірно високий	статинотерапія високої інтенсивності + аспірин 81 мг

Таблиця 3. Клінічне значення порогових рівнів КІ в міжнародних клінічних рекомендаціях, консенсусах і ключових дослідженнях щодо первинної профілактики ССЗ, зокрема у пацієнтів із ГХ

Значення КІ	Клінічне значення	Джерело (рекомендації / настанова)
0	Низький кардіоваскулярний ризик, можна відтермінувати прийом ліпідознижувальної терапії та аспірину. Ризик кровотечі перевищує користь від приймання аспірину	– 2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias [5]; – 2025 AHA/ACC Guideline for the Management of Hypertension [16]; – 2024 Am J Cardiol Review on Aspirin and CAC [20]; – 2023 ADA Standards of Care in Diabetes [22]
>0	Маркер субклінічного атеросклерозу. Включений до критеріїв ураження органів-мішеней при ГХ. Вказує на доцільність початку або інтенсифікації приймання статинів у пацієнтів із проміжним або навіть дещо нижчим ризиком та у хворих на діабет. Може бути значущим стимулом для модифікації способу життя	– 2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias [5]; – 2025 BMJ Open Systematic Review on CAC Screening in Asymptomatic Adults [24]; – 2023 JACC Cardiovasc Imaging Major Global CAC Guidelines [25]; – 2023 ESH Guidelines for the Management of Arterial Hypertension [18]; – 2021 CCS Guidelines for the Management of Dyslipidemia [19]; – 2023 ADA Standards of Care in Diabetes [22]; – 2025 AHA Scientific Statement on Opportunistic CAC Detection [26]
≥100 або ≥75 перцентиль для віку та статі	Критерій, що підтверджує необхідність перекласифікації кардіоваскулярного ризику та більшого контролю за факторами ризику. Як критерій доцільності призначення профілактичної терапії (статинами й аспірином). Показання для ініціації терапії аспірином за умови низького ризику кровотечі	– 2024 ESC Guidelines for the Management of Elevated Blood Pressure and Hypertension [4]; – 2025 AHA/ACC Guideline for the Management of Hypertension [16]; – 2025 SCCT Expert Consensus on Cardiac CT in Cardio-Oncology [23]; – 2024 Am J Cardiol Review on Aspirin and CAC [20]
>220	Додатковий критерій для ідентифікації пацієнтів із гіпертензією, яким може бути доцільною інтенсифікація терапії ГХ	– 2024 CAC Consortium Study on Coronary Artery Calcium for Risk Stratification in Hypertension [27]
>300	Ризик значно збільшується: дорівнює або перевищує ризик у пацієнтів із діагнованими ССЗ, що пов'язані з атеросклеротичними ураженнями	– 2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias [5]

Таблиця 4. Інтерпретація КІ коронарних артерій із практичними рекомендаціями, відповідно до настанов ACC / AHA (адаптовано з [28])

Стадія	КІ та рівень ураження	Терапевтичні рекомендації, за консенсусом ACC / AHA
0	– КІ – 0; – Немає кальцинованих бляшок; – Візуальне оцінювання: кальцію немає	– Дотримання принципів правил здорового способу життя – American Heart Association Life's Essential 8 для оптимізації факторів ризику; – Оцінити можливість не призначати статини, якщо немає цукрового діабету, рівень ЛПНЩ <190 мг/дл, пацієнт не є курцем, не має сімейного анамнезу передчасного ASCVD і 10-річного ризику ASCVD ≥20 % чи високого ліпопротеїну(a) Lp(a); – Повторна КТ для визначення КІ чи аналіз КТ без синхронізації з ЕКГ через 3 роки при цукровому діабеті або високому 10-річному ризику; 3–5 років – при середньому ризику; 5–7 років – при низькому ризику
1	– КІ – 1–99 або <75 перцентиль для віку та статі; – Легке атеросклеротичне ураження	– Дотримання принципів правил здорового способу життя – American Heart Association Life's Essential 8 для оптимізації факторів ризику; – Терапія статинами (± не статинами) для досягнення цільового рівня ЛПНЩ <100 мг/дл; – Регулярний моніторинг факторів ризику (ЛПНЩ, артеріальний тиск тощо) для досягнення ключових біометричних показників
2	– КІ – 100–299 або ≥75 перцентиль для віку та статі; – Помірне атеросклеротичне ураження	Усе вище зазначене плюс: – терапія статинами (± не статинами) для досягнення цільового рівня ЛПНЩ <70 мг/дл; – визначити доцільність призначення низьких доз ацетилсаліцилової кислоти
3	– КІ – 300–999; – Виражене атеросклеротичне ураження; – ≥300 подібний до ризику після перенесеного інфаркту міокарда	Усе вище зазначене плюс: – високоінтенсивна терапія статинами (± не статинами) для досягнення цільового рівня ЛПНЩ <55 мг/дл; – низькі дози ацетилсаліцилової кислоти
4	– КІ – ≥1000; – Вкрай виражене атеросклеротичне ураження; – Екстремальний ризик, подібний до повторних подій ASCVD	Усе вище зазначене, плюс: – статини (± не статини) для досягнення цільового рівня ЛПНЩ <55 мг/дл; – визначити доцільність застосування новітніх методів лікування



Рис. 2. ЕКГ-синхронізоване неконтрастне визначення коронарного кальцинозу методом МСКТ. Аксіальний переріз. Приклад локального кальцинозу передньої міжшлуночкової артерії. Власне спостереження.



Рис. 3. ЕКГ-синхронізоване неконтрастне визначення коронарного кальцинозу методом МСКТ. Аксіальний переріз. Приклад вираженого дифузного кальцинозу коронарних судин. КІ = 5694. Власне спостереження.

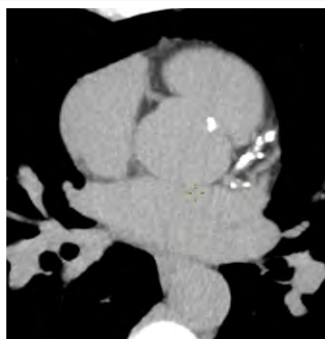


Рис. 4. ЕКГ-синхронізоване неконтрастне визначення коронарного кальцинозу методом МСКТ. Аксіальний переріз. Виражений кальциноз передньої міжшлуночкової артерії на різних рівнях. КІ-472. Власне спостереження.

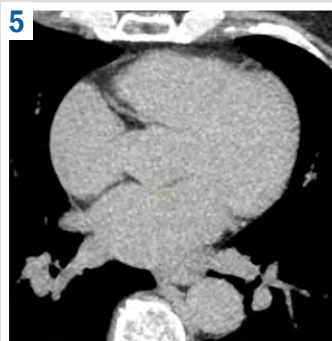


Рис. 5. ЕКГ-синхронізоване неконтрастне визначення коронарного кальцинозу методом МСКТ. Аксіальний переріз. Відсутність кальцинозу коронарних артерій. Власне спостереження.

Обмеження методу зумовлені виконанням дослідження ділянки серця без використання контрастної речовини, внаслідок чого атеросклеротичні бляшки, що не містять у своїй структурі ділянок звапнення, – так звані м'які бляшки, не будуть диференційовані в просвіті судини. Визначення КІ не рекомендоване як рутинний метод динамічного спостереження або контролю терапії.

Клінічні показання до визначення коронарного кальцію для стратифікації кардіоваскулярного ризику та персоналізації терапії:

- в осіб із ГХ для уточнення кардіоваскулярного ризику та персоналізації фармакотерапії [4, 16, 18];
- в асимптомних осіб із проміжним або наближеним до порогового серцево-судинним ризиком для рішення щодо призначення ліпідознижувальної терапії [5, 19];
- для персоналізованого рішення про призначення або відтермінування терапії аспірином у первинній профілактиці [20];
- для покращення прогнозування атеросклеротичних серцево-судинних подій у дорослих із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією [21];
- дорослим віком 40–75 років із цукровим діабетом без встановленого атеросклеротичного серцево-судинного захворювання, з проміжним / невизначеним / пороговим кардіоваскулярним ризиком для уточнення або перекласифікації ризику та ухвалення рішення щодо призначення ліпідознижувальної терапії [22];
- може бути оцінена в усіх онкологічних пацієнтів без відомого ASCVD (атеросклеротичного серцево-судинного захворювання), які не приймають ліпідознижувальної терапії, якщо ризик ASCVD становить 5–20 % (обчислений за допомогою онлайн калькулятора ASCVD Risk Estimator Plus) [23].

Клінічні аспекти інтерпретації визначення коронарного кальцію. Кальцифікацію коронарних артерій визначають як високоспецифічний індикатор атеросклеротичного ураження судини. Його кількість корелює з тяжкістю атеросклеротичного ураження та більшим кардіоваскулярним ризиком і в осіб без ССЗ, й у пацієнтів із діагностованою артеріальною гіпертензією, діабетом, онкологічними захворюваннями тощо.

У більшості сучасних рекомендацій показник КІ використовують переважно для стратифікації кардіоваскулярного ризику, ухвалення рішення щодо призначення ліпідознижувальної терапії (статинів) / аспірину у хворих на артеріальну гіпертензію, діабет, дисліпідемію, а також при первинній профілактиці.

У таблиці 3 наведено окремі узагальнені дані щодо клінічного застосування на основі міжнародних рекомендацій 2021–2025 років (ESH, ESC, AHA/ACC, CCS, ADA, SCCT) і ключових досліджень (A. Doshi et al. [20]; A. Gallo et al. [21]; V. Scheu et al. [24]) залежно від кількісного значення КІ.

Сучасніший універсальний алгоритм інтерпретації коронарного кальцію запропонували Jared Spitz et al. [28]. Цей алгоритм наведено в таблиці 4.

Приклади використання оцінки коронарного кальцинозу у пацієнтів із ГХ. Нижче наведемо приклад ситуації, коли визначення коронарного кальцинозу вплинуло на тактику ведення пацієнтів (табл. 5).

Так, у пацієнта № 1 індекс КІ дорівнював 472, що перевищує 300, а отже визначає обстеженого до категорії осіб із дуже високим ризиком. За даними шкали MESA Risk Score, 10-річний ризик несприятливих подій збільшився у 2,7 раза. Це потребує досягнення цільового рівня холестерину ЛПНЩ менше ніж 1,4 ммоль/л, що може потребувати інтенсифікації ліпідознижувальної терапії. Також можна оцінити можливість призначення низької дози ацетилсаліцилової кислоти, якщо немає протипоказань.

У пацієнтки № 2 отримали КІ = 0. Це означає, що 10-річний ризик коронарних хвороб серця значно

Таблиця 5. Клінічні випадки

Показник, одиниці вимірювання	Пацієнт № 1	Пацієнт № 2
Вік, роки	46	67
Стать	Чоловік	Жінка
Тривалість гіпертонічної хвороби, роки	3	7
Куріння	Не палить	Не палить
Сімейний анамнез	Не обтяжений	Не обтяжений
Цукровий діабет	Немає	Немає
Гіпотензивна терапія	Приймає	Приймає
Ліпідознижувальна терапія	Не приймає	Не приймала
Офісний артеріальний тиск, мм рт. ст.	170/100	170/100
Загальний холестерин, ммоль/л	6,29	5,66
ЛПВЩ, ммоль/л	1,94	1,17
ЛПНЩ, ммоль/л	4,27	3,87
ТКІМ сонних артерій, мм	0,7	0,1
Атеросклеротичні бляшки	Немає	Немає
Кальцієвий індекс (Agatston)	472	0
ASCVD Risk Estimator Plus, %	3,7 – низький ризик	17,3 – проміжний ризик
MESA Risk Score (без KI), %	4,5	7,6
MESA Risk Score (з KI), %	12,5	3,1
Вплив KI на ризик	Значне підвищення в 2,7 раза ризику (з 4,5 % до 12,5 %)	Значне зниження в 2,5 раза ризику (з 7,6 % до 3,1 %)

знизився, і тому можливо відтермінувати призначення ліпідознижувальної терапії. Рекомендовано повторне оцінювання через 3–5 років.

Перспективи подальшого використання методу.

У 2025 році фахівці Американської асоціації серця опублікували статтю, що присвячена перспективам супутнього визначення коронарного кальцію під час КТ-дослідження грудної клітки без ЕКГ-синхронізації [26]. Автори підкреслили, що щороку у США виконують понад 19 млн КТ грудної клітки без синхронізації з ЕКГ, що перевищує показник в 1 млн сканувань, спрямованих тільки на визначення коронарного кальцію. Таку саму тенденцію визначено і в інших країнах. Запропоновано використовувати вже виконані дослідження грудної клітки (без ЕКГ-синхронізації) для автоматизованого кількісного оцінювання кальцієвого індексу за допомогою ШІ. Визначено можливі обмеження під час аналізу таких КТ-даних: артефакти руху, утруднене виокремлення кальцію на фоні контрастування, відмінності за параметрами сканування.

Втім, такий аналіз не потребує додаткових фінансових витрат, не спричиняє додаткового опромінення, зменшує навантаження на лікарів і відкриває можливості для масового скринінгу субклінічного атеросклерозу, своєчасного та персоналізованого підходу до визначення кардіоваскулярного ризику, призначення превентивної терапії.

Висновки

1. Визначення коронарного кальцинозу є клінічно значущим, що підтверджено включенням цього тесту до сучасних міжнародних клінічних рекомендацій і настанов. Це підкреслює його високу специфічність для виявлення субклінічного атеросклеротичного ураження у хворих на гіпертонічну хворобу, а також його прогностичну цінність для стратифікації кардіоваскулярного ризику.

2. Використання кальцієвого індексу дає змогу персоналізувати підхід до профілактики та лікування, зокрема

обґрунтувати призначення ліпідознижувальної терапії, аспірину та інтенсифікацію терапії гіпертонічної хвороби.

3. Враховуючи перспективи використання під час несинхронізованих з ЕКГ КТ-досліджень грудної клітки, визначення коронарного кальцинозу може стати методом масового скринінгу для виявлення субклінічного атеросклерозу, дасть змогу завчасно виокремити групу високого кардіоваскулярного ризику для подальшого мотивування до модифікації способу життя та посилення профілактичних, а не лікувальних заходів. Це може суттєво вплинути на зменшення глобального тягаря ССЗ.

Етичне схвалення

Комісія з питань біоетики Запорізького державного медико-фармацевтичного університету розглянула матеріали, наведені у статті, та не виявила порушень етичних стандартів, викладених у чинних нормативних документах, включаючи Гельсінську декларацію, Конвенцію Ради Європи про права людини та біомедицину, та інших правових актах (протокол від 13.02.2026 року № 3).

Фінансування

Дослідження здійснено без фінансової підтримки.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 17.02.2026

Після доопрацювання / Revised: 22.04.2026

Схвалено до друку / Accepted: 30.04.2026

Відомості про авторів:

Фроленко А. М., аспірант каф. терапії та кардіології, Навчально-науковий інститут післядипломної освіти, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0009-0005-1991-1538

Колесник М. Ю., д-р мед. наук, професор каф. терапії та кардіології, Навчально-науковий інститут післядипломної освіти, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-7566-1899

Information about the authors:

Frolenko A. M., MD, PhD Student at the Department of Therapy and Cardiology, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Kolesnyk M. Yu., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Therapy and Cardiology, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.



Анатолій Фроленко (Anatolii Frolenko)
dr.frolenko.a.n@gmail.com

References

- Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks 2023 Collaborators. Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors in 204 Countries and Territories, 1990-2023. *J Am Coll Cardiol.* 2025;86(22):2167-243. doi: [10.1016/j.jacc.2025.08.015](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2025.08.015)
- Mensah GA, Fuster V, Murray C, Roth GA; Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks Collaborators. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks, 1990-2022. *J Am Coll Cardiol.* 2023;82(25):2350-473. doi: [10.1016/j.jacc.2023.11.007](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.11.007)
- Visseren F, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021;42(34):3227-337. doi: [10.1093/eurheartj/ehab484](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484)
- McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, Brouwers S, Canavan MD, Ceconi C, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *Eur Heart J.* 2024;45(38):3912-4018. doi: [10.1093/eurheartj/ehae178](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae178)
- Mach F, Koskinas KC, Roeters van Lennep JE, Tokgözoğlu L, Badimon L, Baigent C, et al. 2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J.* 2025;46(42):4359-78. doi: [10.1093/eurheartj/ehaf190](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaf190)
- Adelhoefer S, Uddin S, Osei AD, Obisesan OH, Blaha MJ, Dzaye O. Coronary Artery Calcium Scoring: New Insights into Clinical Interpretation. *Radiol Cardiothorac Imaging.* 2020;2(6):e200281. doi: [10.1148/ryct.2020200281](https://doi.org/10.1148/ryct.2020200281)
- Fishbein GA, Fishbein MC. Arteriosclerosis: rethinking the current classification. *Arch Pathol Lab Med.* 2009;133(8):1309-16. doi: [10.5858/133.8.1309](https://doi.org/10.5858/133.8.1309)
- Onnis C, Virmani R, Kawai K, Nardi V, Lerman A, Cademartiri F, et al. Coronary Artery Calcification: Current Concepts and Clinical Implications. *Circulation.* 2024 Jan 16;149(3):251-66. doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.123.065657](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.123.065657)
- Kim HL. Arterial stiffness and hypertension. *Clin Hypertens.* 2023;29(1):31. doi: [10.1186/s40885-023-00258-1](https://doi.org/10.1186/s40885-023-00258-1)
- Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M Jr, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol.* 1990;15(4):827-32. doi: [10.1016/0735-1097\(90\)90282-t](https://doi.org/10.1016/0735-1097(90)90282-t)
- Polonsky TS, McClelland RL, Jorgensen NW, Bild DE, Burke GL, Guerci AD, et al. Coronary artery calcium score and risk classification for coronary heart disease prediction. *JAMA.* 2010;303(16):1610-6. doi: [10.1001/jama.2010.461](https://doi.org/10.1001/jama.2010.461)
- Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA, et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(25):e50-103. doi: [10.1016/j.jacc.2010.09.001](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.09.001)
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J.* 2016;37(29):2315-81. doi: [10.1093/eurheartj/ehw106](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw106)
- Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2019;140(11):e596-e646. doi: [10.1161/CIR.0000000000000678](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000678)
- Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39(33):3021-104. doi: [10.1093/eurheartj/ehy339](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339)
- Jones DW, Ferdinand KC, Taler SJ, Johnson HM, Shimbo D, Abdalla M, et al. 2025 AHA/ACC/AANP/AAPA/ABC/ACCP/ACPM/AGS/AMA/ASPC/NMA/PCNA/SGIM Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2025;86(18):1567-678. doi: [10.1016/j.jacc.2025.05.007](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2025.05.007)
- Hecht HS, Blaha MJ, Kazerooni EA, Cury RC, Budoff M, Leipsic J, et al. CAC-DRS: Coronary Artery Calcium Data and Reporting System. An expert consensus document of the Society of Cardiovascular Computed Tomography (SCCT). *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2018;12(3):185-91. doi: [10.1016/j.jcct.2018.03.008](https://doi.org/10.1016/j.jcct.2018.03.008)
- Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens.* 2023;41(12):1874-2071. doi: [10.1097/HJH.0000000000003480](https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003480)
- Pearson GJ, Thanassoulis G, Anderson TJ, Barry AR, Couture P, Dayan N, et al. 2021 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in Adults. *Can J Cardiol.* 2021;37(8):1129-50. doi: [10.1016/j.cjca.2021.03.016](https://doi.org/10.1016/j.cjca.2021.03.016)
- Doshi A, Gandhi H, Patel KN, Majmundar M, Doshi R. Aspirin for Primary Prevention in Patients With Elevated Coronary Artery Calcium Score: A Systematic Review of Current Evidences. *Am J Cardiol.* 2024;220:9-15. doi: [10.1016/j.amjcard.2024.03.021](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2024.03.021)
- Gallo A, Pérez de Isla L, Charrière S, Vimont A, Alonso R, Muñoz-Grijalvo O, et al. The Added Value of Coronary Calcium Score in Predicting Cardiovascular Events in Familial Hypercholesterolemia. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2021;14(12):2414-24. doi: [10.1016/j.jcmg.2021.06.011](https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2021.06.011)
- ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Brummer D, et al. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care.* 2023;46(Suppl 1):S158-S190. doi: [10.2337/dc23-S010](https://doi.org/10.2337/dc23-S010)
- Lopez-Mattei J, Yang EH, Baldassarre LA, Agha A, Blankstein R, Choi AD, et al. Cardiac computed tomographic imaging in cardio-oncology: An expert consensus document of the Society of Cardiovascular Computed Tomography (SCCT). Endorsed by the International Cardio-Oncology Society (ICOS). *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2023;17(1):66-83. doi: [10.1016/j.jcct.2022.09.002](https://doi.org/10.1016/j.jcct.2022.09.002)
- Scheu V, Alwan L, Gräni C, Gencer B, Rodondi N, Blum MR. Coronary atherosclerosis screening in asymptomatic adults using coronary artery calcium for cardiovascular prevention: a systematic review of randomised controlled trials and prospective cohorts. *BMJ Open.* 2025;15(7):e011472. doi: [10.1136/bmjopen-2025-101472](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2025-101472)
- Golub IS, Termeie OG, Kristo S, Schroeder LP, Lakshmanan S, Shafter AM, et al. Major Global Coronary Artery Calcium Guidelines. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2023;16(1):98-117. doi: [10.1016/j.jcmg.2022.06.018](https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2022.06.018)
- Foraker R, Sperling L, Bratzke L, Budoff M, Leppert M, Razavi AC, et al. Opportunistic Detection of Coronary Artery Calcium on Noncardiac Chest Computed Tomography: An Emerging Tool for Cardiovascular Disease Prevention: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2025;152(19):e391-e401. doi: [10.1161/CIR.0000000000001382](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001382)
- Mortada I, Odigie-Okon E, Motiwala A, Allencherril J, Qadeer A, Gaalema D, et al. Coronary artery calcium clinical utilization: An update. *Curr Probl Cardiol.* 2026;51(4):103258. doi: [10.1016/j.cpcardi.2026.103258](https://doi.org/10.1016/j.cpcardi.2026.103258)
- Spitz J, Patel J, Agarwala A, Sharma G, Mehta A, Natarajan P, et al. A Critical Appraisal of Lipid Management in the Post-Statins Era: Comparison on Guidelines, Therapeutic Targets, and Screening in a Case-Based Framework of Lipid Management. *JACC Adv.* 2025;4(6 Pt 2):101823. doi: [10.1016/j.jacadv.2025.101823](https://doi.org/10.1016/j.jacadv.2025.101823)

Дієтичні стратегії у менеджменті дисліпідемій: сучасні підходи та докази

О. Г. Резніченко^{ib A-D,F}, К. В. Вовк^{ib D-F}, Л. Л. Шерстюк^{ib B}, О. О. Власенко^{ib B}, Г. С. Кратенко^{ib E,C}

Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна

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

Дисліпідемія – патологічний стан, що характеризується порушенням концентрації ліпідів і ліпопротеїнів у плазмі крові, включно з підвищенням рівня загального холестерину, ліпопротеїнів низької щільності та тригліцеридів, зниженням рівня ліпопротеїнів високої щільності або поєднанням цих змін. Розрізняють первинні (генетично зумовлені) та вторинні дисліпідемії, що виникають унаслідок інших захворювань чи впливу зовнішніх факторів, є одним із ключових модифікованих факторів ризику атеросклерозу та серцево-судинних захворювань.

Мета роботи – проаналізувати відомості сучасної фахової літератури щодо дієтичних рекомендацій при дисліпідеміях та оцінити їхню ефективність у корекції ліпідного профілю.

Матеріали і методи. Здійснили пошук у базах даних PubMed, Embase, ResearchGate, Crossref за ключовими словами: дисліпідемія, дієтичне харчування, кардіометаболічні розлади, метаболічний синдром, серцево-судинні захворювання, ліпідні біомаркери та спосіб життя.

Результати. На фоні збільшення поширеності кардіометаболічних порушень більшого значення набувають дієтичні втручання, що ефективно зменшують ці ризики. Паралельно з медикаментозною терапією корегують харчовий раціон, вживають профілактичних заходів для зміни способу життя. Так, заходи з введення у харчовий раціон певних харчових сполук, які є в складі окремих продуктів з доведеними захисними властивостями, мають високі показники успіху. Найкращі докази ефективності корекції дисліпідемії має середземноморська дієта, дієта з високим вмістом клітковини, протизапальна дієта, дієта з рослинними компонентами тощо. Середземноморська дієта, багата на фрукти, горіхи та оливкову олію, овочі, бобові, цільнозернові продукти та з помірним споживанням риби та птиці, показала позитивні результати під час лікування кардіометаболічних розладів. Через вміст клітковини (розчинної та нерозчинної), поліненасичених жирних кислот, як-от омега-3, поліфенолів (олеуропейн, ресвератрол), фітостеролів, флавоноїдів, катехінів, каротиноїдів вона має протизапальні й антиоксидантні властивості, покращує рівні ліпідів у сироватці, чутливість до інсуліну та знижує тиск крові.

Висновки. Дієтичні втручання є першою лінією немедикаментозної корекції ліпідного профілю. Підтверджено ефективність зменшення споживання насичених жирів і трансжирів, підвищення частки ненасичених жирних кислот, зокрема моно- та поліненасичених. Найкращі харчові патерни – середземноморська дієта та DASH; у поєднанні з контролем маси тіла, регулярно фізичною активністю та модифікацією способу життя вони чинять найбільший позитивний вплив на ліпідний профіль.

Ключові слова: метаболічний синдром, дисліпідемія, серцево-судинний ризик, холестерин, тригліцериди, дієтотерапія, спосіб життя.

Запорізький медичний журнал. 2026. Т. 28, № 3(156). С. 257-266

Dietary strategies in the management of dyslipidemias: current approaches and evidence

O. H. Reznichenko, K. V. Vovk, L. L. Sherstiuk, O. O. Vlasenko, H. S. Kratenko

Dyslipidemia is a pathological condition characterized by abnormal concentrations of lipids and lipoproteins in blood plasma, including increased levels of total cholesterol, low-density lipoproteins, and triglycerides, decreased levels of high-density lipoproteins, or a combination thereof. Dyslipidemias can be primary (genetically determined) or secondary, resulting from other diseases or environmental factors, and represent one of the key modifiable risk factors for atherosclerosis and cardiovascular disease.

Aim. To analyze current evidence on dietary recommendations for dyslipidemia and evaluate their effectiveness in correcting the lipid profile.

Materials and methods. A search was conducted in PubMed, Embase, ResearchGate, Crossref databases using the following keywords: dyslipidemia, cardiometabolic disorders, metabolic syndrome, cardiovascular diseases, dietary nutrition, lipid biomarkers and lifestyle.

Results. Given the growing prevalence of cardiometabolic disorders, dietary interventions that effectively reduce these risks are gaining importance. Alongside pharmacological therapy, dietary correction and lifestyle modification are recommended as first-line measures. Thus, incorporating specific bioactive food compounds with proven cardioprotective properties into the diet has demonstrated meaningful clinical benefit. The strongest evidence for dyslipidemia correction supports the Mediterranean diet, a high-fiber diet, an anti-inflammatory diet, and plant-based dietary patterns, etc. The Mediterranean diet, rich in fruits, nuts and olive oil, vegetables, legumes, whole grains, with moderate consumption of fish and poultry and limited intake of red and processed meat has shown positive effects on cardiometabolic outcomes. Through its content of soluble and insoluble fiber, monounsaturated fatty acids (oleic acid), polyunsaturated fatty acids including omega-3, polyphenols (oleuropein, resveratrol), phytosterols,

Keywords: metabolic syndrome, dyslipidemia, cardiovascular risk, cholesterol, triglycerides, diet therapy, lifestyle.

Zaporozhye Medical Journal. 2026;28(3):257-266

flavonoids, catechins, and carotenoids, it exhibits anti-inflammatory and antioxidant properties, improves serum lipid levels and insulin sensitivity, and lowers blood pressure.

Conclusions. Dietary interventions represent the first line of non-pharmacological lipid profile correction. Evidence supports the effectiveness of reducing saturated and trans-fat intake while increasing the proportion of unsaturated fatty acids, particularly mono- and polyunsaturated fatty acids. The Mediterranean and DASH dietary patterns, combined with weight control, regular physical activity, and lifestyle modification, provide the greatest positive effect on the lipid profile.

Серцево-судинні розлади часто поєднуються з метаболічним синдромом, який діагностують за наявності трьох із таких п'яти ознак: підвищена концентрація тригліцеридів, підвищений рівень глюкози, низька концентрація ліпопротеїнів високої щільності, артеріальна гіпертензія та ожиріння [1]. Наявність у пацієнта метаболічного синдрому збільшує ризик гіпертензії та інсульту, фібриляції передсердь, ішемічної хвороби серця [2]. Крім того, підвищується ризик смерті від серцево-судинних захворювань [3].

Ця залежність і значна поширеність дисліпідемії потребує застосування ширшого кола втручань щодо профілактики та лікування [4]. Підвищений рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності та тригліцеридів, знижений рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності спричиняють порушення ліпідного гомеостазу, що має важливе значення у розвитку серцево-судинних захворювань атеросклеротичного генезу [5]. Дисліпідемія призводить до хронічного запалення низького ступеня, дисфункції ендотеліальних клітин, атерогенезу та інсулінорезистентності. Все це збільшує ризик кардіометаболічних порушень, посилюючи ризик серцево-судинних і метаболічних захворювань [6].

Раціональне харчування та скоригований спосіб життя – ключовий напрям, спрямований на такі біомаркери, як холестерин ліпопротеїнів низької щільності, тригліцериди та пов'язані з ними патофізіологічні шляхи, що також можуть бути за потреби скориговані ліпідознижувальними методами терапії, яка знижує серцево-судинний ризик [7]. Доведено, що таку дію чинять дієти, які передбачають вживання достатньої кількості клітковини, ненасичених жирів, антиоксидантів, протизапальних біологічно активних сполук, фітохімічних речовин (станоли, стероли), вітамінів С та Е, вітамінів групи В, пробіотиків і продуктів, з яких виключені сіль або прості цукри. Вони оптимізують ліпідний профіль внаслідок зниження рівня тригліцеридів, підвищення рівня холестерину ліпопротеїнів високої щільності та пом'якшення оксидативного стресу. Включення до раціону харчування різних продуктів із високим вмістом біологічно активних сполук пов'язане з доведеними захисними впливами, як-от для лікування та профілактики різних захворювань. Зокрема, це може бути ефективним методом профілактики і додатковим заходом у межах лікування кардіометаболічних захворювань [8].

У численних дослідженнях підтверджено, що середземноморську дієту визначають як оптимальну модель здорового харчування. Її властивий високий вміст фруктів, горіхів, овочів, бобових, злаків, риби та інших морепродуктів, а також зменшення споживання молочних продуктів і м'яса. Дієта характеризується помірним споживанням алкоголю (переважно вина під час їди). Відповідно до результатів досліджень, дотримання цієї дієти може сприяти зниженню ризику раку, серцево-судинних захворювань, хвороби Паркінсона, Альцгеймера,

а також передчасних смертельних випадків, зокрема тих, що пов'язані з раком, серцево-судинними захворюваннями. Чітке дотримання цієї дієти може запобігти виникненню несприятливих серцево-судинних і цереброваскулярних подій. Крім того, середземноморська дієта позитивно впливає на метаболічний синдром і зменшує кардіометаболічний ризик [9].

Показано, що відмова від куріння, регулярна фізична активність і контроль маси тіла додатково покращують ліпідний обмін і зменшують запалення [10]. Крім оптимізації рівня ліпідів, раціональне харчування має важливе значення для формування та підтримання здорової кишкової мікробіоти, а це також позитивно впливає на серцево-судинні показники та системне метаболічне здоров'я [11]. В інших дослідженнях показано потенціал правильних дієтичних втручань для покращення результатів лікування, враховуючи генетичну схильність.

Цей огляд має узагальнити позитивний вплив дієтичних рекомендацій і корекції способу життя у пацієнтів із метаболічним синдромом відповідно до позитивного впливу на кардіометаболічний профіль ризику через модуляцію ліпідних і неліпідних біомаркерів. Огляд містить інформацію щодо патофізіологічних механізмів розвитку дисліпідемії, її серцево-судинних і метаболічних наслідків, а також дані щодо дієтичних рекомендацій.

Meta роботи

Проаналізувати відомості сучасної фахової літератури щодо дієтичних рекомендацій при дисліпідеміях та оцінити їхню ефективність у корекції ліпідного профілю.

Матеріали і методи дослідження

Здійснили пошук у базах даних PubMed, Embase, ResearchGate, Crossref за такими ключовими словами: дисліпідемія та дієта (1786 публікацій), кардіометаболічні розлади та дієта (1702 публікацій), метаболічний синдром і серцево-судинні захворювання (1136 публікацій), дієтичне харчування (2238 публікацій), фармакологічна терапія кардіометаболічних ризиків (1519 публікацій), ліпідні біомаркери (1811 публікацій), серцево-судинне захворювання та спосіб життя (1008 публікацій).

Застосовано фільтри за датою публікації (з 2021 до 2025 року) та наявністю повного тексту статей, де наведено результати метааналізів, експериментальних досліджень, оглядів. Після сортування обрано 79 статей, на яких базується цей огляд.

Результати

Дисліпідемія: причини та клінічні наслідки. Механізми розвитку дисліпідемії багатофакторні, модульовані дієтичними генетичними факторами та способом життя. Наявність у харчовому раціоні великої кількості транс-

жирів, насичених жирів, рафінованого цукру та брак клітковини визначають як основні чинники розвитку дисліпідемії [12]. Вживання оброблених продуктів у великій кількості на додаток до надмірного споживання алкоголю та гіподинамії призводить до дисбалансу фракцій ліпідів у сироватці крові, метаболічного синдрому та підвищує кардіометаболічні ризики [13]. Крім того, це викликає оксидативний стрес, порушує чутливість до інсуліну та індукує запалення, що призводить до підвищення ризику метаболічних і серцево-судинних розладів [14].

Важливе значення мають також генетичні фактори. Так, мутації в генах LDLR, APOB і PCSK9 пов'язані з сімейною гіперхолестеринемією, що супроводжується підвищенням холестерину ліпопротеїнів низької щільності [15]. Встановлено, що метаболічний синдром і цукровий діабет 2 типу можуть призводити до підвищення рівня тригліцеридів, холестерину ліпопротеїнів низької щільності та зменшення рівня холестерину ліпопротеїнів високої щільності (змішана дисліпідемія) [16]. Підвищення рівня тригліцеридів у поєднанні зі зменшенням рівня холестерину ліпопротеїнів високої щільності має додаткові кардіометаболічні ризики [17]. Це залежить від факторів довкілля, генетичних мутацій, гіподинамії, нерационального харчування та фізичної неактивності, додатково може призвести до гострого панкреатиту, інсулінорезистентності та цукрового діабету 2 типу.

Діабетична дисліпідемія пов'язана з розвитком цукрового діабету 2 типу. Для неї характерним є підвищення рівня тригліцеридів, холестерину ліпопротеїнів низької щільності та зменшення рівня холестерину ліпопротеїнів високої щільності як результат інсулінорезистентності паралельно з порушенням ліпідного обміну, що також підвищує ризик виникнення серцево-судинних захворювань [18].

Важливу роль відіграє таке генетичне захворювання, як дисбеталіпопротеїнемія, що є результатом мутацій аполіпопротеїну E, призводить до накопичення залишкових ліпопротеїнів, підвищеного рівня ліпідів та підвищеного ризику атеросклерозу [19].

Прикладом генетичної дисліпідемії є також гіперхіломікронемія, перебіг якої пов'язаний із надмірним накопиченням хіломікронів, що призводить до значного накопичення тригліцеридів. Цей стан характеризується високим ризиком метаболічних ускладнень (гострий панкреатит) і низьким серцево-судинним ризиком [20].

Прояви дисліпідемії зазвичай неспецифічні та малопомітні. У хворих виявляють фізичні ознаки, як-от жирові відкладення під шкірою (ксантоми), у разі тяжкої гіперліпідемії діагностують панкреатит [21]. Ці симптоми потребують контролю, адже свідчать про метаболічні порушення і можуть призвести до таких серцево-судинних ускладнень, як інсульт, ішемічна хвороба серця та захворювання периферичних артерій.

Отже, встановлення конкретного типу дисліпідемії має значення для виявлення метаболічних і генетичних порушень, і передусім для розроблення ефективних терапевтичних стратегій. Розуміння патофізіологічних механізмів різних форм дисліпідемії сприяє ранній діагностиці та оптимальному вибору ефективної стратегії втручання, посилюючи роль оптимального харчування або корекції способу життя у поєднанні з медикаментозною терапією.

Дисліпідемія та кардіометаболічний ризик. Уперше офіційне визначення метаболічного синдрому фахівці Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) дали у 1998 році. ВООЗ визначила інсулінорезистентність, а також пов'язані з нею стани (порушення толерантності до глюкози, цукровий діабет 2 типу) як основні компоненти метаболічного синдрому. Додатково включено такі ознаки, як гіпертригліцеридемія або низький рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності, ожиріння, підвищений артеріальний тиск, мікроальбумінурія.

Протилежні аргументи наведено у доказових клінічних настановах Adult Treatment Panel III. У цих настановах інсулінорезистентність або центральне ожиріння не визначають як основні елементи метаболічного синдрому, а метаболічний синдром розглядають як кластер метаболічних факторів ризику, менше уваги приділяючи його основній патофізіології [9]. Отже, метаболічний синдром, за критеріями Adult Treatment Panel III, пов'язаний із більшим ризиком судинних подій, ніж метаболічний синдром, відповідно до критеріїв International Diabetes Federation.

З огляду на складність встановлення чітких критеріїв метаболічного синдрому та відсутність доказових даних щодо його патогенезу, запропоновано встановлювати діагноз метаболічного синдрому, коли визначено принаймні три з таких критеріїв: збільшена окружність талії (порогові межі, визначені популяційними та національними рекомендаціями – ≥ 94 см для європейських чоловіків і ≥ 80 см для європейських жінок); рівень тригліцеридів у сироватці крові ≥ 150 мг/дл; знижений рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності у сироватці крові (< 40 мг/дл у чоловіків і < 50 мг/дл у жінок); підвищений артеріальний тиск ($\geq 130/85$ мм рт. ст.); рівень глюкози у сироватці крові натще (≥ 100 мг/дл) [22].

Метаболічний синдром є складною проблемою громадського здоров'я, зважаючи на його високу поширеність. Разом із тим, це стан, якому можна запобігти, адже він тісно пов'язаний із нерациональними харчовими уподобаннями та відповідним способом життя. Профілактичні заходи (раціональне харчування, корекція способу життя з відповідною фізичною активністю) достатньо ефективні щодо метаболічного синдрому.

У більшості досліджень показано важливу роль середземноморської дієти у зниженні ризику розвитку метаболічного синдрому. Поведінкові фактори ризику (шкідливі харчові звички, гіподинамія, куріння тютюну та вживання алкоголю) посилюють ризики і серцево-судинних захворювань, і метаболічних порушень. Отже, ці фактори ризику необхідно враховувати у кожному плані профілактики та лікування дисліпідемії [23].

Для лікування серцево-судинних і метаболічних захворювань усі частіше застосовують принципи персоналізованої медицини. Розвиток індивідуалізованої медицини та геномних технологій дає нові можливості для лікування метаболічного синдрому та серцево-судинних захворювань. Це дає змогу адаптувати втручання у дієту та спосіб життя людини на основі індивідуальних характеристик і потреб. Ця стратегія сприятиме покращенню результатів лікування і мінімізації кількості побічних ефектів, адже з використанням передових технологій аналізу даних лікарі можуть виявляти складні взаємодії між факторами, що впливають на стан здоров'я пацієн-

та та схильність до захворювань, а також розробляти відповідні більш цілеспрямовані та ефективні методи лікування [9].

Крім традиційної діагностики метаболічного синдрому можливе виконання ядерної магнітно-резонансної спектроскопії та використання хроматографічних методів, що дають змогу ідентифікувати велику кількість метаболітів (молекулярних біомаркерів), пов'язаних із метаболічним синдромом. Це сприятиме оптимізації втручання, поліпшить діагностику та профілактику у пацієнтів із метаболічним синдромом [22].

Одну з ключових ролей у розвитку метаболічного синдрому має ліпідний метаболізм. Важливу роль у цьому процесі відіграють ліпопротеїни – ліпідно-білкові комплекси. Вони транспортують гідрофобні молекули ліпідів через водне середовище кровотоку [24].

Ліпопротеїни високої щільності шляхом зворотного транспорту холестерину регулюють рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності. Ця регуляція відбувається переважно в печінці та периферичних тканинах. Ліпопротеїни високої щільності транспортують надлишок холестерину до печінки для повторного метаболізму. Відповідно, зменшення рівня та порушення функції цієї фракції ліпопротеїнів може призвести до підвищення рівня холестерину ліпопротеїнів низької щільності у сироватці крові, а це спричиняє підвищення ризику атеросклерозу та серцево-судинних захворювань. Особливого значення це набуває при поєднанні з метаболічним синдромом та цукровим діабетом 2 типу [25].

Як біомаркери ліпідного обміну визначено аполіпопротеїни (аполіпопротеїн В та аполіпопротеїн А-I). Аполіпопротеїн В має тісний зв'язок з атерогенними ліпопротеїнами (холестерин ліпопротеїнів дуже низької щільності, холестерин ліпопротеїнів низької щільності), а аполіпопротеїн А-I – основна складова ліпопротеїнів високої щільності, що мають кардіопротекторну дію [26]. Баланс між цими аполіпопротеїнами дуже важливий для стану серцево-судинної системи. Високі рівні аполіпопротеїну В мають атерогенну дію та збільшують кардіометаболічні ризики, а високі рівні аполіпопротеїну А-I знижують ці ризики [22].

Отже, взаємозв'язок між дисліпідемією та метаболічними порушеннями має багато аспектів і складається з оксидативного стресу, інсулінорезистентності та системного запалення. Ці чинники призводять до підвищення кардіометаболічних ризиків [27]. Дисліпідемія може виникати у разі поєднання шкідливого впливу способу життя, особливостей харчування та генетичних чинників, що порушують ліпідний метаболізм. Показано, що високий вміст насичених жирів і цукрів у дієті призводять до стану дисліпідемії, для якої буде характерне підвищення рівня тригліцеридів і зниження рівня холестерину ліпопротеїнів високої щільності [28]. Це також дуже часто супроводжується підвищенням рівня таких маркерів запалення, як С-реактивний білок та інтерлейкін-6 [29].

Атерогенним фактором є також підвищений рівень активних форм кисню та продуктів перекисного окиснення ліпідів (малоновий діальдегід), що свідчить про підвищений оксидативний стрес, який значною мірою пов'язаний із дисліпідемією. Цей стан може призвести до окиснення ліпопротеїнів низької щільності, що відіграє

важливу роль у розвитку атеросклерозу, адже окиснена форма ліпопротеїнів низької щільності легше поглинається макрофагами, що призводить до утворення пінистих клітин і розвитку бляшок у стінках артерій [30].

Згідно з результатами найновіших досліджень, у механізмах розвитку дисліпідемії важливу роль відіграє кишкова мікробіота. Дисбаланс кишкової мікробіоти призводить до продукції проатерогенних метаболітів (триметиламін-N-оксид), що також впливають на розвиток дисліпідемії та атеросклерозу [31]. Так, індивідуальні нездорові харчові уподобання можуть впливати на склад кишкової мікробіоти та пов'язані з відповідними ризиками [32].

Порушення кишкової мікробіоти пов'язують також зі збільшенням кишкової проникності, яке є ще одним ще одним чинником системного запалення й атерогенезу. Це підтверджує зв'язок між здоров'ям кишечника та серцево-судинними ризиками, коли порушення кишкової мікробіоти впливали на метаболізм ліпідів і процеси запалення. Знання щодо цих механізмів необхідне для кращого розуміння кардіометаболічних факторів ризику, сприяє розробленню ефективних терапевтичних стратегій.

Інтеграція способу життя та стратегій харчування з фармакологічним втручанням формують комплексний підхід до лікування дисліпідемії та серцево-судинних ризиків, що тісно пов'язані з нею [22].

Дієтотерапія дисліпідемії. Слово «дієта» походить від латинського *dieta*, що має грецьку основу *diata* – спосіб життя. У давньогрецькій медицині для підтримки здоров'я було розроблено «правила життя», що включали фізичну активність, дієту, достатній відпочинок.

Завдяки стратегіям медикаментозної дієтотерапії лікування дисліпідемії стає ефективнішим, спрямоване на конкретний тип дисліпідемії та пов'язані з нею фактори серцево-судинного ризику. За результатами досліджень, дієтотерапія оптимізує метаболічний профіль при дисліпідемії, навіть якщо пацієнт не приймає препарати, що знижують рівень ліпідів [33]. Отже, корекція способу життя та оптимізація харчування мають важливе значення, коли в пацієнта є кардіометаболічні фактори ризику; вони позитивно впливають на ліпідний профіль і модулюють біомаркери [34].

Серед багатьох відомих дієтичних підходів середземноморський раціон визначено як ефективний під час лікування дисліпідемії. Цінність цієї дієти полягає в її здатності зберігати здоров'я та покращувати довголіття, про що заявила Організація Об'єднаних Націй з питань освіти, науки та культури (ЮНЕСКО) у 2010 році [35]. У численних дослідженнях доведено її роль для зниження рівня загального холестерину та ліпопротеїнів низької щільності. Це дуже важливо у пацієнтів з атерогенною дисліпідемією та сімейною гіпертензією [36].

Середземноморська дієта передбачає вживання продуктів, які містять мононенасичені жирні кислоти та поліфеноли, що сприяє зменшенню окиснення ліпопротеїнів низької щільності та посилює вплив ліпопротеїнів високої щільності, паралельно знижуючи запальні процеси [37]. У здоровій середземноморській дієті найбільше представлені бобові, фрукти, овочі, злаки, риба, свіжі горіхи (передусім волоські, що містять омега-3 та жирні кислоти), дикорослі рослини, оливкова олія як основний елемент та вино як необов'язковий.

Відомо, що в оливковій олії містяться поліфеноли, що чинять значущий вплив на перебіг метаболічного синдрому через дію на артеріальну гіпертензію, інсулінорезистентність, вісцеральне ожиріння та перекисне окиснення ліпідів. Крім того, поліфеноли пригнічують ядерний фактор каппа В, який є основою метаболічного синдрому. Це знижує секрецію прозапальних цитокінів [9]. Одним із добре вивчених поліфенолів є ресвератрол (3,5,4'-тригідрокси-транс-стильбен), що міститься у винограді, арахісі, ягодах і *Polygonum cuspidatum* (спориш японський) та має протизапальні, антиоксидантні властивості [38], позитивно впливає на кишкову мікробіоту людини, активує сиртуїн 1 (необхідний компонент ліполізу) та підвищує чутливість до інсуліну.

Середземноморська дієта характеризується достатнім вмістом оливкової олії та помірною кількістю риби, а також високим вмістом корисних жирних кислот (омега-9 та омега-3) і низьким вмістом насичених жирів і трансжирів.

Важливо підтримувати належне співвідношення поліненасичених жирних кислот омега-6 та омега-3, тому що омега-6 має прозапальні властивості, а омега-3 – протизапальні; саме омега-3 довголанцюгових поліненасичених жирних кислот часто недостатньо в раціоні харчування. Згідно з результатами досліджень, ліноленова кислота не впливає на ожиріння, а ейкозапентаєнова та докозагексаєнова кислоти можуть зменшувати масу жирової тканини, особливо в поєднанні з втручаннями щодо модифікації способу життя. Саме тому у раціоні мають бути морепродукти, що багаті на омега-3 жирні кислоти [39].

Завдяки тому, що середземноморська дієта передбачає вживання продуктів, які містять омега-9 жирні кислоти (особливо олеїнову), вона чинить протизапальні та антиоксидантні ефекти. Це позитивно впливає на бета-клітини підшлункової залози, чутливість до інсуліну та функцію ендотелію. Крім того, достатнє вживання олеїнової кислоти сприяє оптимізації функції гіпоталамуса, зменшенню продукуванню греліну, зниженню рівня ліпопротеїнів низької щільності, підвищенню рівня ліпопротеїнів високої щільності та пригніченню агрегації тромбоцитів [40]. Комбінований вплив олеїнової кислоти та поліфенолів, що містяться в оливковій олії, сприяє регуляції артеріального тиску, оскільки пригнічують активність ангіотензинперетворювального ферменту.

У лікуванні метаболічного синдрому важливе значення мають розчинні та нерозчинні харчові волокна [41]. Розчинні волокна збільшують внутрішньопросвітну в'язкість, гальмують спорожнення шлунка та всмоктування макронутрієнтів. У такий спосіб вони допомагають контролювати рівень глюкози та масу тіла. Під час травлення ці волокна сприяють продукуванню коротколанцюгових жирних кислот (пригнічують продукцію глюкози та синтез жирних кислот у печінці) та знижують всмоктування макроелементів ентероцитами. Розчинна клітковина стимулює синтез жовчних кислот печінкою через зниження їх реабсорбції. При цьому печінка використовує холестерин, і це сприяє зниженню його рівня у сироватці крові [42]. Нерозчинна клітковина збільшує час жування та зменшує час проходження їжі через товсту кишку. Це активує блукаючий нерв і спричиняє відчуття

ситості, а отже сприяє зменшенню об'єму спожитої їжі та збільшує період її засвоєння, запобігаючи збільшенню маси тіла та інсулінорезистентності [38].

Вітаміни А, С та Е відіграють важливу роль для запобігання оксидативному стресу, що є одним із чинників розвитку серцево-судинних захворювань, інсулінорезистентності та раку. Вони є антиоксидантами, що поліпшують стан бета-клітин і тканин підшлункової залози, покращують чутливість до інсуліну [43]. Крім того, ці вітаміни зменшують кількість прозапальних цитокінів та активних форм кисню, а це оптимізує функцію ендотелію, регуляцію артеріального тиску, ліпідний обмін і стан серцево-судинної системи [44]. Високі дози ніацину (вітаміну В₃) застосовують під час лікування гіперліпідемії. Дослідження показали, що ніацин знижує рівень ліпопротеїнів низької щільності, холестерину та тригліцеридів і підвищує рівень ліпопротеїнів високої щільності [45].

У межах середземноморської дієти обмеженням є вживання простих вуглеводів, лінолевої кислоти (омега-6), нітритів і нітратів, насичених жирів, трансжирів, холестерину, натрію. Внаслідок цього такий раціон харчування сприяє довголіттю та має перспективи щодо використання для запобігання та корекції метаболічного синдрому.

Згідно з результатами досліджень, поєднання цієї дієти з медикаментозними методами лікування, зокрема призначенням статинів та інших засобів, спрямованих на модифікацію ліпідного обміну, посилює ліпідознижувальні ефекти, і тому зменшує кардіометаболічні ризики. Встановлено, що дотримання середземноморської дієти з додаванням горіхів та оливкової олії першого віджиму сприяє зменшенню проявів артеріальної гіпертензії, зниженню рівня холестерину ліпопротеїнів низької щільності, підвищенню рівня холестерину ліпопротеїнів високої щільності та оптимізації чутливості до інсуліну.

Дієта DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) для контролю артеріальної гіпертензії характеризується акцентом на цільнозернових продуктах, фруктах, овочах і нежирних молочних продуктах, ефективно знижує рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності та загального холестерину. Це позитивно впливає на стан пацієнта з діабетичною дисліпідемією та змішаною гіперліпідемією. Крім того, у межах цього раціону рекомендоване вживання продуктів, що містять такі фітохімічні речовини, як каротиноїди та фітостероли, флавоноїди, що також посилює антиоксидантну активність і покращує функції ендотелію [46].

Підтверджено позитивний вплив кетогенної дієти на ліпідний профіль, зокрема щодо зниження рівня тригліцеридів і підвищення рівня ліпопротеїнів високої щільності. Кетогенна дієта – низьковуглеводна, високожирова система харчування, що переводить організм у стан кетозу, коли він використовує жир як основне джерело енергії замість глюкози. Цей раціон характеризується низьким вмістом вуглеводів і високим вмістом жирів. Вплив модулюється через вміст «здорових жирів» (жири з оливкової олії та жирної риби), адже вони містять незамінні жирні кислоти та антиоксиданти, що позитивно впливає на ліпідний обмін. Кетогенна дієта може бути ефективною, коли пацієнт має підвищені рівні глюкози крові, але зауважимо, що в окремих випадках із

нею може бути пов'язаний високий рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності [47].

Для пацієнтів із дисбеталіпопротеїнемією та діабетичною дисліпідемією також будуть корисні рослинні дієти, багаті на клітковину та фітохімічні речовини. Такі раціони сприяють ефективному зниженню рівня загального холестерину та холестерину ліпопротеїнів низької щільності [48]. Крім того, рослинні дієти можуть покращити співвідношення аполіпопротеїн В / аполіпопротеїн А-I, підвищуючи рівень аполіпопротеїну А-I та знижуючи рівень аполіпопротеїну В.

У пацієнтів, які отримують ліпідомодифікувальну терапію (статици або фібрати), дієти з високим вмістом клітковини додатково посилюють її ефективність [49]. Згідно з результатами досліджень, споживання водорозчинних, в'язких харчових волокон може сприяти істотному зниженню рівня загального холестерину та холестерину ліпопротеїнів низької щільності – на 5–10 %. При цьому для оптимального впливу важливим є тип клітковини, її об'єм і харчовий контекст. Раціони харчування, що передбачають споживання великої кількості протизапальних компонентів (клітковина, поліфеноли, омега-3 жирні кислоти, незамінні мікронутрієнти), сприяють зменшенню оксидативного стресу та корекції дисліпідемії, впливаючи на хронічне запалення, й у такий спосіб поліпшують метаболізм ліпідів [50].

Поєднання дієтичних втручань із медикаментозною терапією може ефективно контролювати дисліпідемію шляхом впливу на ліпідні маркери, рівень аполіпопротеїну та кардіометаболічні фактори ризику. Така комбінація може сприяти отриманню кращих терапевтичних результатів [51].

Метаболічний синдром. Розрізняють модифіковані та немодифіковані фактори ризику метаболічного синдрому. Модифіковані фактори дають змогу коригувати ризик кардіометаболічних змін через відповідні заходи, як-от шляхом впливу на особливості харчування, куріння, фізичну активність, гіподинамію [52].

Відомо, що регулярна фізична активність поліпшує ліпідний профіль, активує ліполіз (внаслідок збільшення енерговитрат), сприяє зниженню артеріального тиску та підвищенню чутливості до інсуліну. Куріння пов'язане оксидативним стресом, розвитком вісцерального ожиріння та накопиченням жиру у черевній порожнині, посилює інсулінорезистентність, гіпертензію та дисліпідемію. Зловживання алкоголем також асоційоване з вісцеральним ожирінням, розвитком гіпертензії, зниженням чутливості до інсуліну, дисліпідемією. Стратегії лікування таких станів включають і медикаментозну терапію, й обов'язкову модифікацію способу життя [22].

Позитивний вплив здорового способу життя у пацієнтів із дисліпідемією показано в низці досліджень, і його ефекти не обмежуються лише зниженням артеріального тиску [53]. Відомо, що здоровий спосіб життя сприяє оптимізації психічного та фізичного здоров'я. Встановлено, що поєднання оптимальної дієти (зокрема середземноморської) та фізичних навантажень дає змогу досягнути негативного енергетичного балансу, який ефективно сприяє зниженню концентрації атерогенних ліпопротеїнів. Ізольована гіполіпідемічна терапія не може знизити кардіометаболічні ризики у пацієнтів із

метаболічним синдромом, оптимального ефекту досягають лише у поєднанні зі змінами способу життя [54].

За результатами досліджень, основними компонентами, що впливають на кардіометаболічні ризики та знижують атерогенну активність, нормалізуючи рівні ліпопротеїнів, є жирні кислоти омега-6 та омега-3 з горіхів, оливкова олія першого віджиму, рослинні стероли [55], водорозчинні волокна з фруктів і бобів [56], каротиноїди з фруктів і овочів (α -, β -каротин, лютеїн, фукоксантин тощо), а також антиоксидант коензим Q, який міститься у горіхах, фруктах та овочах [57].

Практичні аспекти дієтотерапії у пацієнтів з кардіометаболічним ризиком. У багатьох дослідженнях показано ефективність середземноморської дієти для профілактики та корекції метаболічного синдрому з ризиками для серцево-судинної системи [58].

У рекомендаціях Американського коледжу кардіологів, Європейського товариства кардіологів та Американської асоціації серця наведено такі ключові компоненти харчування для профілактики серцево-судинних захворювань: зменшення споживання обробленого м'яса, продуктів, багатих на насичені жири, солодких напоїв, солі та збільшення об'єму рослинної їжі. Наголошено також, що крім виключення окремих компонентів харчування, дієта повинна бути індивідуалізована, враховуючи можливості й особливості конкретного пацієнта, а саме для людей похилого віку цей раціон може мати дефіцит необхідних речовин порівняно з особами середнього віку. Доцільно брати до уваги економічні та культурні аспекти харчування [59,60].

Перспективи у напрямі дієтичної корекції дисліпідемії. Нутригеноміка вивчає, як харчування впливає на експресію генів, особливо на метаболізм ліпідів. Встановлено, що варіації гена APOA5 реагують на вживання жирів, впливаючи на рівень тригліцеридів і надмірну масу тіла [61]. Згідно з результатами досліджень, варіант гена rs1260326 регуляторного білка глюкокінази доволі сильно пов'язаний із вищими концентраціями тригліцеридів, що були оптимізовані у разі дотримання середземноморської дієти [62]. Підтверджено, що додавання омега-3 жирних кислот сприяє істотному зниженню рівня загального холестерину, холестерину ліпопротеїнів низької щільності, тригліцеридів і сироваткового тригліцериду протягом трьох місяців в осіб з односторонніми поліморфізмами PPAR γ , які мали невисокий кардіометаболічний ризик. Наведені дані підтверджують додаткові можливості оптимізації харчування для зміни ліпідного профілю, але разом із тим вказують на неоднакову ефективність цієї самої дієти в осіб із різними генетичними профілями. Це також підтверджує доцільність індивідуалізації дієти [63].

Встановлено, що такий підхід не тільки сприятиме ефективній корекції дисліпідемії, але й може бути профілактичним заходом для зменшення серцево-судинних ризиків, що пов'язані з цим станом [64].

Корекція способу життя при дисліпідемії. Відомо, що дефіцит фізичної активності асоційований із розвитком багатьох захворювань і підвищує ризик смертності. Згідно з результатами багатьох досліджень, компоненти фізичного навантаження мають значущий позитивний вплив на кардіометаболічне здоров'я, що пов'язано з метаболічними адаптаційними процесами у тканинах,

які також впливають на загальний обмін речовин [65]. Зокрема йдеться про такі види фізичної активності, як тривала помірна фізична активність впродовж дня, кількість кроків тощо, що стимулюють обмін ліпідів (через підвищене окиснення, експресію протеїнів, що беруть участь у регуляції ліполізу) [66].

Щодо дієтичного компонента регуляції кардіо-метаболічних ризиків, то, відповідно до результатів досліджень, здійснених за участю пацієнтів з дисліпідемією, він може бути доповнений шляхом корекції способу життя [67]. Встановлено, що регулярна фізична активність значно покращує ліпідний профіль через збільшення активності ферментів окиснення жирів, покращення чутливості до інсуліну, знижуючи в такий спосіб ризик кардіометаболічного синдрому та розвитку захворювань серцево-судинної системи [68]. Показано, що у пацієнтів, які отримують регулярні фізичні навантаження, визначають зниження рівнів холестерину ліпопротеїнів низької щільності та тригліцеридів, а також підвищення холестерину ліпопротеїнів високої щільності [69]. Передусім, це відбувається завдяки поєднанню медикаментозної терапії з відповідними програмами аеробних фізичних навантажень [70]. Це поєднання має важливе значення для контролю надмірної маси тіла, оскільки її зниження значно покращує основні маркери та ліпідний профіль [71].

Згідно з результатами досліджень, при вісцеральному ожирінні, що зазвичай пов'язане з артеріальною гіпертензією, дотримання дієти та фізичні навантаження сприяють зниженню систолічного та діастолічного артеріального тиску на 4,4 мм рт. ст. і 3,6 мм рт. ст. відповідно при зниженні маси тіла на 5 кг. Отже, зменшення маси тіла на 5–10 % від початкової, особливо у середньому віці, може покращити показники серцево-судинного ризику (адекватний метаболізм глюкози та ліпідів, артеріальний тиск), запобігаючи передчасній смертності [38].

Дієти, засновані на доказах, як-от середземноморська та DASH, є оптимальними для зниження артеріального тиску та кардіометаболічного ризику. За результатами досліджень, середземноморська дієта переважає раціон із низьким вмістом жиру, ефективніше запобігаючи складним серцево-судинним подіям.

Усе більше досліджень підтверджують ефективність і безпеку агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 [72]. Застосування семаглутиду з корекцією способу життя в осіб з ожирінням сприяло зменшенню маси тіла у середньому на 12,4 %, зниження систолічного тиску на 5,1 мм рт. ст., а також до покращення кардіометаболічного профілю ризику [73]. Зменшення маси тіла, крім втрати жирової тканини, призводить до зменшення запалення внаслідок зниження рівнів інтерлейкіну-6, С-реактивного білка, фактора некрозу пухлин альфа та лептину [74].

Підтверджено переваги бариатричної хірургії, що сприяє зменшенню маси тіла, покращенню ліпідного профілю, зокрема зменшенню тригліцеридів і підвищенню рівня холестерину ліпопротеїнів високої щільності при незмінних показниках холестерину ліпопротеїнів низької щільності та загального холестерину [75].

Корекція шкідливих звичок, зокрема відмова від куріння, також має важливе значення. Відомо, що куріння збільшує оксидативний стрес і запалення, посилює

дисліпідемію, спричиняючи негативні зміни ліпідного профілю [76]. Для досягнення синергічного ефекту додатково необхідне покращення якості сну, зменшення споживання алкоголю, зменшення стресових впливів та адекватна гідратація [77].

Стресові впливи також є одним із чинників розвитку кардіометаболічних захворювань. Стрес збільшує ризик артеріальної жорсткості, ішемічної хвороби серця та діабету 2 типу на 40–60 %. Тривалі стресові впливи спричиняють також порушення серцево-судинної, нейроендокринної та імунної систем. Це впливає на систему гіпоталамус – гіпофіз – наднирники та симпатико-наднирково-мозкову систему. У результаті посилюється запальний стан і підвищується ризик серцево-судинних захворювань, а також смертності [78].

Висновки

1. Харчування відіграє ключову роль у профілактиці та лікуванні дисліпідемії, а дієтичні втручання є першою лінією немедикаментозної корекції ліпідного профілю.

2. Підтверджено ефективність зменшення споживання насичених жирів і трансжирів, що асоціюється зі зниженням рівня загального холестерину та ліпопротеїнів низької щільності. Збільшення частки ненасичених жирних кислот, зокрема моно- та поліненасичених (омега-3 та омега-6) сприяє покращенню ліпідного спектра та зменшенню кардіоваскулярних ризиків.

3. Харчові патерни, такі як середземноморська дієта та DASH, мають найкращу доказову базу щодо зниження серцево-судинного ризику та покращення ліпідних показників.

4. Комплексний підхід, який поєднує дієтичні зміни, контроль маси тіла, регулярну фізичну активність і модифікацію способу життя, чинить найбільший позитивний вплив на ліпідний профіль.

Перспективи подальших досліджень полягають у розробленні персоналізованих дієтичних стратегій, що ґрунтуються на генетичних, метаболічних і поведінкових особливостях пацієнта. Використання нутригеноміки та нутригенетики може підвищити ефективність харчових втручань при різних фенотипах дисліпідемії. Мобільні додатки, електронні щоденники харчування, смарт-сенсори та телемедицина можуть суттєво покращити контроль за дотриманням дієтичних рекомендацій і дадуть змогу лікарям відслідковувати динаміку ліпідного профілю у режимі реального часу. Перспективними є також дослідження ефективності рослинних стеролів, пробіотиків, розчинної клітковини, пептидів і поліненасичених жирних кислот у корекції різних типів дисліпідемії. Особливу увагу слід приділити поєднанню дієтичних втручань і застосування нутрицевтичних комплексів. Доцільно визначити найбільш ефективні дієтичні моделі для пацієнтів з атерогенними дисліпідеміями, ожирінням, цукровим діабетом і метаболічним синдромом. Важливим є вивчення різних аспектів тривалого дотримання цих раціонів. Необхідно здійснити рандомізовані дослідження для оцінювання ефектів поєднання дієти, фізичної активності, нутрицевтиків та медикаментозної терапії для досягнення стійкого покращення ліпідного профілю.

Фінансування

Дослідження здійснено без фінансової підтримки.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: author has no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 10.11.2025

Після доопрацювання / Revised: 02.12.2025

Прийнято до друку / Accepted: 20.01.2026

Відомості про авторів:

Резніченко О. Г., канд. мед. наук, доцент каф. загальної практики – сімейної медицини, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-8189-7048

Вовк К. В., канд. мед. наук, доцент каф. загальної практики – сімейної медицини, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-2971-0842

Шерстюк Л. А., канд. мед. наук, доцент, зав. каф. загальної практики – сімейної медицини, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-2993-2843

Власенко О. О., канд. мед. наук, доцент каф. загальної практики – сімейної медицини, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-4720-4062

Кратенко Г. С., канд. мед. наук, доцент каф. загальної практики – сімейної медицини, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-7019-5593

Information about the authors:

Reznichenko O. H., MD, PhD, Associate Professor of the Department of General Practice – Family Medicine, V. N. Karazin Kharkiv National University, Ukraine.

Vovk K. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of General Practice – Family Medicine, V. N. Karazin Kharkiv National University, Ukraine.

Sherstuk L. A., MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of General Practice – Family Medicine, V. N. Karazin Kharkiv National University, Ukraine.

Vlasenko O. O., MD, PhD, Associate Professor of the Department of General Practice – Family Medicine, V. N. Karazin Kharkiv National University, Ukraine.

Kratenko H. S., MD, PhD, Associate Professor of the Department of General Practice – Family Medicine, V. N. Karazin Kharkiv National University, Ukraine.



Олександр Резніченко (Oleksandr Reznichenko)
a.reznichenko@karazin.ua

References

- Sedaghat Z, Khodakarim S, Nejadghaderi SA, Sabour S. Association between metabolic syndrome and myocardial infarction among patients with excess body weight: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2024;24(1):444. doi: 10.1186/s12889-024-17707-7
- Di Pietro P, Izzo C, Carrizzo A. Editorial: The role of metabolic syndrome and disorders in cardiovascular disease. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1327394. doi: 10.3389/fendo.2023.1327394
- Guembe MJ, Fernandez-Lazaro CI, Sayon-Orea C, Toledo E, Moreno-Iribas C; RIVANA Study Investigators. Risk for cardiovascular disease associated with metabolic syndrome and its components: a 13-year prospective study in the RIVANA cohort. *Cardiovasc Diabetol*. 2020;19(1):195. doi: 10.1186/s12933-020-01166-6
- Liu T, Zhao D, Qi Y. Global Trends in the Epidemiology and Management of Dyslipidemia. *J Clin Med*. 2022;11(21):6377. doi: 10.3390/jcm11216377
- Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(25):2982-3021. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.010
- Rhee M, Lee J, Lee EY, Yoon KH, Lee SH. Lipid Variability Induces Endothelial Dysfunction by Increasing Inflammation and Oxidative Stress. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2024;39(3):511-20. doi: 10.3803/EnM.2023.1915
- Kirkpatrick CF, Sikand G, Petersen KS, Anderson C, Aspry KE, Bolick JP, et al. Nutrition interventions for adults with dyslipidemia: A Clinical Perspective from the National Lipid Association. *J Clin Lipidol*. 2023;17(4):428-51. doi: 10.1016/j.jacl.2023.05.099
- Topolska K, Florkiewicz A, Filipiak-Florkiewicz A. Functional Food-Consumer Motivations and Expectations. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(10):5327. doi: 10.3390/ijerph18105327
- Scaglione S, Di Chiara T, Daidone M, Tuttolomondo A. Effects of the Mediterranean Diet on the Components of Metabolic Syndrome Concerning the Cardiometabolic Risk. *Nutrients*. 2025;17(2):358. doi: 10.3390/nu17020358
- Santos L. The impact of nutrition and lifestyle modification on health. *Eur J Intern Med*. 2022;97:18-25. doi: 10.1016/j.ejim.2021.09.020
- Gibiino G, De Siena M, Sbrancia M, Binda C, Sambri V, Gasbarrini A, et al. Dietary Habits and Gut Microbiota in Healthy Adults: Focusing on the Right Diet. A Systematic Review. *Int J Mol Sci*. 2021;22(13):6728. doi: 10.3390/ijms22136728
- Enani S, Bahjri S, Malibary M, Jambi H, Eldakhkhny B, Al-Ahmadi J, et al. The Association between Dyslipidemia, Dietary Habits and Other Lifestyle Indicators among Non-Diabetic Attendees of Primary Health Care Centers in Jeddah, Saudi Arabia. *Nutrients*. 2020;12(8):2441. doi: 10.3390/nu12082441
- Andersen CJ, Fernandez ML. Emerging Biomarkers and Determinants of Lipoprotein Profiles to Predict CVD Risk: Implications for Precision Nutrition. *Nutrients*. 2024;17(1):42. doi: 10.3390/nu17010042
- Jiang S, Liu H, Li C. Dietary Regulation of Oxidative Stress in Chronic Metabolic Diseases. *Foods*. 2021;10(8):1854. doi: 10.3390/foods10081854
- Vrablik M, Tichý L, Freiburger T, Blaha V, Satny M, Hubacek JA. Genetics of Familial Hypercholesterolemia: New Insights. *Front Genet*. 2020;11:574474. doi: 10.3389/fgene.2020.574474
- Kalra S, Raizada N. Dyslipidemia in diabetes. *Indian Heart J*. 2024;76 Suppl 1(Suppl 1):S80-2. doi: 10.1016/j.ihj.2023.11.002
- Toth PP, Fazio S, Wong ND, Hull M, Nichols GA. Risk of cardiovascular events in patients with hypertriglyceridaemia: A review of real-world evidence. *Diabetes Obes Metab*. 2020;22(3):279-89. doi: 10.1111/dom.13921
- Schofield JD, Liu Y, Rao-Balakrishna P, Malik RA, Soran H. Diabetes Dyslipidemia. *Diabetes Ther*. 2016;7(2):203-19. doi: 10.1007/s13300-016-0167-x
- Heidemann BE, Koopal C, Baass A, Defesche JC, Zuurbier L, Mulder MT, et al. Establishing the relationship between familial dysbetalipoproteinemia and genetic variants in the APOE gene. *Clin Genet*. 2022;102(4):253-61. doi: 10.1111/cge.14185
- Goldberg RB, Chait A. A Comprehensive Update on the Chylomicronemia Syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:593931. doi: 10.3389/fendo.2020.593931
- Marogi EP, Ohiomoba RO, Stone NJ. Eruptive Xanthomas: Importance of Recognition to Reduce Delay of Effective Triglyceride Reduction. *Am J Med*. 2022;135(4):444-7. doi: 10.1016/j.amjmed.2021.09.026
- Szczepańska E, Janota B, Wlazio M, Gacal M. Can Daily Dietary Choices Have a Cardioprotective Effect? Food Compounds in the Prevention and Treatment of Cardiometabolic Diseases. *Metabolites*. 2024;14(6):296. doi: 10.3390/metabo14060296
- Balmos IA, Horváth E, Brinzaniuc K, Muresan AV, Olah P, Molnár GB, et al. Inflammation, Microcalcification, and Increased Expression of Osteopontin Are Histological Hallmarks of Plaque Vulnerability in Patients with Advanced Carotid Artery Stenosis. *Biomedicines*. 2023;11(3):881. doi: 10.3390/biomedicines11030881
- Soppert J, Lehrke M, Marx N, Jankowski J, Noels H. Lipoproteins and lipids in cardiovascular disease: from mechanistic insights to therapeutic targeting. *Adv Drug Deliv Rev*. 2020;159:4-33. doi: 10.1016/j.addr.2020.07.019
- Wang Z, Barinas-Mitchell E, Brooks MM, Crawford SL, Leis AM, Derby CA, et al. HDL-C criterion of the metabolic syndrome and future diabetes and atherosclerosis in midlife women: The SWAN Study. *Am J Prev Cardiol*. 2024;19:100687. doi: 10.1016/j.ajpc.2024.100687
- Aggarwal DJ, Kathariya MG, Verma DP. LDL-C, NON-HDL-C and APO-B for cardiovascular risk assessment: Looking for the ideal marker. *Indian Heart J*. 2021;73(5):544-8. doi: 10.1016/j.ihj.2021.07.013
- Brunham LR, Lonn E, Mehta SR. Dyslipidemia and the Current State of Cardiovascular Disease: Epidemiology, Risk Factors, and Effect of Lipid Lowering. *Can J Cardiol*. 2024;40(8S):S4-S12. doi: 10.1016/j.cjca.2024.04.017
- Maki KC, Dicklin MR, Kirkpatrick CF. Saturated fats and cardiovascular health: Current evidence and controversies. *J Clin Lipidol*. 2021;15(6):765-72. doi: 10.1016/j.jacl.2021.09.049
- Alfaddagh A, Martin SS, Leucker TM, Michos ED, Blaha MJ, Lowenstein CJ, et al. Inflammation and cardiovascular disease: From

- mechanisms to therapeutics. *Am J Prev Cardiol.* 2020;4:100130. doi: [10.1016/j.ajpc.2020.100130](https://doi.org/10.1016/j.ajpc.2020.100130)
30. Salekeen K, Haider AN, Akhter F, Billah MM, Islam ME, Didarul Islam KM. Lipid oxidation in pathophysiology of atherosclerosis: Current understanding and therapeutic strategies. *Int J Cardiol Cardiovasc Risk Prev.* 2022;14:200143. doi: [10.1016/j.ijcrp.2022.200143](https://doi.org/10.1016/j.ijcrp.2022.200143)
 31. Chen X, Zhang H, Ren S, Ding Y, Remex NS, Bhuiyan MS, et al. Gut microbiota and microbiota-derived metabolites in cardiovascular diseases. *Chin Med J (Engl).* 2023;136(19):2269-84. doi: [10.1097/CM9.0000000000002206](https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000002206)
 32. Jia X, Xu W, Zhang L, Li X, Wang R, Wu S. Impact of Gut Microbiota and Microbiota-Related Metabolites on Hyperlipidemia. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021;11:634780. doi: [10.3389/fcimb.2021.634780](https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.634780)
 33. Sikand G, Handu D, Rozga M, de Waal D, Wong ND. Medical Nutrition Therapy Provided by Dietitians is Effective and Saves Healthcare Costs in the Management of Adults with Dyslipidemia. *Curr Atheroscler Rep.* 2023;25(6):331-42. doi: [10.1007/s11883-023-01096-0](https://doi.org/10.1007/s11883-023-01096-0)
 34. Magni P, Baragetti A, Poli A. Special Issue: Nutraceutical Approaches to Cardiovascular and Metabolic Diseases: Evidence and Opportunities. *Nutrients.* 2022;14(24):5399. doi: [10.3390/nu14245399](https://doi.org/10.3390/nu14245399)
 35. Kiani AK, Medori MC, Bonetti G, Aquilanti B, Velluti V, Matera G, et al. Modern vision of the Mediterranean diet. *J Prev Med Hyg.* 2022;63(2 Suppl 3):E36-E43. doi: [10.15167/2421-4248/jpmh2022.63.2S3.2745](https://doi.org/10.15167/2421-4248/jpmh2022.63.2S3.2745)
 36. Antoniazzi L, Arroyo-Olivares R, Bittencourt MS, Tada MT, Lima I, Jannes CE, et al. Adherence to a Mediterranean diet, dyslipidemia and inflammation in familial hypercholesterolemia. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2021;31(7):2014-22. doi: [10.1016/j.numecd.2021.04.006](https://doi.org/10.1016/j.numecd.2021.04.006)
 37. Russo GL, Siani A, Fogliano V, Geleijnse JM, Giacco R, Giampaoli S, et al. The Mediterranean diet from past to future: Key concepts from the second "Ancel Keys" International Seminar. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2021;31(3):717-32. doi: [10.1016/j.numecd.2020.12.020](https://doi.org/10.1016/j.numecd.2020.12.020)
 38. Pagidipati NJ, Phelan M, Page C, Clowse M, Henao R, Peterson ED, et al. The importance of weight stabilization amongst those with overweight or obesity: Results from a large health care system. *Prev Med Rep.* 2021;24:101615. doi: [10.1016/j.pmedr.2021.101615](https://doi.org/10.1016/j.pmedr.2021.101615)
 39. Liu YX, Yu JH, Sun JH, Ma WQ, Wang JI, Sun GJ. Effects of Omega-3 Fatty Acids Supplementation on Serum Lipid Profile and Blood Pressure in Patients with Metabolic Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Foods.* 2023;12(4):725. doi: [10.3390/foods12040725](https://doi.org/10.3390/foods12040725)
 40. Kasprzak-Drozd K, Oniszczuk T, Stasiak M, Oniszczuk A. Beneficial Effects of Phenolic Compounds on Gut Microbiota and Metabolic Syndrome. *Int J Mol Sci.* 2021;22(7):3715. doi: [10.3390/ijms22073715](https://doi.org/10.3390/ijms22073715)
 41. Massaro M, Scoditti E, Carluccio MA, Calabriso N, Santarpino G, Verri T, et al. Effects of Olive Oil on Blood Pressure: Epidemiological, Clinical, and Mechanistic Evidence. *Nutrients.* 2020;12(6):1548. doi: [10.3390/nu12061548](https://doi.org/10.3390/nu12061548)
 42. Khalili L, Valdes-Ramos R, Harbige LS. Effect of n-3 (Omega-3) Polyunsaturated Fatty Acid Supplementation on Metabolic and Inflammatory Biomarkers and Body Weight in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of RCTs. *Metabolites.* 2021;11(11):742. doi: [10.3390/metabo11110742](https://doi.org/10.3390/metabo11110742)
 43. Slavin JL. Dietary fiber and body weight. *Nutrition.* 2005;21(3):411-8. doi: [10.1016/j.nut.2004.08.018](https://doi.org/10.1016/j.nut.2004.08.018)
 44. Pezzali JG, Shoveller AK, Ellis J. Examining the Effects of Diet Composition, Soluble Fiber, and Species on Total Fecal Excretion of Bile Acids: A Meta-Analysis. *Front Vet Sci.* 2021;8:748803. doi: [10.3389/fvets.2021.748803](https://doi.org/10.3389/fvets.2021.748803)
 45. Theodosis-Nobelos P, Rekka EA. The Antioxidant Potential of Vitamins and Their Implication in Metabolic Abnormalities. *Nutrients.* 2024;16(16):2740. doi: [10.3390/nu16162740](https://doi.org/10.3390/nu16162740)
 46. Trautwein EA, McKay S. The Role of Specific Components of a Plant-Based Diet in Management of Dyslipidemia and the Impact on Cardiovascular Risk. *Nutrients.* 2020;12(9):2671. doi: [10.3390/nu12092671](https://doi.org/10.3390/nu12092671)
 47. Tragni E, Vigna L, Ruscica M, Macchi C, Casula M, Santelia A, et al. Reduction of Cardio-Metabolic Risk and Body Weight through a Multiphasic Very-Low Calorie Ketogenic Diet Program in Women with Overweight/Obesity: A Study in a Real-World Setting. *Nutrients.* 2021;13(6):1804. doi: [10.3390/nu13061804](https://doi.org/10.3390/nu13061804)
 48. Paquette M, Blais C, Fortin A, Bernard S, Baass A. Dietary recommendations for dysbetalipoproteinemia: A need for better evidence. *J Clin Lipidol.* 2023;17(4):549-56. doi: [10.1016/j.jacl.2023.05.101](https://doi.org/10.1016/j.jacl.2023.05.101)
 49. Nie Y, Luo F. Dietary Fiber: An Opportunity for a Global Control of Hyperlipidemia. *Oxid Med Cell Longev.* 2021;2021:5542342. doi: [10.1155/2021/5542342](https://doi.org/10.1155/2021/5542342)
 50. Yu X, Pu H, Voss M. Overview of anti-inflammatory diets and their promising effects on non-communicable diseases. *Br J Nutr.* 2024;132(7):898-918. doi: [10.1017/S0007114524001405](https://doi.org/10.1017/S0007114524001405)
 51. Berisha H, Hattab R, Comi L, Gigliore C, Migliaccio S, Magni P. Nutrition and Lifestyle Interventions in Managing Dyslipidemia and Cardiometabolic Risk. *Nutrients.* 2025;17(5):776. doi: [10.3390/nu17050776](https://doi.org/10.3390/nu17050776)
 52. Gallardo-Alfaro L, Bibiloni M, Mascaró CM, Montemayor S, Ruiz-Canela M, Salas-Salvadó J, et al. Leisure-Time Physical Activity, Sedentary Behaviour and Diet Quality are Associated with Metabolic Syndrome Severity: The PREDIMED-Plus Study. *Nutrients.* 2020;12(4):1013. doi: [10.3390/nu12041013](https://doi.org/10.3390/nu12041013)
 53. Garcia-Lunar I, van der Ploeg HP, Fernández-Alvira JM, van Nassau F, Castellano Vázquez JM, van der Beek AJ, et al. Effects of a comprehensive lifestyle intervention on cardiovascular health: the TANSNIP-PESA trial. *Eur Heart J.* 2022;43(38):3732-45. doi: [10.1093/eurheartj/ehac378](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac378)
 54. Candás-Estébanez B, Fernández-Cidón B, Corbella E, Tebé C, Fano-Maresma M, Esteve-Luque V, et al. The Impact of the Mediterranean Diet and Lifestyle Intervention on Lipoprotein Subclass Profiles among Metabolic Syndrome Patients: Findings of a Randomized Controlled Trial. *Int J Mol Sci.* 2024;25(2):1338. doi: [10.3390/ijms25021338](https://doi.org/10.3390/ijms25021338)
 55. Karacor K, Cam M. Effects of oleic acid. *Med Sci Discov.* 2015;2(1):125-32. Available from: <https://medscidiscov.com/index.php/msd/article/view/53>
 56. Altamimi M, Zidan S, Badrasawi M. Effect of Tree Nuts Consumption on Serum Lipid Profile in Hyperlipidemic Individuals: A Systematic Review. *Nutr Metab Insights.* 2020;13:1178638820926521. doi: [10.1177/1178638820926521](https://doi.org/10.1177/1178638820926521)
 57. Akinloye OA, Akinloye DI, Onigbinde SB, Metibemu DS. Phytosterols demonstrate selective inhibition of COX-2: In-vivo and in-silico studies of *Nicotiana tabacum*. *Bioorg Chem.* 2020;102:104037. doi: [10.1016/j.bioorg.2020.104037](https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.104037)
 58. Castro-Barquero S, Ruiz-León AM, Sierra-Pérez M, Estruch R, Casas R. Dietary Strategies for Metabolic Syndrome: A Comprehensive Review. *Nutrients.* 2020;12(10):2983. doi: [10.3390/nu12102983](https://doi.org/10.3390/nu12102983)
 59. Belardo D, Michos ED, Blankstein R, Blumenthal RS, Ferdinand KC, Hall K, et al. Practical, Evidence-Based Approaches to Nutritional Modifications to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Disease: An American Society For Preventive Cardiology Clinical Practice Statement. *Am J Prev Cardiol.* 2022;10:100323. doi: [10.1016/j.ajpc.2022.100323](https://doi.org/10.1016/j.ajpc.2022.100323)
 60. Le Goff D, Aerts N, Odorico M, Guillou-Landreat M, Perraud B, Bastiaens H, et al. Practical dietary interventions to prevent cardiovascular disease suitable for implementation in primary care: an ADAPTE-guided systematic review of international clinical guidelines. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2023;20(1):93. doi: [10.1186/s12966-023-01463-9](https://doi.org/10.1186/s12966-023-01463-9)
 61. de Luis Roman D, Primo D, Izaola O, Aller R. Association of the APOA-5 Genetic Variant rs662799 with Metabolic Changes after an Intervention for 9 Months with a Low-Calorie Diet with a Mediterranean Profile. *Nutrients.* 2022;14(12):2427. doi: [10.3390/nu14122427](https://doi.org/10.3390/nu14122427)
 62. Sotos-Prieto M, Guillén M, Vicente Sorri J, Portolés O, Guillem-Saiz P, Ignacio Gonzalez J, et al. Relevant associations of the glucokinase regulatory protein/glucokinase gene variation with TAG concentrations in a high-cardiovascular risk population: modulation by the Mediterranean diet. *Br J Nutr.* 2013;109(2):193-201. doi: [10.1017/S0007114512000918](https://doi.org/10.1017/S0007114512000918)
 63. Kim MS, Song M, Kim B, Shim I, Kim DS, Natarajan P, et al. Prioritization of therapeutic targets for dyslipidemia using integrative multi-omics and multi-trait analysis. *Cell Rep Med.* 2023;4(9):101112. doi: [10.1016/j.xcrm.2023.101112](https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2023.101112)
 64. Molla G, Bitew M. Revolutionizing Personalized Medicine: Synergy with Multi-Omics Data Generation, Main Hurdles, and Future Perspectives. *Biomedicines.* 2024;12(12):2750. doi: [10.3390/biomedicines12122750](https://doi.org/10.3390/biomedicines12122750)
 65. Meadley B, Perraton L, Smith K, Bonham MP, Bowles KA. Assessment of Cardiometabolic Health, Diet and Physical Activity in Helicopter Rescue Paramedics. *Prehosp Emerg Care.* 2022;26(3):380-90. doi: [10.1080/10903127.2021.1907492](https://doi.org/10.1080/10903127.2021.1907492)
 66. Slaght JL, Wicklow BA, Dart AB, Sellers E, Gabbs M, Carino M, et al. Physical activity and cardiometabolic health in adolescents with type 2 diabetes: a cross-sectional study. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2021;9(1):e002134. doi: [10.1136/bmjdr-2021-002134](https://doi.org/10.1136/bmjdr-2021-002134)
 67. Giles LA. Hyperlipidemia Prevention and Management Utilizing Lifestyle Changes. *J Midwifery Womens Health.* 2024;69(3):361-9. doi: [10.1111/jmwh.13637](https://doi.org/10.1111/jmwh.13637)
 68. Vieira-Lara MA, Bakker BM. The paradox of fatty-acid β -oxidation in muscle insulin resistance: Metabolic control and muscle heterogeneity. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2024;1870(5):167172. doi: [10.1016/j.bbdis.2024.167172](https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2024.167172)
 69. Chen J, Luo Q, Su Y, Wang J, Fang Z, Luo F. Effects of physical activity on the levels of remnant cholesterol: A population-based study. *J Cell Mol Med.* 2024;28(3):e18062. doi: [10.1111/jcmm.18062](https://doi.org/10.1111/jcmm.18062)
 70. Franczyk B, Gluba-Brzózka A, Ciałkowska-Rysz A, Ławiński J, Rysz J. The Impact of Aerobic Exercise on HDL Quantity and Quality: A Narrative Review. *Int J Mol Sci.* 2023;24(5):4653. doi: [10.3390/ijms24054653](https://doi.org/10.3390/ijms24054653)
 71. Lu TT, Liu B, Ge L, Liu YL, Lu Y. Association of long-term weight management pharmacotherapy with multiple health outcomes: an umbrella review and evidence map. *Int J Obes (Lond).* 2025;49(3):464-77. doi: [10.1038/s41366-025-01719-3](https://doi.org/10.1038/s41366-025-01719-3)
 72. Müller TD, Blüher M, Tschöp MH, DiMarchi RD. Anti-obesity drug discovery: advances and challenges. *Nat Rev Drug Discov.* 2022;21(3):201-23. doi: [10.1038/s41573-021-00337-8](https://doi.org/10.1038/s41573-021-00337-8)

73. Wilding J, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med*. 2021;384(11):989-1002. doi: [10.1056/NEJMoa2032183](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2032183)
74. Kanikowska D, Kanikowska A, Swora-Cwynar E, Grzymislawski M, Sato M, Bręborowicz A, et al. Moderate Caloric Restriction Partially Improved Oxidative Stress Markers in Obese Humans. *Antioxidants (Basel)*. 2021;10(7):1018. doi: [10.3390/antiox10071018](https://doi.org/10.3390/antiox10071018)
75. Zaki M, Al-Jefri OH, Kordi RE, Aljohani AH, Rizq MA, Kasem GH, et al. Correlation of Bariatric Surgery Effect on Lipid Profile Among Obese Patients. *Cureus*. 2021;13(9):e18118. doi: [10.7759/cureus.18118](https://doi.org/10.7759/cureus.18118)
76. Sousa IR, Miranda M, Gomes H, Figueiredo A, Silva J, Campos J. Relationship Between Smoking and Lipid Profile in Four Primary Health Care Units: A Research Study. *Cureus*. 2024;16(9):e69172. doi: [10.7759/cureus.69172](https://doi.org/10.7759/cureus.69172)
77. Ye XF, Miao CY, Zhang W, Ji LN, Wang JG; ATTEND investigators. Alcohol intake and dyslipidemia in male patients with hypertension and diabetes enrolled in a China multicenter registry. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2023;25(2):183-90. doi: [10.1111/jch.14638](https://doi.org/10.1111/jch.14638)
78. Lewis ME, Volpert-Esmond HI, Deen JF, Modde E, Warne D. Stress and Cardiometabolic Disease Risk for Indigenous Populations throughout the Lifespan. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(4):1821. doi: [10.3390/ijerph18041821](https://doi.org/10.3390/ijerph18041821)

Advancing botulism diagnostics: integrating molecularly specific *in vitro* platforms and high-sensitivity analytical technologies as alternatives to the mouse bioassay

Ya. D. Bondarenko^{1,2,A,B,C,D,F}, O. V. Kochnieva^{1,E,F}

¹Kharkiv National Medical University, Ukraine, ²Friedrich-Alexander University of Erlangen-Nuremberg, Germany

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

Accurate detection of botulinum neurotoxin (BoNT) requires assessing both its proteolytic SNARE-cleaving activity and its ability to inhibit synaptic transmission. While the mouse bioassay remains the traditional diagnostic standard, its prolonged turnaround time, limited reproducibility, and ethical constraints underscore the urgent need for advanced *in vitro* methodologies. Recent advances in analytical chemistry, stem-cell-derived neuronal platforms, and multi-omics profiling enable the development of sensitive systems that replicate BoNT's molecular and functional mechanisms with greater precision than conventional *in vivo* models.

Aim. To evaluate current methodologies for the diagnosis and functional analysis of botulinum neurotoxin and, synthesizing these findings, to propose a conceptual algorithmic model for comprehensive neurotoxin detection independent of *in vivo* methods.

Materials and methods. A literature review was conducted utilizing the PubMed, Scopus, and Web of Science databases. Studies detailing molecular, cellular, multi-omics, and computational approaches to BoNT detection were included. The extracted data were synthesized across molecular, cellular, and systems-level domains to construct an integrated diagnostic model.

Results. Modern diagnostic strategies increasingly surpass the mouse bioassay in terms of sensitivity, specificity, and mechanistic insight. SNARE-specific proteolytic profiling, notably Endopep-MS, enables precise detection of BoNT serotypes and their functional states by quantifying cleavage kinetics across a diverse array of substrates. Complementary human iPSC-derived neuronal platforms allow for direct functional assessment, revealing electrophysiological suppression, altered calcium signaling, and reporter-confirmed SNARE cleavage within living cells. Multi-omics analyses, including single-cell transcriptomics, epigenomics, and metabolomics, capture early stress signatures, serotype-specific responses, and determinants of neuronal susceptibility. Additional resolution is provided by receptor-binding kinetics and intracellular trafficking studies, which elucidate how serotype-dependent variations dictate overall toxicity. The integration of these molecular, cellular, and systems-level insights establishes the foundation for the ULTIMA-BoNT framework, a unified platform designed for high-precision BoNT detection.

Conclusions. The convergence of proteolytic assays, physiologically relevant neuronal models, and multi-omics analytics presents a robust, reproducible, and ethically sustainable alternative to the mouse bioassay. This integrative approach not only provides profound mechanistic insights but also supports the predictive analysis of emerging BoNT variants.

Keywords:

botulinum toxins, botulism, diagnostic techniques and procedures, mass spectrometry, endopeptidases, SNARE proteins, *in vitro* techniques.

Zaporozhye
Medical Journal.
2026;28(3):267-273

Просування діагностики ботулізму: інтеграція молекулярно специфічних *in vitro* платформ та високочутливих аналітичних технологій як альтернативи мишачому біоаналізу

Я. Д. Бондаренко, О. В. Кочнєва

Точне виявлення ботулінічного нейротоксину (BoNT) потребує оцінювання і його протеолітичної активності, що розщеплює SNARE-білки, і здатності пригнічувати синаптичну передачу. Хоча біоаналіз на мишах залишається традиційним діагностичним стандартом, його тривалість, обмежена відтворюваність та етичні обмеження підтверджують необхідність розроблення сучасних *in vitro* методів. Останні досягнення аналітичної хімії, нейронних платформ на основі стовбурових клітин і мультиомічного профілювання дають змогу створювати чутливі системи, що відтворюють молекулярні та функціональні механізми BoNT із більшою точністю, ніж традиційні *in vivo* моделі.

Мета роботи – оцінити сучасні підходи до виявлення та функціональної характеристики активного BoNT і запропонувати концептуальну *in vitro* діагностичну рамку як альтернативу біоаналізу на мишах.

Матеріали і методи. Здійснили огляд наукової літератури, що індексується у наукометричних базах PubMed, Scopus і Web of Science. Залучено дослідження, де описано молекулярні, клітинні, мультиомічні та комп'ютерні підходи до виявлення BoNT. Дані синтезовано на молекулярному, клітинному та системному рівнях для побудови інтегрованої діагностичної моделі.

Результати. Сучасні діагностичні стратегії дедалі більше перевищують біоаналіз на мишах за чутливістю, специфічністю та механістичним розумінням. Протеолітичне профілювання, специфічне до SNARE, особливо метод Endopep-MS, дає змогу точно визначати серотипи BoNT та їхній функціональний стан шляхом кількісного визначення кінетики розщеплення на різних субстратах. Крім того, нейронні платформи, отримані з людських iPSC, дають змогу здійснити безпосереднє функціональне оцінювання, виявляючи електрофізіологічне пригнічення, зміни кальцієвої сигналізації та підтверджене

Ключові слова:

ботулінічні токсини, ботулізм, діагностичні методи і процедури, мас-спектрометрія, ендопептидази, білки SNARE, методи *in vitro*.

Запорізький
медичний журнал.
2026. Т. 28, № 3(156).
С. 267-273

репортерами розщеплення SNARE у живих клітинах. Мультиомічний аналіз, включаючи транскриптоміку окремих клітин, епігеноміку та метаболоміку, фіксує ранні сигнатури стресу, серотипово-специфічні реакції та фактори чутливості нейронів. Додаткову точність забезпечують дослідження кінетики зв'язування з рецепторами та внутрішньоклітинного трафіку, що показали, як серотипово-залежні відмінності впливають на загальну токсичність. Інтеграція цих молекулярних, клітинних і системних даних формує основу платформи ULTIMA-BoNT – єдиної системи для високоточного виявлення BoNT.

Висновки. Поєднання протеолітичних тестів, фізіологічно релевантних нейронних моделей і мультиомічної аналітики є надійною, відтворюваною та етично стійкою альтернативою біоаналізу на мишах, пропонуючи механістичне розуміння та підтримуючи прогнозу оцінку нових варіантів BoNT.

Diagnosing botulism remains a formidable clinical and analytical challenge, as it necessitates the simultaneous detection of the highly specific proteolytic activity of botulinum neurotoxin (BoNT) and the empirical assessment of its capacity to block synaptic transmission [1,2]. Although the mouse bioassay has historically served as the definitive “gold standard”, its clinical and translational relevance is progressively diminishing. This decline is driven by its prolonged turnaround time, inherent limitations in inter-laboratory reproducibility, and increasingly stringent ethical constraints regarding animal testing [1,2,3].

Modern analytical technologies enable the deployment of molecularly specific *in vitro* platforms capable of reproducing the key mechanisms of BoNT action, achieving diagnostic accuracy that rivals or exceeds that of traditional *in vivo* models [4,5]. The relevance of this study is driven by the need for a rapid, sensitive, and ethically acceptable platform for detecting active BoNT in various sample types. The combination of proteolytic, cell-functional, and molecular-genetic approaches enables not only toxin identification but also the elucidation of its underlying mechanisms of action.

The proposed paradigm encompasses three levels: the molecular level evaluated via SNARE-specific proteolysis combined with mass spectrometry to generate a proteolytic activity fingerprint (PAF); the cellular level assessed through the functional dynamics of human neuronal networks, yielding a functional potency vector (FPV); and the system-analytical level achieved through the integration of receptor binding kinetics, single-cell multi-omics (forming a systems response vector, SRV), and predictive machine-learning algorithms.

A primary innovation of this study is the development of a comprehensive integrative system that models BoNT toxicity *in vitro* while simultaneously addressing fundamental inquiries in toxicogenomics and neurobiology: identification of functional toxin subtypes, the delineation of substrate-specificity determinants, the characterization of cellular defense programs via scRNA-seq and scATAC-seq, and the predictive modeling of mutational impacts. This approach establishes a foundation for highly accurate diagnostics of active BoNT without the use of animals, effectively transforming routine detection into a robust tool for mechanistic analysis and the predictive characterization of emergent isolates.

Aim

To evaluate current methodologies for the diagnosis and functional analysis of botulinum neurotoxin and, synthesizing these findings, to propose a conceptual algorithmic model for comprehensive neurotoxin detection independent of *in vivo* methods.

Materials and methods

A systematic literature review was conducted utilizing the Scopus, PubMed, and Web of Science databases. The search was performed using combinations of key terms (“botulinum neurotoxin”, “diagnosis”, “proteolytic activity”, “functional assay”, “*in vitro*”, “neuronal networks”, “multi-omics”, “machine learning”), allowing coverage of molecular, cellular, and systems-level approaches to BoNT analysis. Inclusion criteria comprised original research articles and reviews describing functional or molecular methods for BoNT detection, *in vitro* and *in vivo* models, proteolytic, cellular, and multi-omics approaches, and the use of machine-learning algorithms.

The review included original research articles and comprehensive reviews published between 2000 and 2025 that described functional or molecular methods for BoNT detection, *in vitro* and *in vivo* comparative models, proteolytic and cellular assays, multi-omics applications, or the integration of machine-learning algorithms. Exclusion criteria encompassed studies lacking primary data, technical reports without rigorous validation, non-peer-reviewed preprints, and non-English publications.

Study selection proceeded in two phases: an initial screening of titles and abstracts, followed by an in-depth full-text evaluation. Extracted data were systematically categorized into three hierarchical domains (molecular, cellular, and systems-analytical) facilitating the integration of findings regarding proteolytic kinetics, neuronal network functional shifts, and multi-omics profiling. The selection and data extraction processes were performed independently by two reviewers; any discrepancies were resolved via consensus or consultation with a third independent expert. The structured data subsequently served as the foundation for identifying diagnostic trends and conceptualizing the proposed analytical framework.

Results

Current *in vitro* and *in vivo* models for BoNT analysis. Contemporary BoNT diagnostics rely on an evolving matrix of complementary methodologies that are systematically replacing the traditional mouse bioassay [6,7]. The most informative *in vitro* approaches are synthetic SNARE peptides coupled with mass spectrometry and cellular reporter models that reproduce the natural action of BoNT and provide high specificity without ethical constraints [8,9,10,11,12]. Concurrently, immunochemical methods serve as rapid screening tools, while PCR and advanced sequencing technologies are essential for precise *bot* gene typing [13,14,15,16,17]. Despite the development of alternatives, the mouse bioassay retains reference status due to its ability to confirm the full spectrum of toxic action, stable

sensitivity, and regulatory consolidation [5,7]. Molecular methods are auxiliary, as they do not determine toxin activity [18,19,20]. Based on the obtained data during the analysis of modern *in vitro* models for botulotoxin diagnostics, we have revealed a possible pattern that collectively may form a multilevel, accurate, and reproducible diagnostic system capable of establishing the basis for updated standards in botulism testing.

The conceptual ULTIMA-BoNT platform in modern botulotoxin diagnostics. In the rapidly advancing field of botulotoxin diagnostics, the search for methodologies capable of combining high sensitivity, rapid result acquisition, and multilevel analytics is becoming particularly relevant. Unfortunately, the available alternatives remain analytically fragmented, capturing isolated facets of BoNT biology, such as isolated proteolytic cleavage or singular cellular responses, rather than providing a comprehensive functional profile [17–22]. This highlights the critical need for a unified diagnostic platform that would ensure the integration of heterogeneous phenotypic data and allow the formation of a holistic diagnostic-scientific algorithm.

In this context, the concept of the Unified Layered Toxicity Investigation with Multi-phenotype Analytics of Botulinum Neurotoxin (ULTIMA-BoNT) (Fig. 1), or “Ultima”, is proposed, representing a multilevel architecture for multiphenotype analysis of botulotoxin. This conceptual platform is designed as a stepwise layering: Stage 0 – Sample reception and unified preparation; Stage 1 – Quantitative multi-substrate proteolysis profiling; Stage 2 – Replicative functional assay; Stage 3 – Single-cell multi-omics response; Stage 4 – Receptor binding and intracellular trafficking; Stage 5 – Genetic analysis; Stage 6 – Integrative Bayesian and machine learning (ML) analytics. Through this hierarchical architecture, ULTIMA-BoNT transcends conventional applied testing, providing a new conceptual framework from registering proteolytic activity to identifying systemic cellular response programs. It yields both highly accurate diagnostic determinations and profound insights into the evolutionary and neurobiological properties of the toxin.

Stage 0 – sample receipt and preparation (unified control). The starting point of the algorithm is a rigorously standardized procedure for receiving and initial preparation of biological or food material, aimed at maximizing analytical integrity and controlling reproducibility between independent laboratory cycles. For liquid samples, the recommended volume is at least 1–5 mL, whereas for food or microbial matrices it is 1–5 g, which allows maintaining sufficient mass/volume for multiparametric studies while minimizing the loss of informational content, which in turn was based on the established protocols adapted from S. R. Kalb et al. [23]. The subsequent stage involves preliminary purification of the sample to remove macromolecular debris and bacterial contaminants that may cause artifacts during proteolytic and functional testing. Membrane filtration of 0.22 µm is applied, which reduces bacterial contamination and ensures a controlled composition of low-molecular-weight components (adapted from S. Pellett et al. [24]). The resulting filtrate is aliquoted for parallel processing across the Endopep-MS, carbon-based photo-absorber (CBPA) microelectrode array (MEA), and multi-omics modules to minimize cross-contamination, consistent with workflows

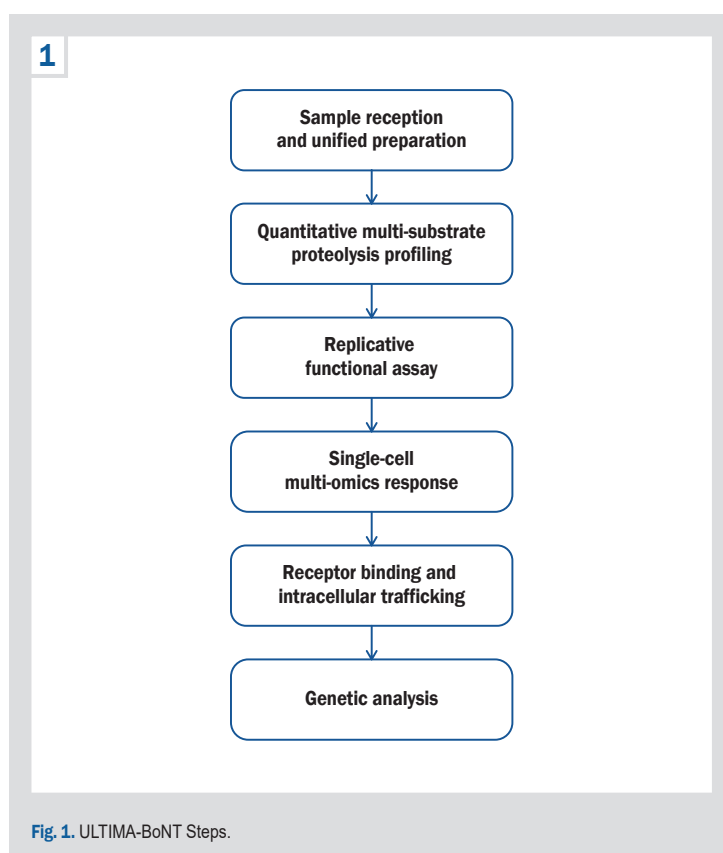


Fig. 1. ULTIMA-BoNT Steps.

described by O. Rosen et al. [25]. A dual internal standard system is implemented at this stage: an isotope-labeled BoNT fragment for mass-spectrometric calibration and a phospholipid nanoparticle control to monitor matrix interference in downstream cellular assays.

Stage 1 – quantitative multi-substrate proteolysis profile (deep endopep-MS). Accurate diagnostics demand not only the detection of BoNT but also the precise elucidation of its serotype and functional state. Single-substrate assays are insufficient because they do not reflect the diversity of SNARE motifs. An expanded library of 50–200 peptide substrates encompassing essential SNARE sequences and other BoNT-sensitive fragments provides high sensitivity required to detect minor inter-serotype variations [26,27,28]. Prepared samples are incubated with a panel of isotope-labeled peptides, followed by time-resolved LC-MS/MS analysis at standardized intervals (0, 15, 60, 240 minutes). The calculated reaction kinetics and catalytic efficiencies of each substrate yield a multidimensional PAF – a multidimensional profile of proteolysis dynamics. This PAF vastly enhances diagnostic resolution, allowing for definitive serotype differentiation based on distinct substrate specificities [2,26,27,28]. This approach also enables the detection of allosteric changes, co-factor effects, and even multi-toxin exposures. Finally, Deep Endopep-MS transforms the analysis into a high-precision tool defining the toxin’s immediate functional state.

Stage 2 – replicative functional verification in iPSC neurons using MEA, Ca²⁺ imaging, and SNARE-reporter system. The biological relevance of the detected proteolytic activity is subsequently validated using living neuronal networks. Utilizing human induced pluripotent stem cell (iPSC)-derived

motor neurons and neuromuscular co-cultures ensures physiological relevance and high assay reproducibility, building upon models established by J. D. Lamotte et al., C. Y. Lin et al., and O. F. Vila et al. [29,30,31]. Functional activity is quantified via multimodal endpoints: Microelectrode Array (MEA) analytics record critical electrophysiological disruptions (altered network synchronization and firing amplitude) directly resulting from SNARE blockade [8–31]. Concurrently, live Ca^{2+} imaging monitors the kinetics of calcium signaling, a direct correlate of neuronal excitability [32].

Enzymatic activity is tracked in real-time utilizing a targeted SNARE-reporter system, wherein specific fluorescence attenuation indicates active intracellular cleavage [8–23]. Short time-lapse series additionally capture morphological changes in neurites, loss of synaptic contacts, and early degenerative features. All indicators are integrated into the FPV – a multidimensional description of electrophysiological, calcium, biosensor, and morphological characteristics in temporal dynamics (0, 2, 6, 24, 48 h) [33,34,35]. The FPV robustly confirms the presence of functional toxin and discriminates between serotypes exhibiting homologous proteolytic profiles but divergent neuronal network impacts.

Stage 3 – single-cell multi-omics response (scRNA-seq + scATAC + metabolomics). The third stage of ULTIMA-BoNT moves from population-level assessments to the analysis of cellular heterogeneity. Single-cell multi-omics allows simultaneous profiling of the transcriptome, epigenome, and metabolome, revealing the full spectrum of cellular reactions [36]. Evaluations are anchored at 6 hours (capturing the early Integrated Stress Response (ISR) and Unfolded Protein Response (UPR)) and 24 hours (capturing consolidated epigenetic remodeling and allowing for the delineation of resistant versus apoptotic cellular trajectories) [26–36]. The analytics combines three platforms: scRNA-seq (subpopulations, differential expression, trajectories), scATAC-seq (open chromatin, epigenetic regulators), and targeted metabolomics (energetics, neurotransmitters, redox profile) [33,34,35,36,37,38]. Integration via MOFA+ and Seurat WNN forms the SRV, used to perform pathway enrichment of key pathways – stress-related, synaptic, endocytosis, autophagy, and apoptosis [33,34,35,36,37,38]. The system captures serotype-specific programs: BoNT/A activates compensatory vesicular pathways and alternative SNARE isoforms; BoNT/E induces rapid polycomb repression of synaptic genes; BoNT/C forms a UPR+ERAD signature [39,40,41]. Trajectories, in turn, should show that resistant neurons have high Rab11/35 and NAD^+ /NADH, while sensitive ones exhibit an early glycolytic shift [26–41]. Correlating the early SRV with the FPV allows for the precise predictive modeling of ultimate cellular fate at 24–48 h based on the early profile (6 h) and the identification of pivotal neuroprotective regulators (ATF4, CREB, MEF2) [26–41].

Stage 4 – receptor-binding and intracellular dynamics. The fourth stage of the ULTIMA-BoNT platform is aimed at an in-depth quantitative investigation of the physicochemical mechanisms of botulinum toxin interaction with cellular receptors and the subsequent processes of intracellular transport. The main goal is to determine whether differences in toxic activity among various serotypes or isolates are driven by features of binding, complex stability, or efficiency of endocytosis and translocation.

Receptor-level kinetics are mapped using Surface Plasmon Resonance (SPR) and Biolayer Interferometry (BLI), which measure real-time interaction of the toxin with SV2A/B/C, synaptotagmin I/II receptors and cofactors (GT1b, GD1a, phospholipids) [41,42,43,44,45]. For each “toxin-receptor” pair, KD, kon and koff are determined, forming a Receptor Binding Signature (RBS) that reflects affinity and binding kinetics and allows capturing serotype-specific differences and the influence of mutations or environmental conditions. Additionally, cooperative binding (SV2 + GT1b) is assessed, which characterizes the synergy between protein and glycolipid receptors. After affinity determination, analysis of toxin endocytosis and translocation in live neurons is conducted using dual labeling (BoNT-AF488/pHrodo) and confocal / TIRF microscopy. Next, the rate of endocytosis, endosomal half-life, translocation efficiency, and the balance of endosomal/cytosolic fractions must be measured; pH-sensitive FRET sensors determine the moment of translocation. These parameters form the Intracellular Trafficking Vector (ITV) [41,42,43,44,45].

Integration of RBS and ITV produces the Receptor–Trafficking Profile (RTP), which combines receptor binding and intracellular transport, allowing one to distinguish affinity differences from defects in toxin delivery. RTP identifies mechanistic causes of toxicity variations and forms the basis for developing binding inhibitors or modulators of endosomal dynamics as potential antidotes.

Stage 5 – genetic support and structural analytics. The fifth level of the ULTIMA-BoNT platform provides systematic mapping of the genetic and structural-functional variability of botulinum toxin, creating an analytical bridge between nucleotide sequence, conformational dynamics, and phenotypic manifestations of toxicity. Its task is to move from descriptive genomics to mechanistic interpretation, determining how microgenetic variations in the bont cluster translate into changes in substrate specificity, stability of the SNARE–toxin complex, and functional potency at the cellular level [46,47,48]. At the first substage, hybrid NGS sequencing (Illumina + Nanopore / PacBio) is used for complete reconstruction of the bont locus, including flanking regions and mobile elements. The data must undergo gene annotation (bont, ntnh, orfX, ha), GC-profile analysis, phylogenetic reconstruction, and identification of SNPs, indels, and recombination events that may affect active sites [46,47,48].

The comparative locus profiling module builds graph models of interactions between mobile elements and toxic genes, determining evolutionary trajectories and possible homologous exchange events. The second substage includes structural-dynamic analysis: homology modeling (AlphaFold2 / ColabFold), cryo-EM if needed, and molecular dynamics (100–500 ns) to refine conformations. Evaluate RMSF of the active site, flexibility of the SNARE-recognition loop, binding free energy of SNARE peptides, and allosteric shifts. These parameters form the Structural Impact Vector (SIV) [46,47,48]. Integration of genomic, structural, and functional data forms a genotype–phenotype map of the toxin, and ML models (PLS, XGBoost) will allow establishing the “genotype – activity” relationship and predicting toxicity of new isolates.

Stage 6 – integrative analytics: Bayesian inference + interpretable machine learning. The final level of ULTIMA-BoNT involves the synthesis of all generated descriptors,

PAF, FPV, SRV, RTP, and SIV, into a unified probabilistic space through hierarchical Bayesian modeling. Each level of toxic action is described by separate priors linked through a shared hyperprior structure that reflects the pathway from genetic variation to cellular response. Variational or MCMC inference enables computation of posterior (active BoNT) and identification of key parameter contributions (changes in k_{on}/k_{off} or reduction in MEA activity). In parallel, an interpretable ML module (XGBoost / ElasticNet) operates for serotype classification using SHAP decomposition to explain major features. The combination of these approaches forms the Composite Diagnostic Score (CDS) – a numerical metric with a confidence interval and an explanation of determinant factors. The final stage transforms multimodal data into a causally grounded diagnostic model capable not only of identifying active BoNT but also explaining which parameters led to the prediction.

The practical workflow with time windows provides stepwise execution of a comprehensive analytical cycle aimed at rapid and multimodal diagnostics of biological samples (Table 1). At stage T0 (0–1 h), sample reception, aliquoting, and addition of internal standards are performed, ensuring accuracy and reproducibility of subsequent analytical measurements. After primary material preparation, at T1 (0–6 h) Deep Endopep-MS analysis is performed, including incubation with corresponding enzymatic systems and subsequent mass spectrometric detection of specific peptide fragments. This stage is critical for rapid detection of toxic or biomarker components with high sensitivity. In parallel, during T2 (0–48 h), samples are incubated with differentiated iPSC neurons for subsequent electrophysiological (MEA) and imaging studies. Key observation time points at 6 and 24 hours enable assessment of both early functional alterations and delayed cellular responses. At stage T3 (6/24 h), cells are harvested for parallel scRNA-seq and scATAC-seq. This includes library preparation (1–2 days), followed by sequencing to achieve detailed transcriptomic and epigenomic characterization of cellular responses. Additionally, at T4 (1 day), receptor-binding assays are conducted to quantitatively evaluate interactions between candidate ligands and their corresponding cellular receptors, thereby complementing the molecular and cellular profiling of the system. The final stage, T5, comprises integrative analytics – the unification of multiomic, functional, and biochemical datasets into a unified interpretative model. This process continues over the next 24–48 hours after obtaining all experimental results.

Discussion

The synthesized evidence demonstrates that advanced *in vitro* technologies now possess the analytical precision and mechanistic resolution required to supersede the mouse bioassay. SNARE-targeted proteolytic profiling, particularly via Endopep-MS, affords exceptional serotype-specific quantification of catalytic activity, revealing molecular dynamics obscured in *in vivo* models. Research by K. Björnstad et al. highlights that Endopep-MS achieves limits of detection equivalent to or surpassing those of standard bioassays, while effectively distinguishing closely related BoNT mosaics in complex matrices [27].

Table 1. ULTIMA-BoNT analytical workflow: temporal framework

Stage	Timeframe	Procedure	Output
T0	0–1 h	Sample reception, aliquoting, internal standard addition	Quality-controlled aliquots
T1	0–6 h	Deep Endopep-MS: substrate incubation + LC-MS/MS analysis	PAF (Proteolytic Activity Fingerprint)
T2	0–48 h	iPSC neuron exposure; MEA + Ca ²⁺ imaging + SNARE-reporter (readouts at 6 h, 24 h)	FPV (Functional Potency Vector)
T3	6/24 h – 3–4 d	Cell harvest for scRNA-seq + scATAC-seq; library prep (1–2 d) + sequencing	SRV (Systems Response Vector)
T4	1 d	Receptor binding assays (SPR/BLI) + trafficking imaging	RTP (Receptor–Trafficking Profile)
T5	Final 1–2 d	Bayesian integration + interpretable ML (XGBoost, SHAP)	CDS (Composite Diagnostic Score)

Complementary human iPSC-derived neuronal systems validate functional toxicity with high fidelity, revealing electrophysiological suppression, calcium dysregulation, and reporter-confirmed SNARE cleavage that directly reflect BoNT's mechanistic action. Lin C. Y. et al. used complementary human iPSC-derived neuromuscular junction models to confirm BoNT functional toxicity with high fidelity, showing robust suppression of neuronal firing, calcium dysregulation in myotubes, and reporter-verified SNARE cleavage that mirror its canonical mechanism of action [30]. The authors note that these 2D hNMJ cultures recapitulate stepwise synapse maturation *in vitro* and add that the same platform can be used to model neuromuscular disease-associated vulnerability, including impaired AChR clustering and contraction deficits under pathological conditions [30].

Single-cell multi-omics adds an additional layer of diagnostic depth, capturing serotype-dependent stress signatures, chromatin remodeling, and metabolic shifts that define neuronal susceptibility. Stuart T. et al. developed the anchors method for integrating single-cell data, which corrects for technical differences across experiments and enables combining multiple omics technologies [36]. The approach accurately matches shared cellular states, builds integrated atlases, and transfers annotations between datasets, even in the absence of certain cell populations. This allowed detailed characterization of neuronal subtypes, chromatin and protein signatures, and integration of spatial data. Their work demonstrates that multi-omics integration improves cell type classification and enables detection of rare or novel populations [36]. Together with receptor-binding kinetics and intracellular trafficking dynamics, these data elucidate how serotype-specific differences in entry pathways and translocation efficiency contribute to overall toxicity.

When synthesized with receptor trafficking data, the ULTIMA-BoNT framework provides a mechanistically transparent and highly informative diagnostic continuum, proving that a multi-phenotypic *in vitro* architecture can establish a new, ethical, and highly precise standard for botulism diagnostics.

Conclusions

1. The integration of molecularly specific *in vitro* platforms with advanced analytical and computational technologies provides a rigorously validated alternative to the traditional mouse bioassay in the diagnosis of botulism.

2. The combination of SNARE-proteolysis profiling, cellular reporter models, and molecular-genetic verification provides high sensitivity, specificity, and a significant reduction in analytical turnaround time.

3. The obtained data demonstrate the feasibility of creating a multilevel, ethically acceptable, and standardized system for detecting active botulinum toxin of various serotypes in clinical, food, and environmental samples.

Limitations of current in vitro approaches. Although contemporary in vitro technologies provide a mechanistically grounded alternative to traditional toxin detection, several constraints must be acknowledged to ensure a rigorous evaluation of the translational potential of the ULTIMA-BoNT platform. The standardization of highly complex neuronal, proteolytic, and multi-omics systems remains inherently challenging due to their sensitivity to methodological variability, while the implementation of such platforms requires substantial financial, infrastructural, and technical resources. Additionally, inter-laboratory differences in cell-line characteristics, analytical settings, and data interpretation may produce variability in readouts, including occasional false-negative signals or reduced informativeness of specific analytical modules under certain experimental conditions. Despite these limitations, the integrative architecture of ULTIMA-BoNT, encompassing multi-substrate proteolysis, physiologically relevant neuronal functionality, and systems-level molecular profiling, provides far superior mechanistic resolution and diagnostic fidelity compared with the traditional mouse bioassay. Consequently, even with the noted challenges, the platform represents a fundamentally more advanced, ethically sustainable, and scientifically robust framework that has the potential to redefine evidence-based standards in botulism diagnostics.

Prospects for further research. Future research will focus on advancing the capabilities of the ULTIMA-BoNT platform. Priority objectives include diversifying the SNARE peptide panel for Deep Endopep-MS, which is essential for enhancing serotype discrimination and identifying emerging toxin variants. Furthermore, the standardization of iPSC-derived neuronal models remains a critical endeavor to ensure the reproducibility of functional assays. Emerging avenues include integrating novel sensing technologies for the real-time monitoring of neurotransmission blockade. Moreover, high-resolution single-cell multi-omics will facilitate the elucidation of temporal cellular responses to BoNT and the identification of toxin resistance mechanisms. The application of machine-learning algorithms holds significant potential for predicting toxin variant properties and refining diagnostic precision. Ultimately, the standardization of methodologies and the development of standardized diagnostic kits are necessary to support the transition of ULTIMA-BoNT into routine laboratory practice.

Funding

The study was conducted without financial support.

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

Надійшла до редакції / Received: 24.11.2025
Після доопрацювання / Revised: 03.02.2026
Прийнято до друку / Accepted: 11.02.2026

Information about the authors:

Bondarenko Ya. D., Student, Third Faculty of Medicine, Kharkiv National Medical University, Ukraine; Medical Faculty, Friedrich-Alexander University of Erlangen-Nuremberg, Germany.
ORCID ID: 0009-0003-4984-5813

Kochnieva O. V., PhD, Associate Professor of the Department of Microbiology, Virology and Immunology named after D. P. Grynyov, Kharkiv National Medical University, Ukraine.
ORCID ID: 0000-0002-1039-9313

Відомості про авторів:

Бондаренко Я. Д., студент третього медичного факультету, Харківський національний медичний університет, Україна; Медичний факультет, Університет Фрідріха-Александра в Ерлангені-Нюрнберзі, Німеччина.

Кочнева О. В., канд. мед. наук, доцент каф. мікробіології, вірусології та імунології ім. проф. Д. П. Гриньова, Харківський національний медичний університет, Україна.



Yaroslav Bondarenko (Ярослав Бондаренко)
bondarenkoyaroslav2017@gmail.com

References

1. Drigo I, Tonon E, Pascoletti S, Anniballi F, Kalb SR, Bano L. Detection of active BoNT/C and D by EndoPep-MS using MALDI Biotyper instrument and comparison with the mouse test bioassay. *Toxins (Basel)*. 2020;13(1):10. doi: 10.3390/toxins13010010
2. Tevell Åberg A, Karlsson I, Hedeland M. Modification and validation of the Endopep-mass spectrometry method for botulinum neurotoxin detection in liver samples with application to samples collected during animal botulism outbreaks. *Anal Bioanal Chem*. 2021;413(2):345-54. doi: 10.1007/s00216-020-03001-z
3. Pellett S, Tepp WH, Johnson EA. Critical analysis of neuronal cell and the mouse bioassay for detection of botulinum neurotoxins. *Toxins*. 2019;11(12):713. doi: 10.3390/toxins11120713
4. Gray B, Cadd V, Elliott M, Beard M. The in vitro detection of botulinum neurotoxin-cleaved endogenous VAMP is epitope-dependent. *Toxicol In Vitro*. 2018;48:255-61. doi: 10.1016/j.tiv.2018.01.016
5. Pellett S. Progress in cell-based assays for botulinum neurotoxin detection. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2013;364:257-85. doi: 10.1007/978-3-642-33570-9_12
6. Steinberg M, Wilk LV, Stern D, Weisemann J, Messelhäußer U, Wittner M, et al. Validation of an Endopep-suspension immunoassay for the diagnostics of human botulism. *ALTEX*. 2025;42(4):636-56. doi: 10.14573/altex.2412181
7. Hoyt KM, Barr JR, Hopkins AO, Dykes JK, Lúquez C, Kalb SR. Validation of a clinical assay for botulinum neurotoxins through mass spectrometric detection. *J Clin Microbiol*. 2024;62(6):e0162923. doi: 10.1128/jcm.01629-23
8. Wang D, Baudys J, Ye Y, Rees JC, Barr JR, Pirkle JL, et al. Improved detection of botulinum neurotoxin serotype A by Endopep-MS through peptide substrate modification. *Anal Biochem*. 2013;432(2):115-23. doi: 10.1016/j.ab.2012.09.021
9. Barr JR, Moura H, Boyer AE, Woolfitt AR, Kalb SR, Pavlopoulos A, et al. Botulinum neurotoxin detection and differentiation by mass spectrometry. *Emerg Infect Dis*. 2005;11(10):1578-83. doi: 10.3201/eid1110.041279
10. Chen S, Barbieri JT. Association of botulinum neurotoxin serotype A light chain with plasma membrane-bound SNAP-25. *J Biol Chem*. 2011;286(17):15067-72. doi: 10.1074/jbc.M111.224493
11. Chen S, Hall C, Barbieri JT. Substrate recognition of VAMP-2 by botulinum neurotoxin B and tetanus neurotoxin. *J Biol Chem*. 2008;283(30):21153-9. doi: 10.1074/jbc.M800611200
12. Hallis B, James BA, Shone CC. Development of novel assays for botulinum type A and B neurotoxins based on their endopeptidase activities. *J Clin Microbiol*. 1996;34(8):1934-8. doi: 10.1128/jcm.34.8.1934-1938.1996
13. Michalik M, Grzybowski J, Ligieja J, Reiss J. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for detection and differentiation of Clostridium botulinum toxins type A and B. *J Immunol Methods*. 1986;93(2):225-30. doi: 10.1016/0022-1759(86)90193-6
14. Simon S, Fiebig U, Liu Y, Tierney R, Dano J, Worbs S, et al. Recommended immunological strategies to screen for botulinum neurotoxin-containing samples. *Toxins (Basel)*. 2015;7(12):5011-34. doi: 10.3390/toxins7124860
15. Chiao DJ, Shyu RH, Hu CS, Chiang HY, Tang SS. Colloidal gold-based immunochromatographic assay for detection of botulinum neurotoxin type B. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2004;809(1):37-41. doi: 10.1016/j.jchromb.2004.05.033

16. De Medici D, Anniballi F, Wyatt GM, Lindström M, Messelhäuser U, Aldus CF, et al. Multiplex PCR for detection of botulinum neurotoxin-producing clostridia in clinical, food, and environmental samples. *Appl Environ Microbiol*. 2009;75(20):6457-61. doi: [10.1128/AEM.00805-09](https://doi.org/10.1128/AEM.00805-09)
17. Hill BJ, Skerry JC, Smith TJ, Arnon SS, Douek DC. Universal and specific quantitative detection of botulinum neurotoxin genes. *BMC Microbiol*. 2010;10:267. doi: [10.1186/1471-2180-10-267](https://doi.org/10.1186/1471-2180-10-267)
18. Lövenklev M, Holst E, Borch E, Rådström P. Relative neurotoxin gene expression in *Clostridium botulinum* type B determined using quantitative reverse transcription-PCR. *Appl Environ Microbiol*. 2004;70(5):2919-27. doi: [10.1128/AEM.70.5.2919-2927.2004](https://doi.org/10.1128/AEM.70.5.2919-2927.2004)
19. Franciosa G, Hatheway CL, Aureli P. Detection of a deletion in the type B neurotoxin gene of *Clostridium botulinum* A(B) strains by a two-step PCR. *Lett Appl Microbiol*. 1998;26(6):442-6. doi: [10.1046/j.1472-765x.1998.00367.x](https://doi.org/10.1046/j.1472-765x.1998.00367.x)
20. Lindström M, Korkeala H. Laboratory diagnostics of botulism. *Clin Microbiol Rev*. 2006;19(2):298-314. doi: [10.1128/CMR.19.2.298-314.2006](https://doi.org/10.1128/CMR.19.2.298-314.2006)
21. Rasooly R, Do PM. Development of an in vitro activity assay as an alternative to the mouse bioassay for *Clostridium botulinum* neurotoxin type A. *Appl Environ Microbiol*. 2008;74(14):4309-13. doi: [10.1128/AEM.00617-08](https://doi.org/10.1128/AEM.00617-08)
22. Zechmeister TC, Farnleitner AH, Rocke TE, Pittner F, Rosengarten R, Mach RL, et al. PCR und ELISA – Alternativen zum Maustest für die Analyse des Botulismus-Neurotoxin-C1-Giftbildungspotentials in Umweltproben? *ALTEX*. 2002;19 Suppl 1:49-54.
23. Kalb SR, Krilich JC, Dykes JK, Lúquez C, Maslanka SE, Barr JR. Detection of botulinum toxins A, B, E, and F in foods by Endopep-MS. *J Agric Food Chem*. 2015;63(4):1133-41. doi: [10.1021/jf505482b](https://doi.org/10.1021/jf505482b)
24. Pellett S, Tepp WH, Bradshaw M, Kalb SR, Dykes JK, Lin G, et al. Purification and characterization of botulinum neurotoxin FA from a genetically modified *Clostridium botulinum* strain. *mSphere*. 2016;1(1):e00100-15. doi: [10.1128/mSphere.00100-15](https://doi.org/10.1128/mSphere.00100-15)
25. Rosen O, Feldberg L, Yamin TS, Dor E, Barnea A, Weissberg A, et al. Development of a multiplex Endopep-MS assay for simultaneous detection of botulinum toxins A, B and E. *Sci Rep*. 2017;7(1):14859. doi: [10.1038/s41598-017-14911-x](https://doi.org/10.1038/s41598-017-14911-x)
26. Poras H, Ouimet T, Orng SV, Fournié-Zaluski MC, Popoff MR, Roques BP. Detection and quantification of botulinum neurotoxin type A by a novel rapid in vitro fluorimetric assay. *Appl Environ Microbiol*. 2009;75(13):4382-90. doi: [10.1128/AEM.00091-09](https://doi.org/10.1128/AEM.00091-09)
27. Björnstad K, Tevell Åberg A, Kalb SR, Wang D, Barr JR, Bondesson U, et al. Validation of the Endopep-MS method for qualitative detection of active botulinum neurotoxins in human and chicken serum. *Anal Bioanal Chem*. 2014;406(28):7149-61. doi: [10.1007/s00216-014-8170-4](https://doi.org/10.1007/s00216-014-8170-4)
28. Wang D, Krilich J, Baudys J, Barr JR, Kalb SR. Optimization of peptide substrates for botulinum neurotoxin E improves detection sensitivity in the Endopep-MS assay. *Anal Biochem*. 2015;468:15-21. doi: [10.1016/j.ab.2014.08.026](https://doi.org/10.1016/j.ab.2014.08.026)
29. Lamotte JD, Roqueviere S, Gautier H, Raban E, Bouré C, Fonfria E, et al. hiPSC-derived neurons provide a robust and physiologically relevant in vitro platform to test botulinum neurotoxins. *Front Pharmacol*. 2021;11:617867. doi: [10.3389/fphar.2020.617867](https://doi.org/10.3389/fphar.2020.617867)
30. Lin CY, Yoshida M, Li LT, Ikenaka A, Oshima S, Nakagawa K, et al. iPSC-derived functional human neuromuscular junctions model the pathophysiology of neuromuscular diseases. *JCI Insight*. 2019;4(18):e124299. doi: [10.1172/jci.insight.124299](https://doi.org/10.1172/jci.insight.124299)
31. Vila OF, Qu Y, Vunjak-Novakovic G. In vitro models of neuromuscular junctions and their potential for novel drug discovery and development. *Expert Opin Drug Discov*. 2020;15(3):307-17. doi: [10.1080/17460441.2020.1700225](https://doi.org/10.1080/17460441.2020.1700225)
32. de Lamotte JD, Polentes J, Roussange F, Lesueur L, Feurgard P, Perrier A, et al. Optogenetically controlled human functional motor endplate for testing botulinum neurotoxins. *Stem Cell Res Ther*. 2021;12(1):599. doi: [10.1186/s13287-021-02665-3](https://doi.org/10.1186/s13287-021-02665-3)
33. von Berg L, Stern D, Weisemann J, Rummel A, Dörner MB, Dörner BG. Optimization of SNAP-25 and VAMP-2 cleavage by botulinum neurotoxin serotypes A–F employing Taguchi design-of-experiments. *Toxins (Basel)*. 2019;11(10):588. doi: [10.3390/toxins11100588](https://doi.org/10.3390/toxins11100588)
34. Cotter L, Yu F, Roqueviere S, Duchesne de Lamotte J, Krupp J, Dong M, Nicoleau C. Split luciferase-based assay to detect botulinum neurotoxins using hiPSC-derived motor neurons. *Commun Biol*. 2023;6(1):122. doi: [10.1038/s42003-023-04495-w](https://doi.org/10.1038/s42003-023-04495-w)
35. Dong M, Tepp WH, Johnson EA, Chapman ER. Using fluorescent sensors to detect botulinum neurotoxin activity in vitro and in living cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(41):14701-6. doi: [10.1073/pnas.0404107101](https://doi.org/10.1073/pnas.0404107101)
36. Stuart T, Butler A, Hoffman P, Hafemeister C, Papalexi E, Mauck WM 3rd, et al. Comprehensive Integration of Single-Cell Data. *Cell*. 2019;177(7):1888-902.e21. doi: [10.1016/j.cell.2019.05.031](https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.05.031)
37. Mueller K, Saha K. Single Cell Technologies to Dissect Heterogeneous Immune Cell Therapy Products. *Curr Opin Biomed Eng*. 2021;20:100343. doi: [10.1016/j.cobme.2021.100343](https://doi.org/10.1016/j.cobme.2021.100343)
38. Wu X, Yang X, Dai Y, Zhao Z, Zhu J, Guo H, Yang R. Single-cell sequencing to multi-omics: technologies and applications. *Biomark Res*. 2024;12(1):110. doi: [10.1186/s40364-024-00643-4](https://doi.org/10.1186/s40364-024-00643-4)
39. Hetz C, Saxena S. ER stress and the unfolded protein response in neurodegeneration. *Nat Rev Neurol*. 2017;13(8):477-91. doi: [10.1038/nrneuro.2017.99](https://doi.org/10.1038/nrneuro.2017.99)
40. Berliocchi L, Fava E, Leist M, Horvat V, Dinsdale D, Read D, Nicotera P. Botulinum neurotoxin C initiates two different programs for neurite degeneration and neuronal apoptosis. *J Cell Biol*. 2005;168(4):607-18. doi: [10.1083/jcb.200406126](https://doi.org/10.1083/jcb.200406126)
41. Otte AP, Kwaks TH. Gene repression by Polycomb group protein complexes: a distinct complex for every occasion? *Curr Opin Genet Dev*. 2003;13(5):448-54. doi: [10.1016/s0959-437x\(03\)00108-4](https://doi.org/10.1016/s0959-437x(03)00108-4)
42. Flores A, Ramirez-Franco J, Desplantes R, Debreux K, Ferracci G, Wernert F, et al. Gangliosides interact with synaptotagmin to form the high-affinity receptor complex for botulinum neurotoxin B. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019;116(36):18098-108. doi: [10.1073/pnas.1908051116](https://doi.org/10.1073/pnas.1908051116)
43. Yowler BC, Schengrund CL. Botulinum neurotoxin A changes conformation upon binding to ganglioside GT1b. *Biochemistry*. 2004;43(30):9725-31. doi: [10.1021/bi0494673](https://doi.org/10.1021/bi0494673)
44. Weisemann J, Stern D, Mahrhold S, Dörner BG, Rummel A. Botulinum Neurotoxin Serotype A Recognizes Its Protein Receptor SV2 by a Different Mechanism than Botulinum Neurotoxin B Synaptotagmin. *Toxins (Basel)*. 2016;8(5):154. doi: [10.3390/toxins8050154](https://doi.org/10.3390/toxins8050154)
45. Dong M, Yeh F, Tepp WH, Dean C, Johnson EA, Janz R, et al. SV2 is the protein receptor for botulinum neurotoxin A. *Science*. 2006;312(5773):592-6. doi: [10.1126/science.1123654](https://doi.org/10.1126/science.1123654)
46. Lúquez C, Raphael BH, Maslanka SE. Neurotoxin gene clusters in *Clostridium botulinum* type Ab strains. *Appl Environ Microbiol*. 2009;75(19):6094-101. doi: [10.1128/AEM.01009-09](https://doi.org/10.1128/AEM.01009-09)
47. Dineen SS, Bradshaw M, Johnson EA. Neurotoxin gene clusters in *Clostridium botulinum* type A strains: sequence comparison and evolutionary implications. *Curr Microbiol*. 2003;46(5):345-52. doi: [10.1007/s00284-002-3851-1](https://doi.org/10.1007/s00284-002-3851-1)
48. Carter AT, Austin JW, Weedmark KA, Peck MW. Evolution of Chromosomal *Clostridium botulinum* Type E Neurotoxin Gene Clusters: Evidence Provided by Their Rare Plasmid-Borne Counterparts. *Genome Biol Evol*. 2016;8(3):540-55. doi: [10.1093/gbe/evw017](https://doi.org/10.1093/gbe/evw017)

Преєклампсія як гемостатичне порушення у вагітних: епідеміологічні аспекти, патогенетичні механізми коагуляційних змін (огляд літератури)

Р. Ф. Єрьоменко¹^{A,E,F}, О. М. Литвинова²^{C,D,F}, Г. Л. Литвиненко³^{B,C}, Н. В. Заєць⁴^{A,B}

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, 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:

преєклампсія, гемостаз, лабораторні маркери, коагуляція.

Запорізький медичний журнал. 2026. Т. 28, № 3(156). С. 274-281

Огляд присвячено проблемам лабораторної діагностики преєклампсії як одного з найактуальніших, найскладніших і найнебезпечніших ускладнень вагітності, що характеризується різноманітними ураженнями організму матері внаслідок специфічних судинних і гемостазіологічних змін.

Мета роботи – вивчення й аналіз даних сучасної наукової літератури, що присвячена питанням коагуляційних змін при преєклампсії та доступна в електронних наукометричних базах даних, зокрема в PubMed, Web of Science, Scopus та Google Scholar.

Матеріали і методи. Здійснили пошук наукових публікацій за такими запитами, як «preeclampsia hemostasis abnormalities», «preeclampsia coagulation disorders pathogenesis», «coagulation changes in pregnancy preeclampsia mechanisms», «preeclampsia epidemiology global prevalence», «endothelial dysfunction and coagulation in preeclampsia» у наукометричних базах даних PubMed, Web of Science, Scopus, а також пошук у базі даних Google Scholar за запитами: «преєклампсія гемостаз коагуляційні порушення», «патогенез коагуляційних змін при преєклампсії», «гемостаз під час вагітності преєклампсія». За результатами пошуку оригінальних статей у наукометричних базах здійснили ретроспективний аналіз відомостей наукової літератури, що вийшли друком за останні 7 років. Після огляду анотацій статей та ознайомлення з повнотекстовими версіями обрали 60 публікацій. Визначили динаміку сучасних публікацій щодо ключових параметрів гемостазу при преєклампсії англійською та українською мовами із застосуванням таких пошукових фільтрів, як systematic review і систематичний огляд.

Результати. Встановлено щорічне збільшення кількості публікацій за наведеними пошуковими запитами у доступних наукових базах даних. Порушення гемостазу є центральною ланкою у розвитку преєклампсії, тому аналіз основних параметрів (тромбоцити, фібриноген, протромбіновий час тощо) дає змогу зрозуміти механізми гіперкоагуляції, оцінити ступінь ендотеліального ураження, виявити взаємозв'язок між плацентарною гіперперфузією, мікротромбозами та системними змінами гемостазу. Визначено діагностичні критерії преєклампсії за ключовими міжнародними й українськими настановами. У результаті аналізу визначено низку проблемних питань, що виникають під час дослідження маркерів фібринолізу й активації коагуляції та потребують детальнішого дослідження.

Висновки. Вивчення ключових параметрів гемостазу при преєклампсії дає змогу зрозуміти механізми патогенезу преєклампсії та оцінити ризик материнських і перинатальних ускладнень, сприяє ранній діагностиці та стратифікації ризику.

Keywords:

preeclampsia, hemostasis, laboratory markers, coagulation.

Zaporozhye Medical Journal. 2026;28(3):274-281

Preeclampsia as a hemostatic disorder in pregnant women: epidemiological aspects, pathogenetic mechanisms of coagulation changes

R. F. Yeromenko, O. M. Lytvynova, H. L. Lytvynenko, N. V. Zaiets

The review focuses on the laboratory and pathogenetic aspects of preeclampsia, one of the most clinically significant and life-threatening obstetric complications, characterized by multiorgan maternal dysfunction resulting from specific vascular and hemostatic changes.

The aim of the study was to review and critically analyze peer-reviewed publications on coagulation changes in preeclampsia in electronic scientometric databases, including PubMed, Web of Science, Scopus, and Google Scholar.

Materials and methods. A search was conducted for scientific publications using the following queries: “preeclampsia hemostasis abnormalities”, “preeclampsia coagulation disorders pathogenesis”, “coagulation changes in pregnancy”, “preeclampsia mechanisms”, “preeclampsia epidemiology global prevalence”, “endothelial dysfunction and coagulation in preeclampsia”. A retrospective analysis of scientific literature from the past 7 years was conducted using searches in major scientometric databases. Following abstract screening and full-text review, 60 relevant publications were selected. Publication trends on key hemostasis parameters in preeclampsia were tracked in both English and Ukrainian literature, applying “systematic review” filters.

Results. The study revealed a consistent year-on-year increase in publications addressing these search terms across major scientific databases. Disorders of hemostasis play a pivotal role in preeclampsia pathogenesis; thus, evaluating key parameters (platelet count, fibrinogen levels, prothrombin time) enables elucidation of hypercoagulability mechanisms, quantification of endothelial injury, and identification of links between placental hypoperfusion, microthrombosis, and systemic hemostatic alterations. Diagnostic criteria for preeclampsia were established per leading international and Ukrainian guidelines. The analysis

highlighted several unresolved challenges in investigating fibrinolysis and coagulation activation markers that warrant further comprehensive research.

Conclusions. Analysis of key parameters of hemostasis in preeclampsia facilitates understanding of its pathogenetic mechanisms, contributes to early diagnosis and risk stratification, and enables assessment of the risk of maternal and perinatal complications.

Преєклампсія (ПЕ) є одним із найактуальніших, найскладніших і найнебезпечніших ускладнень вагітності, що характеризується різноманітними ураженнями організму матері внаслідок специфічних судинних і гемостазіологічних змін і суттєво впливає на материнську та перинатальну захворюваність і смертність у всьому світі [1,2,3,4]. За визначенням, це мультисистемний синдром, що виникає після 20 тижня вагітності (або раніше при трофобластичних захворюваннях) і характеризується появою гіпертензії (систолический артеріальний тиск ≥ 140 мм рт. ст. або діастолічний артеріальний тиск ≥ 90 мм рт. ст. принаймні двічі з інтервалом у 4 години) та протеїнурії ($\geq 0,3$ г білка в добовій сечі або співвідношення білок / креатинін $\geq 0,3$ мг/мг) [5,6]. В останніх дослідженнях визначення ПЕ розширили, включивши випадки без протеїнурії, але з ознаками ураження органів-мішеней, як-от тромбоцитопенію, порушенням функції нирок, печінки, набряком легень або церебральними / зоровими розладами [7,8].

У глобальному масштабі ПЕ уражає приблизно від 2 % до 8 % усіх вагітностей, а в групах високого ризику її поширеність може сягати 10–15 %. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ, 2025), щороку у світі реєструють майже 46 000 материнських смертей, пов'язаних із гіпертензивними розладами вагітності, включно з ПЕ, що становить значущу частку глобальної материнської смертності. Крім того, за даними наукової літератури, ПЕ призводить до приблизно 500 000 фетальних і неонатальних смертей щороку [9,10].

Мета роботи

Вивчення й аналіз даних сучасної наукової літератури, що присвячена питанням коагуляційних змін при преєклампсії та доступна в електронних наукометричних базах даних, зокрема в PubMed, Web of Science, Scopus та Google Scholar.

Матеріали та методи дослідження

Здійснили пошук наукових публікацій за такими запитами, як «preeclampsia hemostasis abnormalities», «preeclampsia coagulation disorders pathogenesis», «coagulation changes in pregnancy preeclampsia mechanisms», «preeclampsia epidemiology global prevalence», «endothelial dysfunction and coagulation in preeclampsia» у наукометричних базах даних PubMed, Web of Science, Scopus, а також пошук у базі даних Google Scholar за запитами: «преєклампсія гемостаз коагуляційні порушення», «патогенез коагуляційних змін при преєклампсії», «гемостаз під час вагітності преєклампсія».

За результатами пошуку оригінальних статей у наукометричних базах здійснили ретроспективний аналіз відомостей наукової літератури, що вийшли друком за останні 7 років. Після огляду анотацій статей

та ознайомлення з повнотекстовими версіями обрали 60 публікацій.

Матеріалами дослідження стали нормативно-правові акти, керівні документи, результати досліджень, клінічні настанови, а також публікації та інформаційно-довідкові матеріали, присвячені питанням коагуляційних змін при преєклампсії.

Визначили динаміку сучасних публікацій щодо ключових параметрів гемостазу при преєклампсії англійською та українською мовами із застосуванням таких пошукових фільтрів, як systematic review і систематичний огляд. У базі даних PubMed додатково використано фільтр за мовою публікації, де, крім праць англійською мовою, окремо аналізували публікації українською.

Оскільки стаття є оглядовою та не передбачала використання персональних даних і результатів обстеження пацієнтів, а також здійснення будь-яких втручань, то біоетичний висновок і письмову згоду не отримували.

Результати

В Україні, за офіційною статистикою, частота гестаційної гіпертензії, до складу якої входить преєклампсія, в останні роки сягає 7,5–9,0 % від усіх вагітностей. За даними Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України, за 2021 рік зафіксовано 11 075 випадків преєклампсії та еклампсії (39,32 на 1000 пологів) та 1573 випадки тяжких форм (5,58 на 1000 пологів) серед 21 004 пологів, ускладнених гіпертензивними розладами. За 2018–2023 роки показник преєклампсії та еклампсії підвищився на 22,9 % (з 38,7 на 1000 пологів у 2018 році до 50,2 у 2023 році). У таблиці 1 наведено дані щодо материнської та перинатальної смертності за 2024 рік [11,12,13].

Така статистика підтверджує необхідність здійснення подібних досліджень, результати яких дадуть підстави для розроблення нових діагностичних і терапевтичних підходів.

Етіологія та патогенез преєклампсії. Етіологія ПЕ залишається багатофакторною та остаточно не з'ясованою, і тому її вивчають як «хворобу теорій».

Основні діагностичні критерії ПЕ включають:

- гіпертензію – систолічний артеріальний тиск (АТ) ≥ 140 мм рт. ст. або діастолічний АТ ≥ 90 мм рт. ст., зафіксований принаймні двічі з інтервалом у 4 години після 20 тижня вагітності у жінки з раніше нормальним артеріальним тиском; тяжку гіпертензію діагностують, коли АТ $\geq 160/110$ мм рт. ст.;

- протеїнурію – $\geq 0,3$ г білка в добовій сечі або співвідношення білок / креатинін $\geq 0,3$ мг/мг, або позитивний тест з використанням тест-смужок (++) або більше), якщо інші кількісні методи недоступні.

Як ознаки ураження органів-мішеней визначають тромбоцитопенію, порушення функції печінки, порушення функції нирок, набряк легень, церебральні або зорові розлади [14,15,16].

Нині у світі відбувається перехід від обмеженої гіпертензійно-протеїнуричної дефініції преєклампсії до шир-

Таблиця 1. Материнська та перинатальна смертність, пов'язана з ПЕ, у світі та в Україні (дані за 2024 рік)

Показник	Світ	Україна	Джерело (2023–2024)
Материнська смертність (загальна)	≈223 / 100 000 випадків живонародження	17,4 / 100 000 випадків живонародження	WHO, 2024; МОЗ України, 2024
Частка смертей, зумовлених ПЕ / еклампсією	10–15 % від усіх материнських смертей	12–18 %	WHO, UNFPA, МОЗ України
Летальність, безпосередньо пов'язана з ПЕ / еклампсією	20–30 / 100 000 (у країнах із низьким доходом); <0,5 / 100 000 (розвинені країни)	≈2,3 / 100 000	WHO, Lancet Global Health, МОЗ
Частота ПЕ серед вагітностей	2–8 % (до 12 % у країнах із низьким доходом)	5–7 % (тяжкі форми 1,5–2,0 %)	Lancet, МОЗ України
Перинатальна смертність (загальна)	18,0 / 1000 народжень (глобально)	7,8 / 1000 народжень	WHO Global Health Observatory; МОЗ України
Частка перинатальних смертей, пов'язаних із ПЕ	5–10 % усіх перинатальних втрат	8–10 % усіх перинатальних втрат	WHO, МОЗ України
Передчасні пологи, пов'язані з ПЕ	до 20 % від усіх випадків передчасних пологів	майже 17 %	Lancet, Український журнал акушерства і гінекології, 2023
Мертвонародження, асоційовані з ПЕ	150 000–200 000 випадків на рік (≈10 % від загального числа)	орієнтовно 0,8–1,0 / 1000 пологів	WHO, 2024; МОЗ України, 2023
Неонатальна смертність (0–28 днів)	17 / 1000 народжених живими (глобально)	4,3 / 1000 народжених живими	WHO, UNICEF, МОЗ, 2024
Оцінка загального впливу преєклампсії	>70 000 материнських і >500 000 перинатальних смертей щороку	≈30–40 материнських і до 300 перинатальних втрат щороку	–

Таблиця 2. Порівняння діагностичних критеріїв ПЕ (ключові міжнародні та українські настанови [22,23,24])

Критерій	ACOG (2020)	NICE (2021)	ISSHP (2018)	МОЗ України (2022)
Визначення	Нова гіпертензія + протеїнурія АБО ознаки ураження органів-мішеней	Нова гіпертензія + протеїнурія АБО ознаки ураження органів-мішеней АБО плацентарна дисфункція	Нова гіпертензія + протеїнурія АБО ознаки ураження органів-мішеней АБО симптоми загрози плода	Нова гіпертензія + протеїнурія АБО ознаки ураження органів-мішеней
Гіпертензія	CAT ≥140 мм рт. ст. або ДАТ ≥90 мм рт. ст. (двічі з інтервалом 4 год після 20 тижня)	CAT ≥140 мм рт. ст. або ДАТ ≥90 мм рт. ст. (двічі з інтервалом 4 год після 20 тижня)	CAT ≥140 мм рт. ст. або ДАТ ≥90 мм рт. ст. (двічі з інтервалом 4 год після 20 тижня)	CAT ≥140 мм рт. ст. або ДАТ ≥90 мм рт. ст. (двічі з інтервалом 4 год після 20 тижня)
Тяжка гіпертензія	CAT ≥160 або ДАТ ≥110 мм рт. ст.	CAT ≥160 або ДАТ ≥110 мм рт. ст.	CAT ≥160 або ДАТ ≥110 мм рт. ст.	CAT ≥160 або ДАТ ≥110 мм рт. ст.
Протеїнурія	≥0,3 г/24 год; або білок / креатинін ≥0,3; або 2+ на тест-смужці	Білок / креатинін ≥30 мг/ммоль; або альбумін / креатинін ≥8 мг/ммоль; або 1 г/л (2+) на тест-смужці	≥0,3 г/24 год; або білок / креатинін ≥0,3; або 1+ на тест-смужці	≥0,3 г/24 год; або 0,3 г/л двічі через 6 год
Ознаки ураження органів-мішеней (без протеїнурії)	Тромбоцити <100 × 10 ⁹ /л; креатинін >1,1 мг/дл; трансамінази ≥2 × ВМН (верхня межа норми); набряк легень; головний біль, зорові порушення	Тромбоцити <150 × 10 ⁹ /л; креатинін ≥90 мкмоль/л; трансамінази >40 МО/л; еклампсія, зміна психологічного стану, сліпотата, судоми, сильний головний біль, ДВЗ-синдром, гемоліз	Тромбоцити <150 000/мкл; креатинін ≥90 мкмоль/л; аміотрансферази >40 МО/л; еклампсія, психічні порушення, інсульт, сильний головний біль	Тромбоцити <100 × 10 ⁹ /л; креатинін >90 мкмоль/л; трансамінази ≥2 × ВМН; набряк легень; головний біль, зорові порушення
Ключові відмінності, примітки	Едема не є критерієм	Включає плацентарну дисфункцію (затримка внутрішньоутробного розвитку плода, аномальний доплер)	Включає симптоми загрози плода (затримка внутрішньоутробного розвитку, порушення кровотоку пупкової артерії)	Помірна та тяжка ПЕ за рівнями АТ та органами порушеннями

шого визначення, яке включає поліорганну дисфункцію навіть без протеїнурії, що свідчить про суттєве зрушення парадигми. Це означає, що ПЕ є фундаментально системним ендотеліальним розладом, коли ураження органів може виникнути ще до значної протеїнурії. Таке розширене визначення дає змогу раніше діагностувати тяжкі форми ПЕ, що потенційно призводить до більш своєчасних втручань і покращення материнських і фетальних наслідків [17,18,19].

Обговорення

Згідно з сучасними науковими даними, ПЕ є наслідком складних взаємодій генетичних, імунологічних, екологічних і судинних факторів. ПЕ характеризується значними змінами в системі гемостазу, що виявляють за розвитком гіперкоагуляційного стану й активацією тромбоцитарної ланки. Ці порушення є прямим наслідком генералізованої ендотеліальної дисфункції та системної запальної відповіді. Ключові аспекти коагуляційних порушень включають активацію тромбоцитів і тромбоцитопенію, активацію плазматичного гемостазу, зниження активності

природних антикоагулянтів, порушення фібринолізу. Наслідками цих порушень є мікротромбози, органна дисфункція та синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові (ДВЗ-синдром) [6,20,21].

Для кращого розуміння особливостей діагностики ПЕ за ключовими міжнародними й українськими настановами укладено порівняльну таблицю критеріїв (табл. 2).

Ключові параметри гемостазу при преєклампсії: сучасні погляди на диференціацію фізіологічних і патологічних змін. Система гемостазу під час вагітності зазнає значних фізіологічних змін, що спрямовані на запобігання надмірній крововтраті під час пологів. Ці адаптаційні зміни включають підвищення рівня більшості прокоагулянтних факторів, зниження активності окремих природних антикоагулянтів та пригнічення фібринолізу, що створює так званий фізіологічний гіперкоагуляційний стан. У разі розвитку ПЕ ці процеси стають патологічно вираженими, призводячи до декомпенсованої гіперкоагуляції та підвищеного ризику тромботичних ускладнень. Розуміння диференціації між фізіологічними та патологічними змінами ключових параметрів гемостазу є критично важливим для ранньої

діагностики, моніторингу та ефективного лікування ПЕ [25,26,27].

Показники тромбозитарного гемостазу. Тромбоцити (PLT) є ключовими клітинними елементами крові, що відіграють центральну роль у первинному гемостазі (зупинці кровотечі) та підтриманні цілісності судинної стінки. Їхня функція полягає в утворенні тромбозитарної пробки в місці пошкодження судини, а також у забезпеченні поверхні для активації плазмових факторів згортання.

Зниження кількості тромбоцитів (тромбоцитопенія) – одна з найхарактерніших ознак ПЕ, особливо її тяжких форм. Тромбоцитопенія ($<150 \times 10^9/\text{л}$) виникає внаслідок підвищеного споживання тромбоцитів у процесі мікротромбоутворення в ушкоджених судинах та їх прискореного руйнування. Ступінь тромбоцитопенії корелює з тяжкістю ПЕ. Тромбоцитопенія, що прогресує, – прогностична ознака, що вказує на погіршення стану пацієнтки та підвищений ризик геморагічних ускладнень (кровотечі) [26,28,29].

Середній об'єм тромбоцитів (MPV) характеризує розмір тромбоцитів: чим вищий MPV, тим більші тромбоцити. Більші тромбоцити зазвичай є молодшими та більш функціонально активними. При ПЕ часто визначають збільшення MPV, що є відповіддю кісткового мозку на посилене споживання та руйнування тромбоцитів у периферичній крові. Організм таким чином намагається компенсувати втрати, продукуючи та вивільняючи молоді, більші тромбоцити [30].

Подібно до MPV, збільшення ширини розподілу тромбоцитів (PDW) при ПЕ також є поширеним явищем. PDW характеризує гетерогенність популяції тромбоцитів за розміром. Збільшення PDW свідчить про наявність у кровотоці і дрібних, і великих тромбоцитів, що свідчить про посилені тромбоцитопоез (утворення тромбоцитів) у кістковому мозку у відповідь на їхнє споживання та активацію [30,31,32].

Аналіз кількості тромбоцитів, MPV і PDW у пацієнок з ПЕ дає змогу чітко визначити відмінності тромбозитарної ланки гемостазу, оцінити, наскільки ці показники корелюють із клінічними проявами та тяжкістю ПЕ, встановити їхню діагностичну цінність для раннього виявлення та визначення тяжкості ПЕ, оцінити їхню прогностичну роль у щодо розвитку таких ускладнень, як HELLP-синдром або кровотечі. Отже, тромбоцити та їхні індекси є надзвичайно важливими маркерами для розуміння патофізіології, діагностики та прогнозування перебігу ПЕ [33,34,35].

Показники плазмового гемостазу (коагуляційний каскад). Фізіологічна вагітність супроводжується підвищенням рівнів більшості прокоагулянтних факторів, що забезпечує гіперкоагуляційний стан. При ПЕ ці зміни посилюються, а баланс зміщується у бік надмірної коагуляції [3].

Фібриноген (фактор I) – це розчинний білок плазми крові, що відіграє центральну роль у кінцевому етапі коагуляційного каскаду. Під дією тромбіну він перетворюється на нерозчинний фібрин, що полімеризується, утворюючи основу кров'яного згустку (тромбу). Отже, фібриноген є ключовим компонентом, що забезпечує міцність і стабільність тромбу. Під час нормальної вагітності рівень фібриногену в крові жінки поступово зростає, починаючи з першого триместру і досягаю-

чи максимальних значень у третьому триместрі. Це адаптаційний механізм, спрямований на зменшення крововтрати під час пологів і в післяпологовому періоді. На початкових стадіях ПЕ, а також при легких її формах, рівень фібриногену може бути суттєво підвищеним порівняно з фізіологічними значеннями для певного терміну вагітності. У разі прогресування ПЕ до тяжких форм, особливо при розвитку HELLP-синдрому або ДВЗ-синдрому, може відбуватися різке зниження рівня фібриногену [36,37,38].

Патологічно високі рівні фібриногену на ранніх етапах ПЕ можуть прогностично вказувати на підвищений ризик тромботичних ускладнень. Прогресивне зниження фібриногену є надзвичайно несприятливим прогностичним маркером, що вказує на високий ризик масивних акушерських кровотеч [39,40].

Протромбіновий час (PT) визначає, скільки секунд потрібно для утворення згустку в зразку крові. Оскільки результати цього тесту можуть відрізнятися залежно від лабораторії та методів тестування, для стандартизації використовують міжнародне нормалізоване відношення (MNV), яке полегшує порівняння та розуміння результатів із різних лабораторій. Протромбін – білок, що продукується печінкою і є одним із факторів згортання крові. За цими показниками оцінюють зовнішній шлях згортання крові. При фізіологічній вагітності PT і MNV можуть незначно скорочуватися або залишатися в межах норми. Однак у разі тяжкої ПЕ, HELLP- або ДВЗ-синдрому можуть бути зафіксовані патологічні зміни [36,39,41,42].

Активованій частковий тромбoplastиновий час (АЧТЧ) характеризує внутрішній шлях коагуляції. Це лабораторний тест, який вимірює час, необхідний для утворення кров'яного згустку. Шляхом визначення АЧТЧ оцінюють ефективність внутрішнього та загального шляхів коагуляції. Нормальний діапазон АЧТЧ зазвичай становить від 25 до 35 секунд. Під час фізіологічної вагітності АЧТЧ може залишатися в межах норми або навіть незначно скорочуватися через фізіологічну гіперкоагуляцію.

При легкій формі ПЕ можливе помірне скорочення АЧТЧ як наслідок гіперкоагуляційного стану, що характерний для ПЕ. У разі тяжкої ПЕ, еклампсії або розвитку ДВЗ-синдрому АЧТЧ може значно подовжуватися. Згідно з результатами досліджень, виявлено значну кореляцію між подовженням АЧТЧ і ступенем тромбоцитопенії при тяжкій прееклампсії. Саме тому вимірювання АЧТЧ є важливим для раннього виявлення порушень згортання крові у пацієнок із тяжкою ПЕ, навіть якщо кількість тромбоцитів відповідає межах норми [42,43,44,45].

Маркери фібринолізу та активації коагуляції. Моніторинг продуктів активації та деградації фібрину є більш чутливим для виявлення патологічних змін при ПЕ порівняно з базовими коагуляційними тестами.

D-димер – невеликий білковий фрагмент, що утворюється при розпаді фібрину під дією плазміну, коли відбувається лізис (розчинення) фібринового згустку. Він є маркером активації і коагуляції (утворення фібрину), і вторинного фібринолізу (розчинення фібрину). Виявлення D-димеру в крові свідчить, що в організмі одночасно відбуваються процеси утворення та руйнування фібринових згустків. Важливо розуміти, що рівень D-димеру фізіологічно зростає протягом нормальної

Таблиця 3. Ключові показники коагуляції при нормальній вагітності та преєклампсії

Параметр	Нормальна вагітність (фізіологічні зміни)	Преєклампсія (патологічні зміни)	Клінічне значення / інтерпретація
Кількість тромбоцитів (PLT)	Зазвичай у нормі або незначне дилуційне зниження у III триместрі	Зниження (тромбоцитопенія), особливо при тяжких формах і HELLP-синдромі	Підвищене споживання тромбоцитів, мікротромбоцитоз, ризик кровотеч
Середній об'єм тромбоцитів (MPV)	Без значних змін або незначне підвищення	Підвищений	Ранній маркер активації тромбоцитів, ендотеліального ушкодження, компенсаторний тромбоцитопоз
Ширина розподілу тромбоцитів (PDW)	Без значних змін	Підвищена	Гетерогенність популяції тромбоцитів, посилений тромбоцитопоз
Фібриноген	Поступове підвищення (до 4–7 г/л)	На початкових стадіях підвищений; при тяжкій ПЕ / ДВЗ-синдромі – різке зниження	Запальна відповідь, компенсація; виснаження коагуляційного потенціалу, ризик кровотеч
Протромбіновий час (PT)	Нормальний або незначно скорочений	Нормальний або подовжений (при тяжкій ПЕ / ДВЗ-синдромі)	Оцінювання зовнішнього шляху згортання, споживання факторів
Активовані частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ)	Нормальний або незначно скорочений	Помірно скорочений (ранні стадії); значно подовжений (тяжка ПЕ / ДВЗ-синдром)	Оцінювання внутрішнього шляху коагуляції, споживання факторів, кореляція з тяжкістю
D-димер	Фізіологічно підвищується протягом вагітності	Значно перевищує фізіологічні норми	Маркер активації коагуляції та фібринолізу, мікротромбоцитоз, кореляція з тяжкістю ПЕ, діагностика HELLP
Антитромбін III (AT III)	Може незначно знижуватися	Значне зниження (до 60–70 % від норми)	Зниження антикоагулянтної активності, підвищений ризик тромбозів
Протеїн С	Залишається відносно стабільним	Може знижуватися	Індикатор коагулопатії, ризик тромботичних ускладнень
Протеїн S (вільний)	Фізіологічно знижується	Виражене патологічне зниження	Посилення протромботичного стану, ризик мікротромбозів
Фактор фон Віллебранда (vWF)	Фізіологічно зростає	Значно підвищений	Чутливий маркер ендотеліальної дисфункції та пошкодження, кореляція з тяжкістю ПЕ та HELLP

вагітності. Нормативні значення D-димеру при вагітності орієнтовні та можуть відрізнятися залежно від лабораторії та методу визначення [39,46]: I триместр – до 0,55 мкг/мл (або 750 нг/мл); II триместр – до 1,4–2,2 мкг/мл (або 1000 нг/мл); III триместр – до 3,0–3,1 мкг/мл (або 1500–2256 нг/мл).

При ПЕ рівень D-димеру істотно перевищує фізіологічні норми для кожного терміну гестації. Це є свідченням посиленої активації коагуляції та мікротромбоцитозу, що характерні для патогенезу ПЕ. D-димер є одним із найбільш чутливих показників системної активації коагуляції та фібринолізу, що лежать в основі ендотеліальної дисфункції при ПЕ. Значне підвищення D-димеру (наприклад, >1500 нг/мл у III триместрі) порівняно з референтними значеннями для нормальної вагітності може бути діагностичним критерієм ПЕ, особливо при поєднанні з клінічними проявами. Рівень D-димеру корелює зі ступенем тяжкості преєклампсії: чим вищий рівень D-димеру, тим більш вираженою є активація коагуляції, що часто свідчить про тяжку форму захворювання. При розвитку HELLP-синдрому (особливо тяжкої форми ПЕ) рівень D-димеру може бути надзвичайно високим, і тому він є важливим діагностичним інструментом для раннього виявлення цього загрозливого стану [47,48,49,50].

Природні антикоагулянти. Антитромбін III (AT III) – основний природний інгібітор тромбіну. При ПЕ його активність може знижуватися до 60–70 % від норми (норма – 80–120 %). Під час нормальної вагітності активність AT III може незначно знижуватися, що є частиною фізіологічного гіперкоагуляційного стану, спрямованого на запобігання надмірній крововтраті під час пологів. При ПЕ відбувається більш виражене та патологічне зниження активності AT III. Чим нижча активність AT III, тим більш вираженим є дисбаланс у системі гемостазу

та тяжчим є перебіг ПЕ. Значне зниження AT III часто корелює з тяжкими формами ПЕ та розвитком ускладнень. Низький рівень AT III є прогностично несприятливим фактором, що підвищує ризик розвитку тромботичних ускладнень у матері (наприклад, тромбоемболії легеневої артерії, венозних тромбозів) [39,41].

Протеїни С і S є ключовими компонентами природної антикоагулянтної системи організму. Вони відіграють критичну роль у регуляції згортання крові, запобігаючи надмірному тромбоцитозу. Обидва білки є залежними від вітаміну К, синтезуються в печінці та функціонують у тісній взаємодії. Рівні протеїну S (і загального, і вільного) знижуються при фізіологічній вагітності, а рівні протеїну С залишаються відносно стабільними. Під час нормальної вагітності рівні та активність протеїну С, як правило, залишаються стабільними або можуть незначно зростати, а рівень вільного протеїну S фізіологічно знижується [37,41]. При ПЕ порушення в системі протеїнів С і S стають більш вираженими та набувають патологічного характеру, спричиняючи гіперкоагуляцію та підвищення ризику тромботичних ускладнень [51,52,53].

Фактор фон Віллебранда (vWF) – великий мультимерний глікопротеїн, що відіграє подвійну, ключову роль у системі гемостазу. Під час нормальної вагітності рівень vWF у плазмі крові фізіологічно зростає, особливо у другому та третьому триместрах, досягаючи максимальних значень до пологів. Це підвищення є частиною загального гіперкоагуляційного стану вагітності. Підвищення vWF під час вагітності відбувається внаслідок посиленого синтезу в ендотелії судин. При ПЕ рівень фактора фон Віллебранда значно підвищується порівняно з фізіологічними значеннями для певного терміну вагітності. Він є одним із найбільш чутливих маркерів ендотеліальної дисфункції та пошкодження, ключових у патогенезі ПЕ. Рівень vWF

корелює зі ступенем тяжкості преєклампсії: чим тяжча форма, тим вищий рівень vWF у плазмі; це є свідченням вищого ступеня ендотеліального ураження та активації системи гемостазу [54,55,56].

Ключові показники коагуляції при нормальній вагітності та їхні зміни у разі розвитку ПЕ наведено у таблиці 3.

Аналізуючи наукові публікації, звернули увагу на низку проблемних питань під час дослідження маркерів фібринолізу й активації коагуляції, які потребують детальнішого та глибшого вивчення. Зокрема, не визначено остаточно, які саме маркери коагуляції та фібринолізу є найбільш інформативними для ранньої діагностики ПЕ, немає чітких нормативних референтних значень маркерів фібринолізу та коагуляції для кожного триместру вагітності, недостатньо вивчено вплив віку, етнічних особливостей, супутніх захворювань (хронічна гіпертензія, тромбоз, ожиріння) на рівні цих маркерів, що ускладнює інтерпретацію результатів дослідження [57,58,59,60].

Висновки

1. За чинними настановами (ACOG, 2020; NICE, 2021) та на основі проаналізованих публікацій і досліджень, встановлено, що моніторинг гемостазіологічних маркерів передбачений рекомендованими підходами до спостереження за вагітними з групи ризику, сприяє ранньому втручанню та покращує материнські й перинатальні результати.

2. Вивчення ключових параметрів гемостазу при преєклампсії дає змогу визначити механізми її патогенезу, оцінити ризик материнських і перинатальних ускладнень, сприяє ранній діагностиці та стратифікації ризику.

3. Комплексне дослідження системи гемостазу, що включає стандартні та новітні лабораторні маркери, є ключовим для ефективного ведення вагітних із преєклампсією. Такий підхід забезпечує своєчасне виявлення, моніторинг і персоналізовану корекцію коагуляційних порушень, що безпосередньо впливає на покращення материнських та перинатальних наслідків.

Перспективи подальших наукових досліджень.

Преєклампсія залишається однією з найважливіших проблем охорони здоров'я, тому вкрай важливим є продовження вивчення різних аспектів діагностики цієї патології для підвищення ефективності клінічної практики. В останніх дослідженнях досягнуто значного прогресу, але доцільним вважаємо розроблення ефективних підходів до валідації панелей біомаркерів гіперкоагуляції для ранньої діагностики і стратифікації ризику вагітних із преєклампсією, вивчення ролі мікрочастинок / екзосом плаценти як діагностичного маркера та джерела патологічних факторів, стандартизацію методології вимірювань (маркування, джерело клітин). Важливим є також продовжувати рандомізовані дослідження антикоагулянтної / антитромбоцитарної терапії у точно визначених груп вагітних із високим ризиком.

Фінансування

Дослідження здійснено без фінансової підтримки.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 16.12.2025

Після доопрацювання / Revised: 24.02.2026

Схвалено до друку / Accepted: 02.03.2026

Відомості про авторів:

Єрьоменко Р. Ф., д-р біол. наук, професор каф. клінічної лабораторної діагностики, мікробіології та біологічної хімії, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.
ORCID ID: 0000-0001-8868-8935

Литвинова О. М., д-р мед. наук, професор каф. клінічної лабораторної діагностики, мікробіології та біологічної хімії, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.
ORCID ID: 0000-0002-0996-2500

Литвиненко Г. Л., канд. мед. наук, доцент каф. клінічної лабораторної діагностики, мікробіології та біологічної хімії, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.
ORCID ID: 0000-0001-5727-5361

Заєць Н. В., магістрант каф. клінічної лабораторної діагностики, мікробіології та біологічної хімії, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.
ORCID ID: 0009-0007-9434-3424

Information about the authors:

Yeromenko R. F., PhD, DSc, Professor of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Microbiology and Biological Chemistry, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Lytvynova O. M., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Microbiology and Biological Chemistry, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Lytvynenko H. L., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Microbiology and Biological Chemistry, National Pharmaceutical University, Kharkiv, Ukraine.

Zaiets N. V., Master's Student at the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Microbiology and Biological Chemistry, National Pharmaceutical University, Kharkiv, Ukraine.



Римма Єрьоменко (Rymma Yeromenko)
rymma71@ukr.net

References

1. Beniuk VO, Komar VM, Kovalyuk TV, Lastovetska LD, Shcherba OA, Shapovalyuk OV. [Anamnestic predictors of the risk of preeclampsia development: a contemporary view of the problem]. *Reproductive Health of Woman*. 2025;(3):104-12. Ukrainian. doi: 10.30841/2708-8731.3.2025.331554
2. Ma'ayeh M, Costantine MM. Prevention of preeclampsia. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2020;25(5):1011-23. doi: 10.1016/j.siny.2020.101123
3. Phipps EA, Thadhani R, Benzinger T, Karumanchi SA. Preeclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies. *Nat Rev Nephrol*. 2019;15(5):275-89. doi: 10.1038/s41581-019-0119-6. Erratum in: *Nat Rev Nephrol*. 2019;15(6):386. doi: 10.1038/s41581-019-0156-1
4. Poon LC, Shennan A, Hyett JA, Kapur A, Hadar E, Divakar H, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: a pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *Int J Gynecol Obstet*. 2019;145(Suppl 1):1-33. doi: 10.1002/ijgo.12802
5. Yushchenko MI, Duka YM. [Modern view on the etiology and pathogenesis of preeclampsia as the main cause of perinatal losses]. *Zdorovia zhinky*. 2022;(4):58-68. Ukrainian. doi: 10.15574/HW.2022.161.58
6. Fox R, Kitt J, Leeson P, Aye C, Lewandowski AJ. Preeclampsia: Risk Factors, Diagnosis, Management, and the Cardiovascular Impact on the Offspring. *J Clin Med*. 2019;8(10):1625. doi: 10.3390/jcm8101625
7. Ives CW, Sinkey R, Rajapreyar I, Tita A, Oparil S. Preeclampsia-Pathophysiology and Clinical Presentations: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(14):1690-702. doi: 10.1016/j.jacc.2020.08.014

8. Erez O, Romero R, Jung E, Chaemsaitong P, Bosco M, Suksai M, et al. Preeclampsia and eclampsia: the conceptual evolution of a syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;226(2S):S786-S803. doi: [10.1016/j.ajog.2021.12.001](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.12.001)
9. Spichak KO, Govsieiev DO. [The role of angiogenic factors in pre-eclampsia]. *Ukrainian Journal of Health of Woman*. 2024;(6):4-8. Ukrainian. doi: [10.15574/HW.2024.6\(175\).48](https://doi.org/10.15574/HW.2024.6(175).48)
10. Pre-eclampsia [Internet]. Who.int. 2025 Dec 10 [cited 2026 Jan 12]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/pre-eclampsia>
11. Centre for Medical Statistics, Ministry of Health of Ukraine. Stan zdorovia zhinochoho naselennia v Ukraini za 2021 rik [State of health of the female population in Ukraine for 2021]. Kyiv: Centre for Medical Statistics, Ministry of Health of Ukraine; 2022. Ukrainian.
12. Ministry of Health of Ukraine. Shchorichnyi zvit pro stan zdorovia naselennia Ukrainy ta epidemichnu sytuatsiiu za 2023 rik [Annual report on the health status of the population of Ukraine and the epidemiological situation for 2023]. Kyiv: Ministry of Health of Ukraine; 2024.
13. Ministry of Health of Ukraine. [Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care: Hypertensive disorders during pregnancy, labor and postpartum period]. Order dated 2022 Jan 24 No. 151 [Internet]. Available from: <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandats/nakaz-moz-ukraini-vid-24012022-151-pro-zatverdzhennja-unifikovanogo-klinichnogo-protokolu-gipertenzivni-rozradi-pid-chas-vagitnosti>
14. Roberts JM. Preeclampsia epidemiology(ies) and pathophysiology(ies). *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2024;94:102480. doi: [10.1016/j.bpobgyn.2024.102480](https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2024.102480).
15. Cifková R. Hypertension in Pregnancy: A Diagnostic and Therapeutic Overview. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2023;30(4):289-303. doi: [10.1007/s40292-023-00582-5](https://doi.org/10.1007/s40292-023-00582-5)
16. Opichka MA, Rappelt MW, Gutterman DD, Grobe JL, McIntosh JJ. Vascular Dysfunction in Preeclampsia. *Cells*. 2021;10(11):3055. doi: [10.3390/cells10113055](https://doi.org/10.3390/cells10113055)
17. Sharma DD, Chandresh NR, Javed A, Girgis P, Zeeshan M, Fatima SS, Arab TT, Gopidasan S, Daddala VC, Vaghiasya KV, Soofia A, Mylavaram M. The Management of Preeclampsia: A Comprehensive Review of Current Practices and Future Directions. *Cureus*. 2024;16(1):e51512. doi: [10.7759/cureus.51512](https://doi.org/10.7759/cureus.51512)
18. Martini C, Saeed Z, Simeone P, Palma S, Ricci M, Arata A, et al. Preeclampsia: Insights into pathophysiological mechanisms and preventive strategies. *Am J Prev Cardiol*. 2025;23:101054. doi: [10.1016/j.ajpc.2025.101054](https://doi.org/10.1016/j.ajpc.2025.101054)
19. Dickerson AG, Joseph CA, Kashfi K. Current Approaches and Innovations in Managing Preeclampsia. *J Clin Med*. 2025;14(4):1190. doi: [10.3390/jcm14041190](https://doi.org/10.3390/jcm14041190)
20. Rana S, Lemoine E, Granger JP, Karumanchi SA. Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives. *Circ Res*. 2019;124(7):1094-112. doi: [10.1161/CIRCRESAHA.118.313276](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313276)
21. Pankiewicz K, Szczerba E, Maciejewski T, Fijałkowska A. Non-obstetric complications in preeclampsia. *Prz Menopauzalny*. 2019;18(2):99-109. doi: [10.5114/pm.2019.85785](https://doi.org/10.5114/pm.2019.85785)
22. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Hypertension in pregnancy: diagnosis and management. NICE guideline [NG133]. London: NICE; 2021.
23. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. *Obstet Gynecol*. 2020;135(6):e237-60. doi: [10.1097/AOG.0000000000003891](https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003891)
24. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S, et al. The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens*. 2018;13:291-310. doi: [10.1016/j.preghy.2018.05.004](https://doi.org/10.1016/j.preghy.2018.05.004)
25. Burton GJ, Redman CW, Roberts JM, Moffett A. Pre-eclampsia: pathophysiology and clinical implications. *BMJ*. 2019;366:12381. doi: [10.1136/bmj.12381](https://doi.org/10.1136/bmj.12381)
26. Reese JA, Peck JD, Deschamps DR, McIntosh JJ, Knudtson EJ, Terrell DR, et al. Platelet Counts during Pregnancy. *N Engl J Med*. 2018;379(1):32-43. doi: [10.1056/NEJMoa1802897](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1802897)
27. Temur M, Taşgöz FN, Çift T, Serpim G, Üstünyurt E. Role of platelet indices in prediction of preeclampsia. *Ginekol Pol*. 2021;92(11):792-6. doi: [10.5603/GP.a2021.0056](https://doi.org/10.5603/GP.a2021.0056)
28. Reese JA, Peck JD, Yu Z, Scordino TA, Deschamps DR, McIntosh JJ, et al. Platelet sequestration and consumption in the placental intervillous space contribute to lower platelet counts during pregnancy. *Am J Hematol*. 2019;94(1):E8-E11. doi: [10.1002/ajh.25321](https://doi.org/10.1002/ajh.25321)
29. Cines DB, Levine LD. Thrombocytopenia in pregnancy. *Blood*. 2017;130(21):2271-7. doi: [10.1182/blood-2017-05-781971](https://doi.org/10.1182/blood-2017-05-781971)
30. Chermak VI. Some features of the hemostasis system in pregnant women at risk of developing preeclampsia. *Reproductive Health of Woman*. 2021;(6):61-5. doi: [10.30841/2708-8731.6.2021.244384](https://doi.org/10.30841/2708-8731.6.2021.244384)
31. Peng J, Zhao Q, Pang W, Li Y, Dong X. Changes of coagulation function and platelet parameters in preeclampsia and their correlation with pregnancy outcomes. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2024;26(10):1181-7. doi: [10.1111/jch.14893](https://doi.org/10.1111/jch.14893)
32. Elawad T, Scott G, Bone JN, Elwell H, Lopez CE, Filippi V, et al. PRECISE Network. Risk factors for pre-eclampsia in clinical practice guidelines: Comparison with the evidence. *BJOG*. 2024;131(1):46-62. doi: [10.1111/1471-0528.17320](https://doi.org/10.1111/1471-0528.17320)
33. Kelliher S, Maguire PB, Szklanna PB, Weiss L, Ewins K, O'Doherty R, et al. Pathophysiology of the Venous Thromboembolism Risk in Preeclampsia. *Hamostaseologie*. 2020;40(5):594-604. doi: [10.1055/a-1162-3905](https://doi.org/10.1055/a-1162-3905)
34. Combs DJ, Gray KJ, Schulman S, Bateman BT. Associations of thrombocytopenia, transaminase elevations, and transfusion with laboratory coagulation tests in women with preeclampsia: a cross-sectional study. *Int J Obstet Anesth*. 2021;46:102972. doi: [10.1016/j.ijoa.2021.102972](https://doi.org/10.1016/j.ijoa.2021.102972)
35. Xu C, Li Y, Zhang W, Wang Q. Analysis of perinatal coagulation function in preeclampsia. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(26):e26482. doi: [10.1097/MD.00000000000026482](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000026482)
36. Alemayehu E, Gedefie A, Getu F, Mulatie Z, Walle M, Mohammed O, et al. Fibrinogen and D-dimer protein levels in patients with preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2025;25(1):822. doi: [10.1186/s12884-025-07964-8](https://doi.org/10.1186/s12884-025-07964-8)
37. Chen Z, Fang F, Yu X. Urinary protein and coagulation-fibrinolysis indicators in preeclampsia: Expression and significance. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2024;26(4):374-81. doi: [10.1111/jch.14789](https://doi.org/10.1111/jch.14789)
38. Zhang J, Liu J, Wang P. The platelet and coagulation function parameters in late pregnancy are associated with preeclampsia and its severity: a single-center retrospective study. *PeerJ*. 2025;13:e19916. doi: [10.7717/peerj.19916](https://doi.org/10.7717/peerj.19916)
39. Deshpande HG, Jainani UR, Kiran AR, Saha S, Vanrajsinh HV. A Comparative Study of Coagulation Profiles in Preeclamptic and Normotensive Patients in Relation to Maternal and Fetal Outcomes. *Cureus*. 2024;16(8):e67940. doi: [10.7759/cureus.67940](https://doi.org/10.7759/cureus.67940)
40. Alemu N, Teketelew BB, Admas S, Maregn L, Eyayu Y, Woldu B. Coagulation profiles and platelet parameters among preeclampsia, eclampsia, and normotensive pregnant women attending Comprehensive Specialized Hospital maternity wards, Northwest Ethiopia. *PLoS One*. 2025;20(7):e0328578. doi: [10.1371/journal.pone.0328578](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0328578)
41. Alemayehu E, Mohammed O, Belete MA, Mulatie Z, Debash H, Gedefie A, et al. Association of prothrombin time, thrombin time and activated partial thromboplastin time levels with preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2024;24(1):354. doi: [10.1186/s12884-024-06543-7](https://doi.org/10.1186/s12884-024-06543-7)
42. Bhutani N, Jethani V, Jethani S, Ratwani K. Coagulation profile and platelet parameters in pregnancy induced hypertension cases and normotensive pregnancies: A cross-sectional study. *Ann Med Surg (Lond)*. 2022;80:104124. doi: [10.1016/j.amsu.2022.104124](https://doi.org/10.1016/j.amsu.2022.104124)
43. Kontovazainitis CG, Gialamprinou D, Theodoridis T, Mitsiakos G. Hemostasis in Pre-Eclamptic Women and Their Offspring: Current Knowledge and Hemostasis Assessment with Viscoelastic Tests. *Diagnostics (Basel)*. 2024;14(3):347. doi: [10.3390/diagnostics14030347](https://doi.org/10.3390/diagnostics14030347)
44. Chaitra H, Ramesh ST, Ahmad R. A comparative study of coagulation profile and haematological parameters in pregnancy induced hypertension (PIH). *Trop J Pathol Microbiol*. 2021;7(3):150-5. doi: [10.17511/jopm.2021.i03.09](https://doi.org/10.17511/jopm.2021.i03.09)
45. Priya MJ, Ethiraj G, Rangappa SS. A cross sectional study of coagulation profile in term normotensive pregnancy and hypertensive disorders like preeclampsia, eclampsia. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*. 2021;10(11):4258-62. doi: [10.18203/2320-1770.ijrcog20214342](https://doi.org/10.18203/2320-1770.ijrcog20214342)
46. Mintaah S, Anto EO, Boadu W, Sackey B, Boateng LA, Ansah E, et al. Coagulation Factors and Natural Anticoagulants as Surrogate Markers of Preeclampsia and Its Subtypes: A Case-Control Study in a Ghanaian Population. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2023;29:10760296231204604. doi: [10.1177/10760296231204604](https://doi.org/10.1177/10760296231204604)
47. Lefkou E, Van Dreden P, Rousseau A, Gerotziapas GT. Differences in coagulation profile in women with mild and severe preeclampsia. *Blood*. 2020;136(Suppl 1):15-6. doi: [10.1182/blood-2020-137401](https://doi.org/10.1182/blood-2020-137401)
48. Jin PP, Ding N, Dai J, Liu XY, Mao PM. Investigation of the relationship between changes in maternal coagulation profile in the first trimester and the risk of developing preeclampsia. *Heliyon*. 2023;9(7):e17983. doi: [10.1016/j.heliyon.2023.e17983](https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e17983)
49. Li S, Jin Y, Gong Y, Luo X. Preeclampsia complicated with hypofibrinogenemia: 2 case reports and review of the literature. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2023;23(1):631. doi: [10.1186/s12884-023-05965-z](https://doi.org/10.1186/s12884-023-05965-z)
50. Shao H, Gao S, Dai D, Zhao X, Hua Y, Yu H. The association of antenatal D-dimer and fibrinogen with postpartum hemorrhage and intra-uterine growth restriction in preeclampsia. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021;21(1):605. doi: [10.1186/s12884-021-04082-z](https://doi.org/10.1186/s12884-021-04082-z)
51. Okoye HC, Eweputanna LI, Okpani AO, Ejele OA. Associations between pre-eclampsia and protein C and protein S levels among pregnant Nigerian women. *Int J Gynaecol Obstet*. 2017;137(1):26-30. doi: [10.1002/ijgo.12085](https://doi.org/10.1002/ijgo.12085)

52. Saleh DK, Al Mudallal SS. Evaluation of Protein C and Protein S in Pregnant Females with Preeclampsia. *Iraqi Postgraduate Medical Journal*. 2021;20(1):46-52.
53. Jung YW, Park DB, An SJ, Lee JH, Kim HJ, Choi YS, et al. Changes in Protein C and Protein S Activities and the Association with Adverse Pregnancy Outcomes in Pregnant Korean Women. *Laboratory Medicine Online*. 2024;14(2):82-9. doi: [10.47429/lmo.2024.14.2.82](https://doi.org/10.47429/lmo.2024.14.2.82)
54. Neave L, Thomas M, de Groot R, Doyle AJ, Singh D, Adams G, et al. Alterations in the von Willebrand factor/ADAMTS-13 axis in preeclampsia. *J Thromb Haemost*. 2024;22(2):455-65. doi: [10.1016/j.jtha.2023.10.022](https://doi.org/10.1016/j.jtha.2023.10.022)
55. Gardikioti A, Venou TM, Gavriilaki E, Vetsiou E, Mavrikou I, Dinas K, et al. Molecular Advances in Preeclampsia and HELLP Syndrome. *Int J Mol Sci*. 2022;23(7):3851. doi: [10.3390/ijms23073851](https://doi.org/10.3390/ijms23073851)
56. Ahmad A, Mustafa G, Mazari N, Naveed MA. Comparison of thrombomodulin, vWF, and ADAMTS13 levels between preeclampsia and normal pregnancy. *J Pak Med Assoc*. 2024;74(1):124-9. doi: [10.47391/JPMA.7537](https://doi.org/10.47391/JPMA.7537)
57. Siennicka A, Klysz M, Chelstowski K, Tabaczniuk A, Marcinowska Z, Tarnowska P, et al. Reference Values of D-Dimers and Fibrinogen in the Course of Physiological Pregnancy: the Potential Impact of Selected Risk Factors-A Pilot Study. *Biomed Res Int*. 2020;2020:3192350. doi: [10.1155/2020/3192350](https://doi.org/10.1155/2020/3192350)
58. Tomkiewicz J, Darmochwał-Kolarz DA. Biomarkers for Early Prediction and Management of Preeclampsia: A Comprehensive Review. *Med Sci Monit*. 2024;30:e944104. doi: [10.12659/MSM.944104](https://doi.org/10.12659/MSM.944104)
59. Tabacco S, Ambrosii S, Polsinelli V, Fantasia I, D'Alfonso A, Ludovisi M, et al. Pre-Eclampsia: From Etiology and Molecular Mechanisms to Clinical Tools-A Review of the Literature. *Curr Issues Mol Biol*. 2023;45(8):6202-15. doi: [10.3390/cimb45080391](https://doi.org/10.3390/cimb45080391)
60. Varrias D, Spanos M, Kokkinidis DG, Zoumpourlis P, Kalaitzopoulos DR. Venous Thromboembolism in Pregnancy: Challenges and Solutions. *Vasc Health Risk Manag*. 2023;19:469-84. doi: [10.2147/VHRM.S404537](https://doi.org/10.2147/VHRM.S404537)

Особливості перебігу постковідного синдрому у пацієнтів дитячого віку: огляд літератури

О. В. Лямцева¹A,B,C,D, С. М. Недельська¹A,E,F

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, 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:

вірусна інфекція, постковідний синдром, NT-proBNP, D-димер, ендотеліальна дисфункція, цитокіновий шторм, мультисистемний запальний синдром, вірусний кардит.

Запорізький медичний журнал. 2026. Т. 28, № 3(156). С. 282-288

Упродовж останніх років світова спільнота лікарів і науковців продовжує боротьбу з COVID-19. Водночас увагу дослідників привертає не лише поява нових штамів вірусу, але й формування постковідного синдрому, який може виникати і в дорослих, і в дітей.

Мета роботи – на підставі аналізу відомостей фахової літератури схарактеризувати особливості розвитку та проявів постковідного синдрому в дітей.

Матеріали і методи. Здійснили нарративний огляд публікацій за 2020–2025 роки, що індексуються у наукометричних базах PubMed, Scopus, Web of Science, Google Scholar, ScienceDirect, UpToDate, а також тих, що опубліковані у вітчизняних виданнях. До аналізу включено наукові праці щодо клініки, лабораторних маркерів, ехокардіографії, МРТ серця, а також дослідження мультисистемного запального синдрому (Multisystem Inflammatory Syndrome in Children, MIS-C) та коагулопатії в дітей.

Результати. Поширеність постковідного синдрому в педіатрії варіює від 4 % до 66 %; у проспективних спостереженнях встановлено, що у 10–27 % дітей симптоми зберігаються через 2–5 місяців. Як найчастіші прояви визначено астеною, задишку, головний біль, когнітивні порушення, тривожність, тахікардію, порушення сну. Кардіальні зміни (25–75 %) включають транзиторну дисфункцію міокарда, зниження фракції викиду, дилатацію лівого шлуночка, аритмії; при MIS-C частіше підвищені NT-proBNP і тропонін I, більш виражена систолічна дисфункція. Коагулопатія характеризується підвищенням D-димеру та фібриногену при низькій частоті клінічних тромбозів. Виявлено кореляції між D-димером, NT-proBNP і феритином, що свідчить про провідну роль ендотеліальної дисфункції.

Висновки. Постковідний синдром у дітей має мультисистемний характер із домінуванням ендотеліально-запальних механізмів. NT-proBNP, D-димер і тропонін I у поєднанні з ехокардіографією та МРТ є ключовими маркерами для стратифікації ризику та моніторингу перебігу захворювання. Доцільно розробити стандартизовані протоколи спостереження та здійснити дослідження щодо віддалених наслідків коронавірусної хвороби у дітей.

Keywords:

viral infection, post-COVID-19 syndrome, NT-proBNP, D-dimer, endothelial dysfunction, cytokine storm, multisystem inflammatory syndrome, viral carditis.

Zaporozhye Medical Journal. 2026;28(3):282-288

Clinical features of post-COVID syndrome in pediatric patients: a literature review

O. V. Liantseva, S. M. Nedelska

In recent years, the global medical and scientific community has continued to investigate COVID-19. Scientific attention, however, has shifted beyond the emergence of novel variants to include the development of postCOVID syndrome, which may occur in both adults and children.

Aim. To characterize the features of development and clinical manifestations of post-COVID-19 syndrome in children based on an analysis of the scientific literature.

Materials and methods. A narrative review of studies published between 2020 and 2025 retrieved from PubMed, Scopus, Web of Science, Google Scholar, ScienceDirect, UpToDate, and selected Ukrainian peer-reviewed journals was conducted. Eligible studies addressed clinical features, laboratory biomarkers, echocardiography and cardiac MRI findings, multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C), and coagulopathy in pediatric patients.

Results. The reported prevalence of pediatric post-COVID-19 syndrome ranges from 4 % to 66 %. Among affected children, 10–27 % exhibit persistent symptoms 2–5 months after acute recovery. Common manifestations include fatigue, dyspnea, headache, cognitive complaints, anxiety, tachycardia, and sleep disturbance. Cardiac alterations were reported in 25–75 % of cases across included studies; findings encompass transient myocardial dysfunction, reduced left-ventricular ejection fraction, left ventricular dilatation, and arrhythmias. In MIS-C patients, NT-proBNP and troponin I elevations and systolic impairment are more pronounced compared to non-MIS-C post-COVID-19 cases. Coagulopathy is characterized by increased D-dimer and fibrinogen levels with a relatively low rate of overt thrombosis. Correlations among D-dimer, NT-proBNP, and ferritin levels highlight endothelial dysfunction as a central pathophysiologic driver.

Conclusions. Pediatric post-COVID-19 syndrome is a multisystem entity dominated by endothelial-inflammatory mechanisms. NT-proBNP, D-dimer, and troponin I, together with echocardiography and cardiac MRI, are essential for risk stratification and long-term follow-up. Standardized monitoring protocols and long-term outcome studies are urgently needed.

Упродовж останніх років світова спільнота лікарів і науковців продовжує боротьбу з COVID-19. Водночас увагу дослідників привертає не лише поява нових штамів вірусу, але й формування постковідного синдрому, який може виникати і в дорослих, і в дітей. Поширення коронавірусу SARS-CoV-2, який спричиняє тяжкий гострий респіраторний синдром, стало причиною оголошення експертами Всесвітньої організації охорони здоров'я пандемії коронавірусної хвороби (COVID-19).

Поширення COVID-19 розпочалося у грудні 2019 року й уже за кілька місяців набуло глобального масштабу. За офіційними статистичними даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, станом на 1 січня 2022 року зафіксовано понад 300 млн випадків захворювання в усьому світі. В Україні за весь час пандемії загальна кількість випадків COVID-19 становить понад 5,5 млн. У середньому відсоток дітей, які хворіли на COVID-19, становить 1–5 % випадків від загальної кількості хворих [1].

Поширеність постковідного синдрому досі чітко не визначено, оскільки результати досліджень обмежені, а автори наводять дані від 0,4 % до 100,0 % [2,3]. Так, за результатами метааналізу 17 досліджень, описано поширеність постковідного синдрому в межах 15–47 % [4]. Поширеність на рівні 25,2 % визначено в систематичному огляді 21 дослідження, загальна кількість учасників – 80 071 дитини [5].

У проспективних обсерваційних дослідженнях за участю пацієнтів дитячого віку, госпіталізованих із гострою формою COVID-19, у 10–27 % випадків зафіксовано стійкі симптоми або порушення активності через 2–5 місяців після виписки. Проаналізовано дані 372 дітей, які госпіталізовані з гострою формою COVID-19, встановлено, що 20 % із них мали принаймні одну повторну госпіталізацію, пов'язану з наслідками SARS-CoV-2, а 91 % мали принаймні один візит до лікаря з приводу наслідків за останні п'ять місяців після виписки. Щонайменше 25 % дітей мали візит, пов'язаний з ускладненнями, на п'ятому місяці після гострого етапу захворювання [6,7,8,9]. В іншому метааналізі 14 досліджень наведено дані про поширеність віддалених симптомів COVID-19 на рівні від 4 % до 66 % випадків [10].

Отже, висока поширеність постковідного синдрому серед дітей, різноманітність його клінічних проявів і потенційний вплив на функціональний стан організму зумовлюють необхідність узагальнення сучасних наукових даних щодо особливостей перебігу COVID-19 і long-COVID у педіатричній практиці.

Мета роботи

На підставі аналізу відомостей фахової літератури характеризувати особливості розвитку та проявів постковідного синдрому в дітей.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження виконано у форматі системно-аналітичного огляду літератури. Пошук наукових джерел здійснили у міжнародних наукометричних базах даних PubMed, Scopus, Web of Science, Google Scholar, ScienceDirect та UpToDate, а також у вітчизняних наукових журналах за період з 2020 до 2025 року.

До аналізу включено 45 релевантних джерел, відібраних за критеріями відповідності тематиці, наукової достовірності й актуальності. Узагальнення даних здійснили, враховуючи сучасні підходи до оцінювання клінічних проявів COVID-19 у дітей, особливостей перебігу постковідного синдрому, патогенетичних механізмів розвитку мультисистемного запального синдрому у дітей (MIS-C), коагуляційних порушень і змін маркерів запальної відповіді.

Результати

Відомо, що SARS-CoV-2 – РНК-вмісний вірус. У патогенезі COVID-19 розрізняють три провідні ланки: лізис SARS-CoV-2 уражених клітин, цитокиновий шторм і тромбоваскуліт [1,2]. SARS-CoV-2 потрапляє до клітин за допомогою поверхневого білка S, шляхом нейтралізації рецептора до ангіотензинперетворювального ферменту-2 (АПФ-2), зменшуючи його мембранну експресію. Оскільки АПФ-2 є регулятором рівня брадикініну, зниження його легеневої експресії призводить до розвитку осередкової трансудації, що є причиною розвитку ангіоневротичного набряку в пошкодженій легеневій тканині [11]. Перехід плазми крові з капілярів спричиняє випадіння білків плазми у формі гіалінових мембран. Набряк та утворені гіалінові мембрани призводять до пошкодження альвеолярного епітелію, порушення синтезу сурфактанту, зниження альвеолярної розтяжності. У результаті відбувається порушення процесу газообміну. Весь цей процес призводить до десквамації альвеолярного епітелію шляхом пошкодження альвеолоцитів 1 і 2 типів внаслідок цитопатичної та цитопроліферативної дії вірусу [12,13]. Внаслідок підвищення рівня прозапальних цитокінів (інтерферони, інтерлейкіни, фактор некрозу пухлини, хемокіни та інші білкові медіатори запалення) виникає так званий цитокиновий шторм з ураженням надалі власних клітин організму та інфільтрацією органів CD8+-лімфоцитами і макрофагами. Такі зміни, ймовірно, є результатом аутоімунного компонента патогенезу [14].

Даних щодо особливостей перебігу постковідного синдрому у дітей значно менше. Проте відомо, що після гострої інфекції SARS-CoV-2 у 2,3 % пацієнтів виникає MIS-C, в 1,6 % випадків розвивається міокардит. За результатами досліджень, 35,7 % дітей мали до двох симптомів, 22,5 % – три і більше; повністю відновилися 41,8 % хворих [15]. За результатами іншого дослідження, після безсимптомного перебігу у дітей визначали задишку, втому, міалгію, когнітивні порушення, головний біль, прискорене серцебиття та біль у грудях, які тривали не менше ніж 6 місяців (рис. 1) [16]. У більшості дітей хвороба має безсимптомний перебіг або легку форму, однак у частки дітей діагностують тяжкий перебіг і певні особливості клінічних проявів порівняно з дорослими.

Нині COVID-19 класифікують не лише за ступенем тяжкості, але й за тривалістю перебігу. Згідно з Настановою «Лікування віддалених наслідків COVID-19 (NG188)» Національного інституту охорони здоров'я та вдосконалення медичної допомоги Великої Британії (NICE), розрізняють гострий COVID-19, тривалий COVID-19 і пост-COVID-синдром [17]. Гострий COVID-19 характеризується наявністю симптомів COVID-19 до 4 тижнів включно. Для тривалого COVID-19 типова

1

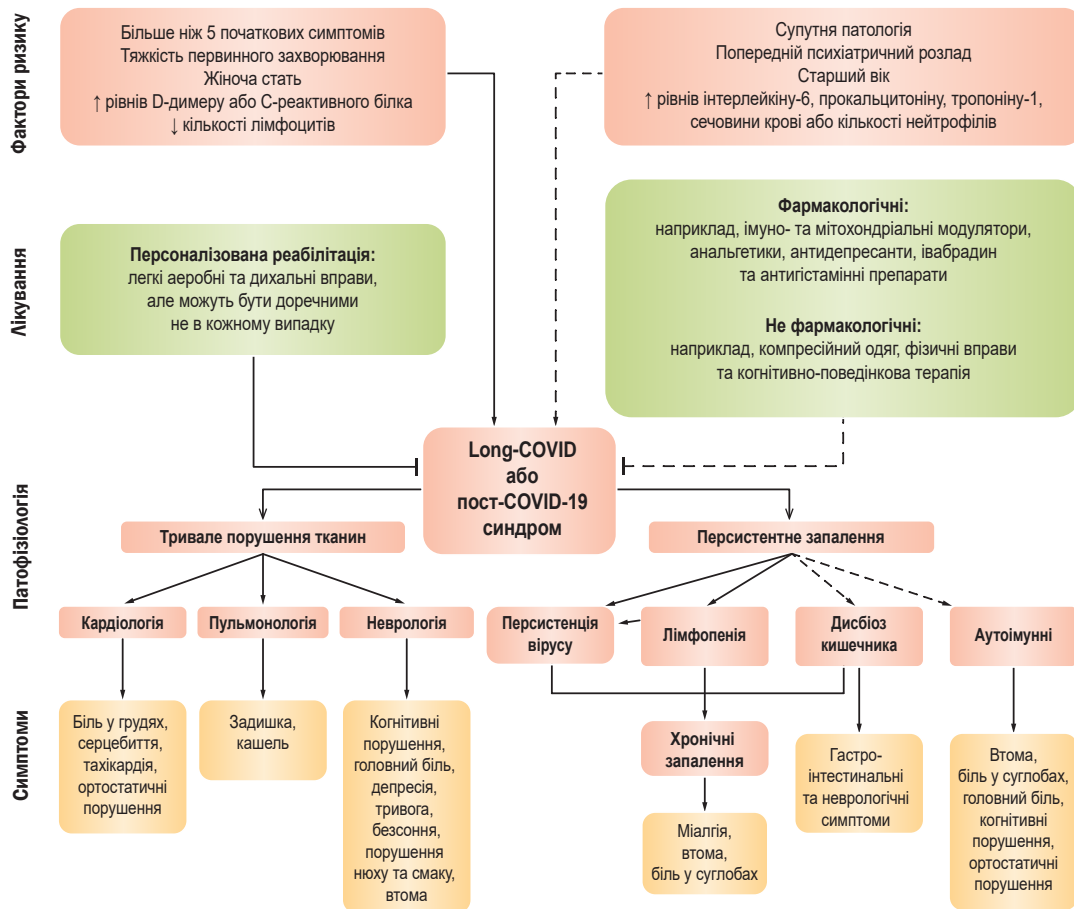


Рис. 1. Огляд симптомів, ймовірної патофізіології, супутніх факторів ризику, можливих методів лікування, які використовують впродовж тривалого часу. Пунктирні лінії позначають області, в котрих доказів відносно недостатньо порівняно з прямими лініями (перекладено й адаптовано з [16]).

наявність симптомів COVID-19 з 4 по 12 тиждень. Пост-COVID-19 синдром має клінічні прояви, що з'являються під час або після перенесеного захворювання, тривають понад 12 тижнів та які не можна пояснити іншими альтернативними діагнозами [18].

В англійській фаховій літературі пацієнтів із постковідним синдромом називають далекобійниками (post-COVID long-hauler) [19]. Згідно з визначенням, це пацієнти, у котрих було діагностовано COVID-19 і які мають порушення загального стану та якості життя навіть через 6 місяців після перенесеного захворювання.

Постковідний синдром (post-COVID-19 syndrome, або long-COVID) визначають як появу або збереження клінічних симптомів понад 12 тижнів після гострої інфекції, без альтернативного патофізіологічного пояснення [20,21]. Згідно з даними метааналізу S. A. Behnood et al. [4], поширеність постковідного синдрому серед дітей становить 15–47 %; у систематичному огляді S. Lopez-Leon et al. [5] наведено частоту 25,2 %, обстежено 80 071 дитину. За результатами проспективних досліджень, 10–27 % дітей мали стійкі симптоми або зниження фізичної активності через 2–5 місяців після одужання [6,7,8].

Спектр клінічних проявів постковідного синдрому у дітей є надзвичайно широким і охоплює астеною, за-

дишку, головний біль, когнітивні порушення, емоційну лабільність, тривогу, міалгії, біль у грудях, тахікардію, аритмії та порушення сну [10,22,23,24]. У частини пацієнтів ці симптоми поєднуються з лабораторними ознаками системного запалення, зокрема підвищенням C-реактивного білка, феритину та D-димеру, а також із функціональними порушеннями серцево-судинної системи, що пов'язують з активацією ендотелію та цитокиновою відповіддю [25,26,27].

Однією з найбільш сталих закономірностей, виявлених при COVID-19 і постковідному синдромі, є формування системного запального стану, який супроводжується змінами гемостазу, гіперкоагуляцією та дисфункцією ендотелію. Для дитячої популяції характерна відмінність між вираженими лабораторними зміними та відносно помірно клінічною симптоматикою: навіть при значному підвищенні показників запалення частота тяжких тромбозів або деструктивних уражень органів істотно нижча, ніж у дорослих [24,28].

Порівняно з патогенезом розвитку COVID-19, точний патогенез постковідного синдрому остаточно не встановлено, хоча нині вже визначено такі можливі механізми патофізіологічних процесів, як травмування та ішемія судин різного калібру внаслідок тромбозів і підвищення коагуляції, запальні зміни після порушення регуляції ро-

боти імунної системи, прямий токсичний вплив вірусу на тканини, зміна регуляції ренін-ангіотензинової системи як наслідок пошкодження рецепторів АПФ-2 [26].

Системні зміни гемостазу та цитокинової регуляції становлять основу так званої ендотеліальної тріади постковідного синдрому, що включає запальну активацію ендотелію, дисбаланс вазоактивних факторів, порушення мікроциркуляції. Такі зміни зумовлюють підвищення судинного опору, формування ішемії тканин і потенційно – когнітивних розладів. Ці закономірності дають підстави визначити постковідний синдром як коагуло-запальний фенотип із домінуванням імунної дисфункції, що потребує мультидисциплінарного підходу, а саме кардіологічного, гематологічного та імунологічного контролю після перенесеного COVID-19.

В огляді Національного інституту досліджень здоров'я Сполученого Королівства описано, що стійкі симптоми постковідного синдрому можуть виникати в результаті появи чотирьох синдромів [29,30]: синдром стійкого ураження легень і серця; синдром хронічної втоми або міалгічний енцефаліт; синдром після інтенсивної терапії; синдром продовження симптомів COVID-19. Зміни можуть виникати і внаслідок тривалої персистенції вірусу через недостатню відповідь імунної системи, реінфекції іншими штамами, ушкодження тканин цитокинами, гіперреактивності імунної системи на збудника, посттравматичного стресу, змін психоемоційної сфери, тривоги та депресії [29].

У більшості досліджень описано симптоми постковідного синдрому у дорослих, а даних щодо особливостей його розвитку у дітей бракує. Враховуючи різноманітність клінічних проявів, синдром може мати широкий спектр клінічних ознак. За результатами багатьох досліджень, нині визначено понад 200 різних симптомів постковідного синдрому [29].

Серед численних клінічних проявів постковідного синдрому у дітей важливе місце посідає ураження серцево-судинної системи. За даними фахової літератури, частота кардіальних змін у дітей після COVID-19 та при мультисистемному запальному синдромі коливається в широких межах і включає транзиторну дисфункцію міокарда, порушення ритму та провідності, зниження фракції викиду лівого шлуночка, дилатацію його порожнин, підвищення рівнів тропоніну I та N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) [31,32,33,34]. Крім гострої фази, важливою є динаміка відновлення скоротливої функції. За даними ехокардіографії та MPT серця D. M. Carretta et al. показали, що у 72 % дітей з MIS-C на час госпіталізації було зафіксовано набрякові зміни міокарда (підвищення T2-сигналу), які повністю регресували через 3 місяці у 80 % дітей, але у 20 % випадків зберігалися мінімальні залишкові зміни T1/T2-мепінгу. Це свідчить про субклінічне хронічне запалення навіть після клінічного одужання [35].

Згідно з висновками В. Р. Мішук і співавт., які описали три клінічні випадки серцево-судинних ускладнень, асоційованих із пост-COVID-19, у дітей віком вісім, дев'ять та один рік, навіть у хворих із помірним перебігом COVID-19 можливе формування транзиторного міокардиту з тахіаритмічними проявами та підвищенням тропоніну I до 0,15 нг/мл і NT-proBNP до 6000 пг/мл. В усіх пацієнтів функція серця повністю відновилася про-

Таблиця 1. Інтегрований огляд рівня біомаркерів і функціональних показників ураження серця при COVID-19 / MIS-C у дітей (середні значення та частота виявлення)

Показник	Частота змін
NT-proBNP >500 пг/мл	68–75 %
Тропонін I >0,1 нг/мл	55–70 %
Фракція викиду лівого шлуночка <50 %	40–45 %
Дилатація коронарних артерій	10–12 %
Порушення процесів реполяризації на ЕКГ	50–60 %
Тривалість зниження фракції викиду >4 тижні	25–30 %

Таблиця 2. Показники коагуляційної та запальної відповіді у дітей із постковідним синдромом (long COVID) порівняно з нормальними значеннями [28,20,34,35]

Показник	Отримане значення	Нормальний рівень
СРБ	25,4 ± 8,6 мг/л	<5 мг/л
D-димер	1180 ± 460 нг/мл	<500 нг/мл
Фібриноген	5,2 ± 0,9 г/л	2–4 г/л
Феритин	520 ± 130 мкг/л	<200 мкг/л
IL-6	35 ± 12 пг/мл	<7 пг/мл

тягом 6 місяців, що підтверджує оборотність більшості показників кардіальних уражень [36].

Наведені в таблиці 1 дані узагальнюють основні біомаркерні та функціональні ознаки ураження серця у дітей із COVID-19 та MIS-C і підтверджують доцільність динамічного кардіологічного моніторингу таких пацієнтів.

Важливою патогенетичною особливістю постковідного синдрому у дітей є активація коагуляційної ланки гемостазу на фоні системного запалення та ендотеліальної дисфункції. За результатами мультицентрового когортного дослідження A. Zabeida et al., у дітей із підтвердженим SARS-CoV-2 або MIS-C підвищення рівня D-димеру реєстрували у 94,7 % випадків, фібриногену – у 60,0 %, подовження протромбінового часу – у 52,0 %, активованого часткового тромбoplastинового часу – у 19,0 %, але клінічно значущі тромбози залишалися поодинокими [28]. Подібні тенденції підтверджені також за даними вітчизняних досліджень. Так, O. Boyarchuk et al. показали, що у дітей із MIS-C підвищення D-димеру понад 1000 нг/мл зафіксовано у 67 % випадків, гіперфібриногенемія – у 58 %, тромбоцитопенія – у 30 %. Автори встановили позитивний кореляційний зв'язок між рівнями D-димеру та NT-proBNP, що свідчить про патогенетичний зв'язок між активацією гемостазу та запальним ураженням міокарда [20].

Отже, зміни системи коагуляції при постковідному синдромі в дітей слід розглядати як складову єдиного імунзапально-ендотеліального каскаду, що має важливе значення для формування серцево-судинних ускладнень (табл. 2).

Такі показники підтверджують активність системної запальної відповіді та цитокиновий шторм, що відіграє ключову роль у патогенезі MIS-C. Підвищення IL-6 та IL-10 у поєднанні з активацією тромбоцитів і ендотеліальною дисфункцією зумовлюють розвиток мікроангіопатичного запалення з пошкодженням дрібних судин серця, легень, печінки та мозку. Механізм цього процесу полягає у зниженні активності АПФ-2, надлишкової активації ангіотензину II та зменшенні продукції оксиду азоту, що спричиняє вазоконстрикцію і, як наслідок, ішемію та гіпоксію тканин [25,26].

Таблиця 3. Інтегрований аналіз частоти неврологічних і психоемоційних проявів у дітей після COVID-19 [22,23,24,36]

Клінічні прояви	Частота виявлення
Втомлюваність, астенія	45–60 %
Порушення концентрації уваги, «brain fog»	25–35 %
Порушення сну, інсомнія	20–30 %
Тривожність, емоційна лабільність	25–40 %
Когнітивне зниження / пам'ять	15–25 %
Депресивні прояви	10–15 %

Біохімічні зміни при COVID-19 у дітей також мають системний характер. Найчастіше виявляють гіпопротеїнемію, помірне підвищення активності аланінаміно-трансферази та аспартатамінотрансферази, збільшення рівнів лактатдегідрогенази і креатинфосфокінази, що свідчить про цитолітичний синдром.

У статті Л. В. Пипи та співавт. наголошено на діагностичній значущості оцінки біохімічних показників крові, зокрема феритину, альбуміну, лактатдегідрогенази та D-димеру, що характеризують вираженість гіперзапального процесу та поліорганного ураження [37]. Такі порушення пов'язані з метаболічними ефектами тривалого запалення, цитокіновим навантаженням і дисфункцією печінки, що виконує роль депо для імунних медіаторів. Паралельно у більшості дітей діагностують помірну анемію (гемоглобін – 100–110 г/л), лейкоцитоз із зсувом формули (нейтрофіли – 65–70%), а також лімфопенію ($1,1\text{--}1,4 \times 10^9/\text{л}$). У поєднанні з високими рівнями С-реактивного білка, D-димеру та феритину ці показники є типовими для гіперзапального стану, який в окремих дітей переходить у прояви MIS-C.

Додатковим підтвердженням системної активації запалення є підвищення рівня NT-proBNP – маркера, що свідчить про напруження міокарда та підвищення тиску в шлуночках серця. У дослідженні Т. Patel et al. показано: рівні NT-proBNP перевищували 500 пг/мл у 68–75 % дітей, а в тяжких випадках – понад 5000 пг/мл [31]. Вітчизняні автори (О. В. Усачова та співавт. [34]) отримали аналогічні результати: NT-proBNP понад 4500 пг/мл зафіксовано у 62 % дітей із MIS-C. Кореляційний аналіз підтвердив тісний зв'язок між NT-proBNP, D-димером і феритином ($r = 0,61$; $p < 0,01$). На підставі цих даних дійшли висновку про інтегрований характер серцево-коагуляційного запалення [34,35,38,39].

Наведені в таблиці 2 показники характеризують поєднання гіперзапальної відповіді, коагуляційної активації та ендотеліальної дисфункції, що підтверджує мультисистемний характер постковідного синдрому у дітей та обґрунтовує необхідність комплексного лабораторного моніторингу.

За результатами дослідження М. Taquet et al., що здійснили на когорті 62 354 пацієнтів, у тому числі дітей, упродовж 6 місяців після COVID-19, у 33 % хворих визначено такі психоневрологічні симптоми, як тривожність, депресія, когнітивні порушення або інсомнія [22]. У дитячих підгрупах переважали скарги на зниження концентрації уваги, забудькуватість, емоційну лабільність, втомлюваність. Подібні результати отримали М. Nehme et al. [23] і Н. Crook et al. [24], які показали, що феномен «brain fog» (когнітивного туману) зафіксований у 25–30 % дітей, особливо тих, що мали гіпоксію в гострій фазі (табл. 3).

Вітчизняні спостереження підтверджують аналогічні закономірності: Н. А. Петріца та співавт. повідомили, що 47 % дітей після COVID-19 мали когнітивні скарги: на труднощі з концентрацією, короточасну втрату пам'яті, уповільнення мовлення. У 31 % дітей зафіксовано розлади сну, у 24 % – емоційну нестабільність, у 18 % – епізоди тривоги або депресивні реакції. Серед симптомів у підлітків переважали ознаки астеничного синдрому (загальна слабкість, швидка втомлюваність, головний біль, коливання настрою), а також посттравматичні стресові реакції, що зберігалися понад пів року після клінічного одужання [40].

Нейропсихологічні симптоми у дітей мають переважно функціональний, а не психогенний характер і є результатом нейрозапального процесу, пов'язаного з порушенням регуляції системи «гіпоталамус – гіпофіз – надниркові залози». Встановлено, що гіперактивація цитокінів, зокрема IL-6, призводить до підвищення рівня кортизолу і серотонінергічної дисфункції, що лежить в основі постковідної тривожності та астенії [22,24,26].

MPT-дослідження у дітей із постковідним синдромом підтверджують наявність субклінічних структурних змін мозку: помірне зниження об'єму сірої речовини у гіпокампі, перивентрикулярних ділянках і скроневих долях, а також порушення перфузії білої речовини. Такі дані наведено в дослідженні S. J. Yong, який показав, що у дітей із MIS-C та постковідним синдромом показники перфузії мозку, за даними MPT, залишаються зміненими до 6 місяців після клінічного одужання; це може пояснити тривалі когнітивні порушення у пацієнтів після гострої фази COVID-19 [16].

Зв'язок між ендотеліальною дисфункцією та нейрокогнітивними розладами показано у низці наукових праць. Так, за результатами дослідження Z. Al-Aly et al., високі рівні D-димеру, IL-6 і феритину є незалежними предикторами когнітивного зниження навіть у дітей без тяжкого перебігу COVID-19 [41]. Автори пояснюють це мікротромбозом дрібних судин мозку, який зумовлює ішемію, активацію мікроглії та гіпомієлінізацію нейронів.

Встановлено, що у дітей із постковідним синдромом часто виникають вегетативні розлади, які виявляють за тахікардією, лабільністю артеріального тиску, головним болем, запамороченням. Ці симптоми мають функціональний характер і можуть бути пов'язані з дисбалансом симпатичної та парасимпатичної нервової системи, спричиненим хронічним запаленням і виснаженням вегетативної регуляції [38,41,42,43].

Нейрокогнітивні та психоемоційні прояви постковідного синдрому у дітей є результатом поєданого впливу цитокінового шторму, ендотеліальної дисфункції, гіпоксії та метаболічних порушень, які уражають нейроваскулярну структуру мозку. Ці прояви врешті призводять до розвитку тривожності, астенії, когнітивної дисфункції, в окремих випадках – до синдрому поствірусної хронічної втоми або міалгічного енцефаломієліту [21].

Отже, дитячий постковідний синдром має виражений нейроваскулярний компонент, що визначає стійкість когнітивних і поведінкових розладів. Здебільшого ці прояви оборотні, але можуть зберігатися тривалий час і потребують мультидисциплінарного спостереження із залученням педіатра, невролога, кардіолога та психолога.

На підставі проаналізованих даних встановлено, що постковідний синдром у дітей має мультисистемний, поліетіологічний і гетерогенний характер, який формується внаслідок комбінації імунозапальних, судинно-ендотеліальних, коагуляційних, метаболічних і нейрогуморальних механізмів. Його клінічна картина не є випадковим набором симптомів, а характеризує взаємно пов'язані процеси системного запалення, ендотеліальної дисфункції, мікроциркуляторних розладів і дисбалансу цитокінової регуляції.

Ключовою ланкою патогенезу є дисрегуляція осі «імунзапалення – ендотелій – мікроциркуляція». Після первинного інфікування SARS-CoV-2 вірусна реплікація активує вроджений імунітет і спричиняє надмірне вивільнення прозапальних цитокінів: інтерлейкінів (IL-6, IL-1 β , IL-10), інтерферону γ , фактора некрозу пухлин- α (TNF- α). Так званий цитокіновий шторм призводить до генералізованого запалення, яке у дітей має специфічний профіль – визначають переважання інтерлейкінів 6 і 10 при відносно помірній нейтрофільній реакції; це обґрунтовує рідкісність випадків тяжкого деструктивного ураження органів [16,24,26].

Взаємозв'язок між кардіальними та коагуляційними змінами підтверджено високим рівнем кореляції між D-димером, NT-proBNP, феритином і тропоніном I ($r = 0,58-0,72$; $p < 0,05$), що встановлений у низці досліджень [20,28,29,31]. Отже, дійшли висновку, що запальний та ендотеліальний компоненти діють синхронно, формуючи синдром мультисистемного запалення. Паралельно з цим процесом активується оксидативний стрес, який спричиняє апоптоз кардіоміоцитів та ендотеліоцитів, пошкодження мітохондрій і метаболічну дисфункцію. Зменшення активності антиоксидантних ферментів (каталази, супероксиддисмутази) зафіксовано у більшості дітей із постковідним синдромом [36,41].

Аналіз клінічних серій дав змогу встановити, що у 85–90 % дітей із постковідним синдромом спостерігали повне або часткове відновлення протягом 6–12 місяців за умови адекватної імунomodulatory та підтримувальної терапії (внутрішньовенний імуноглобулін, глюкокортикостероїди, антикоагулянти, симптоматична кардіо- й психокорекція) [34,36,44,45]. Проте у 10–15 % випадків визначено персистентні симптоми, як-от збереження втомлюваності, тахікардія, субфебрилітет, когнітивні труднощі. Це свідчить про тривалий перебіг запального процесу або аутозапальне пошкодження.

Отже, постковідний синдром у дітей слід визначати не як ускладнення гострої інфекції, а як нову нозологічну одиницю мультисистемного типу, що поєднує ознаки кардіоваскулярного, неврологічного, імунного та психоемоційного ураження. Його формування відбувається на фоні взаємодії вірусних, генетичних і середовищних факторів, а перебіг залежить від тяжкості первинної інфекції, індивідуальних особливостей імунної відповіді та особливостей супутніх станів.

Висновки

1. Постковідний синдром у дітей є актуальною проблемою, яку доцільно вивчати на міждисциплінарному рівні, втім наявні дані обмежені невеликим обсягом

досліджень педіатричної популяції та коротким періодом спостереження.

2. Безсимптомний і легкий перебіг коронавірусної хвороби у дітей не виключає можливості тяжкого перебігу постковідного синдрому. Продовження дослідження клінічних варіантів постковідного синдрому має ґрунтуватися на точних даних щодо причин і особливостей його розвитку.

3. Ендотеліальна дисфункція є центральним патогенетичним механізмом постковідного синдрому, що поєднує системні запальні, кардіальні, коагуляційні та неврологічні прояви. Вірусна взаємодія з рецептором АПФ-2 призводить до порушення вазорегуляції, підвищення судинної проникності, мікротромбозу та ішемії тканин. Це підтверджено кореляцією між D-димером, феритином і NT-proBNP, що встановлена у результаті міжнародних, й українських досліджень.

4. Серцево-судинні прояви постковідного синдрому є одними з найчастіших, їх виявляють у 60–75 % дітей, які перенесли COVID-19 або MIS-C. Найбільш типовими є транзиторна дисфункція міокарда, порушення реполяризації, дилатація лівого шлуночка, зниження фракції викиду та аритмії.

Перспективи подальших досліджень передбачають оцінювання оборотності та тривалості постковідного синдрому, а також аналіз його впливу на загальний стан і якість життя дітей.

Фінансування

Дослідження здійснено без фінансової підтримки.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 03.11.2025

Після доопрацювання / Revised: 30.04.2026

Схвалено до друку / Accepted: 06.05.2026

Відомості про авторів:

Лямцева О. В., аспірант каф. факультетської педіатрії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0009-0003-5479-5953

Недельська С. М., д-р мед. наук, професор, зав. каф. факультетської педіатрії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-2277-3875

Information about the authors:

Liamtseva O. V., MD, PhD student at the Department of Faculty Pediatric, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Nedel'ska S. M., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Faculty Pediatric, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.



Олена Лямцева (Olena Liamtseva)
e.lyamtseva96@gmail.com

References

- Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr.* 2020;109(6):1088-95. doi: 10.1111/apa.15270

2. Radtke T, Ulyte A, Puhan MA, Kriemler S. Long-term Symptoms After SARS-CoV-2 Infection in Children and Adolescents. *JAMA*. 2021;326(9):869-71. doi: [10.1001/jama.2021.11880](https://doi.org/10.1001/jama.2021.11880)
3. Palacios S, Krivchenia K, Eisner M, Young B, Ramilo O, Mejias A, et al. Long-term pulmonary sequelae in adolescents post-SARS-CoV-2 infection. *Pediatr Pulmonol*. 2022;57(10):2455-63. doi: [10.1002/ppul.26059](https://doi.org/10.1002/ppul.26059)
4. Behnood SA, Shafran R, Bennett SD, Zhang A, O'Mahoney LL, Stephenson TJ, et al. Persistent symptoms following SARS-CoV-2 infection amongst children and young people: A meta-analysis of controlled and uncontrolled studies. *J Infect*. 2022;84(2):158-70. doi: [10.1016/j.jinf.2021.11.011](https://doi.org/10.1016/j.jinf.2021.11.011)
5. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Ayuzo Del Valle NC, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, et al. Long-COVID in children and adolescents: a systematic review and meta-analyses. *Sci Rep*. 2022;12(1):9950. doi: [10.1038/s41598-022-13495-5](https://doi.org/10.1038/s41598-022-13495-5)
6. Maddux AB, Berbert L, Young CC, Feldstein LR, Zambrano LD, Kucukak S, et al. Health Impairments in Children and Adolescents After Hospitalization for Acute COVID-19 or MIS-C. *Pediatrics*. 2022;150(3):e2022057798. doi: [10.1542/peds.2022-057798](https://doi.org/10.1542/peds.2022-057798)
7. Funk AL, Kuppermann N, Florin TA, Tancredi DJ, Xie J, Kim K, et al. Post-COVID-19 Conditions Among Children 90 Days After SARS-CoV-2 Infection. *JAMA Netw Open*. 2022;5(7):e2223253. doi: [10.1001/jamanetworkopen.2022.23253](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.23253)
8. Doshi JA, Sheils NE, Buresh J, Quinicot E, Islam N, Chen Y, et al. SARS-CoV-2 Sequelae and Postdischarge Health Care Visits Over 5 Months Follow-up Among Children Hospitalized for COVID-19 or MIS-C. *Pediatr Infect Dis J*. 2022;41(12):e513-e516. doi: [10.1097/INF.0000000000003692](https://doi.org/10.1097/INF.0000000000003692)
9. Greenhalgh T, Knight M, A'Court C, Buxton M, Husain L. Management of post-acute covid-19 in primary care. *BMJ*. 2020;370:m3026. doi: [10.1136/bmj.m3026](https://doi.org/10.1136/bmj.m3026)
10. Zimmermann P, Pittet LF, Curtis N. How Common is Long COVID in Children and Adolescents? *Pediatr Infect Dis J*. 2021;40(12):e482-7. doi: [10.1097/INF.0000000000003328](https://doi.org/10.1097/INF.0000000000003328)
11. Sokolowska M, Lukasik ZM, Agache I, Akdis CA, Akdis D, Akdis M, et al. Immunology of COVID-19: Mechanisms, clinical outcome, diagnostics, and perspectives-A report of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI). *Allergy*. 2020;75(10):2445-76. doi: [10.1111/all.14462](https://doi.org/10.1111/all.14462)
12. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020;8(4):420-2. doi: [10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X)
13. Tian S, Hu W, Niu L, Liu H, Xu H, Xiao SY. Pulmonary Pathology of Early-Phase 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia in Two Patients With Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2020;15(5):700-4. doi: [10.1016/j.jtho.2020.02.010](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.02.010)
14. Sinha P, Matthay MA, Calfee CS. Is a "Cytokine Storm" Relevant to COVID-19? *JAMA Intern Med*. 2020;180(9):1152-4. doi: [10.1001/jamainternmed.2020.3313](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.3313)
15. Buonsenso D, Munblit D, De Rose C, Sinatti D, Ricchiuto A, Carfi A, et al. Preliminary evidence on long COVID in children. *Acta Paediatr*. 2021;110(7):2208-11. doi: [10.1111/apa.15870](https://doi.org/10.1111/apa.15870)
16. Yong SJ. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect Dis (Lond)*. 2021;53(10):737-54. doi: [10.1080/23744235.2021.1924397](https://doi.org/10.1080/23744235.2021.1924397)
17. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 [Internet]. NICE. [cited 2026 May 4]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188>
18. Perego E, Callard F, Stras L, Melville-Jóhannesson B, Pope R, Alwan N. Why the Patient-Made Term "Long Covid" is needed. *Wellcome Open Res*. 2020. p. 224. Available from: [10.12688/wellcomeopenres.16307.1](https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.16307.1)
19. Walsh-Messinger J, Manis H, Vrabec A, Sizemore J, Bishop K, Debidada M, et al. The kids are not alright: A preliminary report of Post-COVID syndrome in university students. *J Am Coll Health*. 2023;71(5):1367-73. doi: [10.1080/07448481.2021.1927053](https://doi.org/10.1080/07448481.2021.1927053)
20. Boyarchuk O, Perestiuk V, Kosovska T, Volianska L. Coagulation profile in hospitalized children with COVID-19: pediatric age dependency and its impact on long COVID development. *Front Immunol*. 2024;15:1363410. doi: [10.3389/fimmu.2024.1363410](https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1363410)
21. Mahase E. Long covid could be four different syndromes, review suggests. *BMJ*. 2020;371:m3981. doi: [10.1136/bmj.m3981](https://doi.org/10.1136/bmj.m3981)
22. Taquet M, Luciano S, Geddes JR, Harrison PJ. Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorder: retrospective cohort studies of 62 354 COVID-19 cases in the USA. *Lancet Psychiatry*. 2021;8(2):130-40. doi: [10.1016/S2215-0366\(20\)30462-4](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30462-4)
23. Nehme M, Brailard O, Alcoba G, Aebischer Perone S, Courvoisier D, Chappuis F, et al. COVID-19 Symptoms: Longitudinal Evolution and Persistence in Outpatient Settings. *Ann Intern Med*. 2021;174(5):723-5. doi: [10.7326/M20-5926](https://doi.org/10.7326/M20-5926)
24. Crook H, Raza S, Nowell J, Young M, Edison P. Long covid-mechanisms, risk factors, and management. *BMJ*. 2021;374:n1648. doi: [10.1136/bmj.n1648](https://doi.org/10.1136/bmj.n1648)
25. Dalan R, Bornstein SR, El-Arrouche A, Rodionov RN, Markov A, Wielockx B, et al. The ACE-2 in COVID-19: Foe or Friend? *Horm Metab Res*. 2020;52(5):257-63. doi: [10.1055/a-1155-0501](https://doi.org/10.1055/a-1155-0501)
26. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med*. 2021;27(4):601-15. doi: [10.1038/s41591-021-01283-z](https://doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z)
27. Jimeno-Almazán A, Pallarés JG, Buendía-Romero Á, Martínez-Cava A, Franco-López F, Sánchez-Alcaraz Martínez BJ, et al. Post-COVID-19 Syndrome and the Potential Benefits of Exercise. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(10):5329. doi: [10.3390/ijerph18105329](https://doi.org/10.3390/ijerph18105329)
28. Zabeida A, Winikoff R, Pelland-Marcotte MC, Charlebois J, Sabapathy C. COVID-19-associated coagulopathy in children: A multicenter observational cohort study. *Pediatr Blood Cancer*. 2023;70(1):e30079. doi: [10.1002/pbc.30079](https://doi.org/10.1002/pbc.30079)
29. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review. *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):831-40. doi: [10.1001/jamacardio.2020.1286](https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1286)
30. Matta J, Wiemik E, Robineau O, Carrat F, Touvier M, Severi G, et al. Association of Self-reported COVID-19 Infection and SARS-CoV-2 Serology Test Results With Persistent Physical Symptoms Among French Adults During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Intern Med*. 2022;182(1):19-25. doi: [10.1001/jamainternmed.2021.6454](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2021.6454)
31. Patel T, Kelleman M, West Z, Peter A, Dove M, Butto A, et al. Comparison of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children-Related Myocarditis, Classic Viral Myocarditis, and COVID-19 Vaccine-Related Myocarditis in Children. *J Am Heart Assoc*. 2022;11(9):e024393. doi: [10.1161/JAHA.121.024393](https://doi.org/10.1161/JAHA.121.024393)
32. Hliebova LP, Andrushchenko IV. [Multisystem inflammatory syndrome in children (COVID-19): cardiovascular complications]. *Ukrainian Medical Journal*. 2026;(3). Ukrainian. doi: [10.32471/umj.1680-3051.275823](https://doi.org/10.32471/umj.1680-3051.275823)
33. Guner Ozenen G, Akaslan Kara A, Kiymet E, Boncuoglu E, Sahinkaya S, Cem E, et al. The Evaluation of Troponin I Levels and Myocarditis in Children with COVID-19: A Pediatric Single-Center Experience. *Pediatr Cardiol*. 2023;44(4):873-81. doi: [10.1007/s00246-022-03017-5](https://doi.org/10.1007/s00246-022-03017-5)
34. Usachova OV, Aleksiiuk DV. Multisystem pediatric inflammatory syndrome associated with COVID-2019 in the Zaporizhzhia region. *Pathologia*. 2023;20(3):289-94. doi: [10.14739/2310-1237.2023.3.286445](https://doi.org/10.14739/2310-1237.2023.3.286445)
35. Carretta DM, Silva AM, D'Agostino D, Topi S, Lovero R, Charitos IA, et al. Cardiac Involvement in COVID-19 Patients: A Contemporary Review. *Infect Dis Rep*. 2021;13(2):494-517. doi: [10.3390/idr13020048](https://doi.org/10.3390/idr13020048)
36. Mishchuk V, Lytvyn H, Pryimakova V, Ivaniushko O, Stavis M, Kuzminov Y. Post-COVID-19 cardiovascular complications in children. Description of clinical cases. *Child's health*. 2024;19(6):375-81. doi: [10.22141/2224-0551.19.6.2024.1742](https://doi.org/10.22141/2224-0551.19.6.2024.1742)
37. Pypa LV, Odarchuk IV, Lysytsia YM, Ruda VI, Krenov KY. Polymorphism of clinical manifestations, experience of diagnosis and treatment of multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 in children. *Modern Pediatrics*. Ukraine. 2022;(8):37-44. doi: [10.15574/SP.2022.128.37](https://doi.org/10.15574/SP.2022.128.37)
38. Jiehao C, Jin X, Daojiong L, Zhi Y, Lei X, Zhenghai Q, et al. A Case Series of Children With 2019 Novel Coronavirus Infection: Clinical and Epidemiological Features. *Clin Infect Dis*. 2020;71(6):1547-51. doi: [10.1093/cid/ciaa198](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa198)
39. Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li YY, Qu J, et al. SARS-CoV-2 Infection in Children. *N Engl J Med*. 2020;382(17):1663-5. doi: [10.1056/NEJMc2005073](https://doi.org/10.1056/NEJMc2005073)
40. Petritsa NA, Lukyanenko NS, Kech NR. [Specifics of clinical manifestations of post-COVID-19 syndrome in children]. *Modern Pediatrics*. Ukraine. 2024;(4):48-55. Ukrainian. doi: [10.15574/SP.2024.140.48](https://doi.org/10.15574/SP.2024.140.48)
41. Al-Aly Z, Xie Y, Bowe B. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19. *Nature*. 2021;594(7862):259-64. doi: [10.1038/s41586-021-03553-9](https://doi.org/10.1038/s41586-021-03553-9)
42. Das BB, Akam-Venkata J, Abdulkarim M, Hussain T. Parametric Mapping Cardiac Magnetic Resonance Imaging for the Diagnosis of Myocarditis in Children in the Era of COVID-19 and MIS-C. *Children (Basel)*. 2022;9(7):1061. doi: [10.3390/children9071061](https://doi.org/10.3390/children9071061)
43. Kuehn BM. Post-COVID-19 Symptoms Were Worse Than Cancer's Effects. *JAMA*. 2021;326(8):692. doi: [10.1001/jama.2021.12353](https://doi.org/10.1001/jama.2021.12353)
44. Kaushik S, Aydin SI, Derespina KR, Bansal PB, Kowalsky S, Trachtman R, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection (MIS-C): A Multi-institutional Study from New York City. *J Pediatr*. 2020;224:24-9. doi: [10.1016/j.jpeds.2020.06.045](https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.06.045)
45. Herridge MS, Moss M, Hough CL, Hopkins RO, Rice TW, Bienvenu OJ, et al. Recovery and outcomes after the acute respiratory distress syndrome (ARDS) in patients and their family caregivers. *Intensive Care Med*. 2016;42(5):725-38. doi: [10.1007/s00134-016-4321-8](https://doi.org/10.1007/s00134-016-4321-8)

Divergent clinical phenotypes of post-inflammatory interventricular septal injury in young military personnel

V. A. Lysenko¹A,B,C,D, V. V. Syvolap¹E,F, I. S. Titova²B,C

¹Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine, ²Municipal Non-Profit Enterprise "City Hospital of Emergency and First Aid", Zaporizhzhia, 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

Post-inflammatory myocardial injury in young, physically active populations like military personnel presents significant diagnostic and prognostic challenges. Inflammation triggered by infections, systemic stress, or thoracic trauma may escape detection by standard electrocardiography (ECG) and biomarkers. When localized within the interventricular septum (IVS), it may impair both conduction and contractility, increasing the risk of adverse cardiac events.

Aim. To demonstrate the clinical heterogeneity of post-inflammatory interventricular septal injury and highlight the role of cardiac magnetic resonance (CMR) imaging in diagnosis and risk stratification.

Materials and methods. A comparative analysis of myocardial changes was conducted in two young male servicemembers who developed significant cardiac manifestations following presumed inflammatory triggers (infection and trauma). Clinical evaluation included ECG, ambulatory rhythm monitoring, serum biomarkers, and CMR.

Results. Both patients demonstrated preserved or only minimally elevated biomarkers, underscoring the limitations of laboratory screening alone. Case 1: a 40-year-old patient developed presyncope after pneumonia and blast-related trauma. Monitoring revealed high-grade atrioventricular block (Mobitz Type II). CMR identified focal intramural late gadolinium enhancement within the basal IVS, necessitating permanent pacemaker implantation. Case 2: a 39-year-old patient presented with acute dyspnea and fatigue after a viral infection. Despite a normal ECG, CMR revealed segmental fibrosis of the IVS with a moderately reduced left ventricular ejection fraction (45 %) without conduction disturbances.

Conclusions. Post-inflammatory septal injury in young military personnel manifests across a broad clinical spectrum, ranging from malignant conduction failure to early-onset heart failure. These cases underscore the pivotal diagnostic value of CMR in detecting structural changes that remain occult on echocardiography. Early comprehensive evaluation and risk stratification are essential to prevent sudden cardiac death and preserve operational readiness.

Keywords:

myocarditis, ventricular septum, atrioventricular block, cardiac magnetic resonance imaging (cardiac MRI), heart failure, sudden cardiac death.

Zaporozhye
Medical Journal.
2026;28(3):289-296

Різні клінічні фенотипи постзапального пошкодження міжшлуночкової перетинки у молодих військовослужбовців

В. А. Лисенко, В. В. Сиволап, І. С. Тітова

Постзапальне ураження міокарда у молодих людей, які ведуть активний спосіб життя, зокрема у військовослужбовців, часто становить складну діагностичну та прогностичну проблему. Запальне ураження міокарда, спричинене інфекціями, системним стресом або травмою грудної клітки, може не бути виявлене за даними стандартної електрокардіографії (ЕКГ) та шляхом визначення біомаркерів пошкодження міокарда. За локалізацією у міжшлуночкової перетинці воно може порушувати і провідність, і скоротливість, підвищуючи ризик несприятливих кардіальних подій.

Мета роботи – показати клінічну гетерогенність постзапального ураження міжшлуночкової перетинки та висвітлити роль магнітно-резонансної томографії серця (МРТ серця) у діагностиці та стратифікації ризиків.

Матеріали і методи. Здійснили порівняльний аналіз міокардіальних змін у двох молодих чоловіків-військовослужбовців, у яких зафіксовано значущі кардіальні прояви після впливу ймовірних запальних тригерів (інфекція та травма). Клінічне обстеження передбачало виконання ЕКГ, амбулаторного моніторингу ритму, визначення біомаркерів пошкодження міокарда, МРТ серця.

Результати. В обох пацієнтів встановлено нормальні або лише незначно підвищені рівні біомаркерів, що підтверджує обмеженість лише лабораторного скринінгу. Випадок 1 описує 40-річного пацієнта, у якого виникло пресинкопе на фоні синусової брадикардії після пневмонії та мінно-вибухової травми. За даними амбулаторного моніторингу визначено атріовентрикулярну блокаду високого ступеня (Мобітц II) та тривалі вентрикулярні паузи (>2200 мс). Під час МРТ серця виявлено осередкове інтрамуральне пізнє накопичення гадолінію у базальному відділі перетинки; це зумовило необхідність імплантації постійного кардіостимулятора. Випадок 2 стосується 39-річного пацієнта з симптомами серцевої недостатності, що виникли гостро (задишка та втома) невдовзі після вірусної інфекції. Незважаючи на те, що за даними ЕКГ зміни не виявлено, під час МРТ серця визначено сегментарний фіброз міжшлуночкової перетинки та помірно знижену фракцію викиду лівого шлуночка (45 %) без порушень провідності.

Висновки. Постзапальне ураження перетинки має широкий клінічний спектр – від злоякісних порушень провідності до ранньої серцевої недостатності. Описані випадки підтверджують критичну цінність МРТ серця для виявлення структурних

Ключові слова:

міокардит, міжшлуночкова перетинка, атріовентрикулярна блокада, магнітно-резонансна томографія серця (МРТ серця), серцева недостатність, раптова серцева смерть.

Запорізький
медичний журнал.
2026. Т. 28, № 3(156).
С. 289-296

змін, що залишаються непомітними при ехокардіографії. Раннє комплексне обстеження та стратифікація ризику необхідні для запобігання раптовій серцевій смерті та забезпечення оперативної готовності особового складу.

Atrioventricular (AV) conduction disturbances in young and middle-aged adults represent a profound diagnostic and prognostic challenge, particularly when they occur in the absence of known structural heart disease. While atherosclerotic coronary artery disease and age-related degenerative changes are the primary drivers of conduction failure in older populations, non-ischemic myocardial injury, specifically of inflammatory or post-infectious origin, has emerged as a critical and often underrecognized etiology in younger, physically active individuals [1,2,3].

Viral infections are well-documented triggers of myocardial inflammation, initiating a spectrum of cardiac involvement that ranges from transient, asymptomatic edema to permanent, focal fibrosis [4,5,6]. A critical clinical caveat is that post-inflammatory myocardial injury may remain subclinical. Patients often present with unremarkable surface electrocardiography (ECG), preserved or only marginally reduced systolic function, and negative cardiac biomarkers, such as Troponin I [1,3,4]. Despite this clinically “silent” profile, the underlying structural substrate can predispose patients to malignant ventricular arrhythmias, sudden cardiac death (SCD), or progressive ventricular dysfunction [7,8,9].

Young, physically active populations, most notably military personnel, occupy a unique risk category [1,2,9]. The requirement to maintain operational duties and high-intensity physical exertion during the acute or subacute phases of a viral illness can exacerbate myocardial inflammation [3,10]. This “double hit” of inflammatory stress and hemodynamic load may convert focal injury into high-risk electrical instability. When localized to the interventricular septum (IVS), where the His–Purkinje system resides, even minor scarring can disrupt infra-Hisian conduction, manifesting as high-grade AV block (Mobitz Type II) or intermittent complete heart block [5,10,11].

Conventional diagnostic tools, including transthoracic echocardiography and routine laboratory testing, frequently lack the sensitivity to detect focal, non-ischemic lesions [12,13,14]. Consequently, cardiac magnetic resonance (CMR) imaging has emerged as the gold-standard reference for non-invasive tissue characterization [3,10]. Through multiparametric techniques, specifically late gadolinium enhancement (LGE) and T1/T2 mapping, CMR can visualize intramural septal fibrosis that remains occult on other modalities [15,16,17,18,19,20].

Despite the increasing use of CMR, the clinical spectrum of post-inflammatory injury remains remarkably heterogeneous [3,16]. Comparative data regarding how similar septal injury can produce vastly different clinical phenotypes, ranging from life-threatening bradyarrhythmias to isolated heart failure, remain limited [11].

Aim

To demonstrate the clinical heterogeneity of post-inflammatory interventricular septal injury and highlight the role of cardiac magnetic resonance imaging in diagnosis and risk stratification.

Materials and methods

The cases were conducted at the Department of Pro-paedeutics of Internal Medicine, Radiation Diagnostics and Radiation Therapy, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, in the Cardiology Department of the Municipal Non-Profit Enterprise “City Hospital of Emergency and First Aid”, Zaporizhzhia, Ukraine, in accordance with the Declaration of Helsinki and Good Clinical Practice standards. The study protocol was approved by the Bioethics Commission of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University (Protocol No. 6 dated 16.04.2026). All participants provided written informed consent prior to inclusion.

This report utilizes a comparative clinical case analysis of two active-duty male military personnel presenting with new-onset cardiovascular symptoms. To ensure a comprehensive diagnostic profile, both patients underwent an escalated evaluation protocol consisting of a detailed retrospective analysis of infectious, inflammatory, and environmental exposures, with specific focus on the temporal relationship between viral illness or trauma and the onset of cardiac symptoms.

Serial 12-lead ECG and 24-hour ambulatory Holter monitoring were utilized to quantify arrhythmic burden and characterize conduction stability. We prioritized the detection of infra-Hisian markers such as Mobitz Type II patterns and prolonged ventricular pauses [7,11].

Serum cardiac Troponin I and inflammatory markers were assessed at multiple time points to detect acute myocardial necrosis or ongoing systemic inflammation [1,4].

Transthoracic echocardiography was performed using an Esaote MyLab Eight system (Italy) with M-mode, B-mode, Doppler imaging, tissue Doppler imaging in accordance with the current clinical guidelines [12,13,14]. Clinical reporting was standardized according to the ASE guidelines to ensure accuracy in describing myocardial echogenicity and wall motion abnormalities [21,22].

Both patients were scanned using a 1.5-Tesla MRI system following a standardized multiparametric protocol designed to detect non-ischemic myocardial injury. The protocol adhered to the updated Lake Louise Criteria for myocardial inflammation [1,5,15].

Standard segmented steady-state free precession cine sequences were acquired in long-axis (2-chamber, 3-chamber, and 4-chamber) and short-axis views [13,15] to calculate left ventricular end-diastolic and end-systolic volumes, left ventricular ejection fraction (LVEF), regional wall motion abnormalities, with specific attention to the IVS.

To enhance the detection of subclinical myocardial injury, comprehensive tissue characterization was performed using advanced parametric mapping techniques in conjunction with conventional CMR sequences [17,18].

Myocardial edema was assessed using T2-weighted imaging and T2 mapping, which are sensitive markers of acute inflammatory activity [17].

LGE imaging was acquired 10–15 minutes following intravenous administration of a gadolinium-based contrast agent (0.1–0.2 mmol/kg) using inversion-recovery sequenc-

1



Fig. 1. Episodes of atrioventricular block documented on 24-hour ambulatory Holter monitoring.

es. LGE was used to assess the presence, distribution, and extent of myocardial replacement fibrosis [23,24].

A non-ischemic pattern of myocardial injury was defined by mid-wall or subepicardial LGE distribution with sparing of the subendocardial layer [19]. Given the clinical relevance of conduction system involvement, particular attention was paid to the IVS. Septal LGE, especially when localized to the basal or mid-septal segments, was interpreted in the context of the known anatomical course of the His bundle and proximal bundle branches [5,10,19].

The cases were analyzed side-by-side to contrast the “arrhythmic phenotype” (Case 1) against the “myopathic phenotype” (Case 2). Therapeutic decisions ranging from guideline-directed medical therapy (GDMT) to the surgical implantation of a permanent pacemaker were based on the integration of CMR-detected structural substrates and the clinical risk of SCD [1,2,22].

Results

The series comprise two male active-duty military personnel, aged 40 and 39 years, with previously unremarkable cardiovascular histories. Prior to the index events, both individuals demonstrated high levels of physical fitness and operational readiness, with no documented coronary artery disease, congenital cardiac anomalies, or systemic comorbidities. In both cases, onset of clinical symptoms was temporally associated with specific inflammatory triggers encountered during the performance of military duties.

Case 1: the arrhythmic phenotype. A 40-year-old male presented for evaluation following a complex clinical course initiated by blast-related thoracic trauma (July 2025), subsequently complicated by post-traumatic pneumonia. Over a three-week period, the patient experienced escalating symptoms, including recurrent presyncope, orthostatic dizziness, exertional headaches, and a subjective sensation of “cardiac pauses”. Upon admission, the patient was he-

modynamically stable but presented with significant resting bradycardia (heart rate 44–46 bpm).

Initial 12-lead ECG demonstrated sinus bradycardia and a rightward axis deviation with captured episodes of intermittent second-degree AV block, specifically Mobitz Type II.

To further characterize the arrhythmic burden, 24-hour ambulatory Holter monitoring was performed, which confirmed high-risk conduction system instability (Fig. 1).

Holter monitoring revealed a heart rate ranging from 30 bpm to 107 bpm, 36 distinct episodes of ventricular pauses exceeding 2000 ms (with the longest R-R interval reaching 2289 ms), and 119 isolated polymorphic premature ventricular complexes.

Laboratory analysis demonstrated minimal Troponin I elevation (0.1 ng/mL), suggesting low-grade ongoing myocardial injury.

Transthoracic echocardiography revealed significant adverse remodeling, characterized by dilation of both the left atrium (left atrial volume index – 35 mL/m²) and the left ventricle (LV) (end-diastolic volume index – 93.8 mL/m²). Valvular assessment identified mild-to-moderate functional mitral regurgitation and mild tricuspid regurgitation. The overall LV geometry remained within normal limits (LV mass index – 113 g/m², relative wall thickness – 0.29). The IVS exhibited heterogeneous echogenicity, highly suggestive of post-fibrotic structural changes. Diastolic assessment indicated Grade I dysfunction with elevated filling pressures. Global systolic function was mildly reduced (LVEF 50 %), and a small pericardial effusion was visualized (Fig. 2, 3).

CMR imaging provided the definitive diagnosis, demonstrating intramural non-ischemic late gadolinium enhancement within the interventricular septum, consistent with post-inflammatory myocardial injury rather than subendocardial ischemic damage. T2-weighted imaging revealed no evidence of active myocardial inflammation,

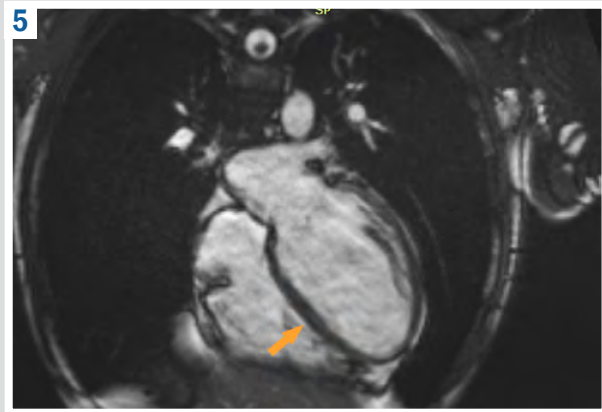
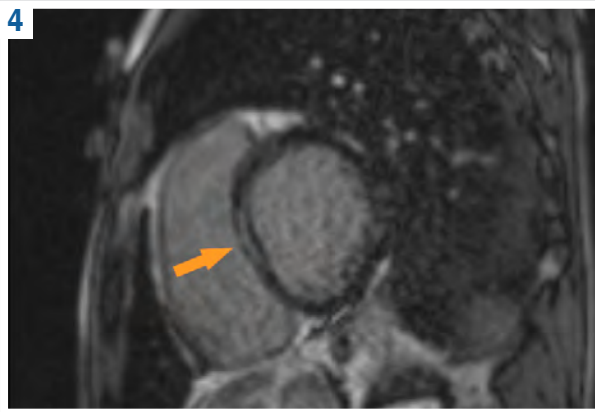
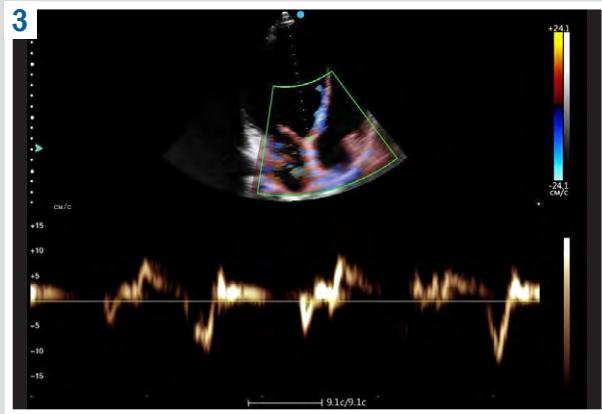
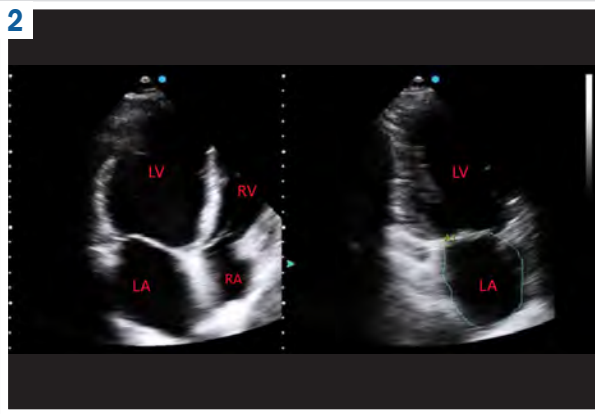


Fig. 2. Transthoracic echocardiography: apical four- and two-chamber views. **LA:** left atrium; **LV:** left ventricle; **RA:** right atrium; **RV:** right ventricle.

Fig. 3. Tissue Doppler imaging of the interventricular septum.

Fig. 4. Cardiac magnetic resonance imaging of the heart. Arrow indicates intramural non-ischemic late gadolinium enhancement.

Fig. 5. Cardiac magnetic resonance of the heart: apical four-chamber view. Arrow demonstrates intramural non-ischemic late gadolinium enhancement.

edema, or infiltration (T2 ratio <2.0), suggesting a chronic fibrotic stage rather than acute myocarditis.

Mildly reduced left ventricular systolic function (LVEF 49 %) and trace pericardial effusion were additionally observed (Fig. 4, 5).

The patient was stabilized with GDMT for subclinical heart failure, including ACE inhibitors and spironolactone; however, beta-blockers were strictly contraindicated due advanced conduction disease. Given the high risk of progression to complete heart block, a permanent pacemaker (Vivatron G70A) was implanted.

The post-procedural course was uncomplicated. Subsequent ECG monitoring demonstrated stable pacing without recurrence of prolonged pauses or high-grade AV block.

Following device implantation and optimization of medical therapy, the patient reported resolution of neurological symptoms and no episodes of dizziness or presyncope and was advised temporary restriction from intense physical activity, with planned gradual return to duty under cardiology supervision.

Case 2: the myopathic phenotype. A 39-year-old male active-duty servicemember was admitted with a 14-day history of progressively worsening exertional dyspnea and pronounced generalized weakness, leading to a reduction in physical performance. The onset of symptoms followed a

documented mild viral upper respiratory tract infection treated conservatively while on duty. Unlike Case 1, the patient denied episodes of syncope, presyncope, palpitations, or dizziness, suggesting a predominantly mechanical rather than electrical cardiac manifestation.

Serial 12-lead ECGs consistently demonstrated normal sinus rhythm at a rate of approximately 90 bpm, with preserved QRS morphology, normal AV conduction, and no intraventricular conduction delays. Importantly, repeated measurements of cardiac Troponin I remained within the normal reference range throughout hospitalization, supporting a subacute or clinically silent inflammatory myocardial process rather than ongoing myocyte necrosis.

Transthoracic echocardiography revealed fibro-sclerotic thickening of the aortic root and the leaflets of both aortic and mitral valves without hemodynamically significant valvular stenosis. Mild (Grade I) mitral and tricuspid regurgitation were present. LV geometry was preserved (LV mass index 93 g/m², relative wall thickness 0.33); however, diastolic function assessment demonstrated Grade II diastolic dysfunction with elevated LV filling pressures, indicating reduced myocardial compliance.

Notably, the IVS exhibited marked echogenicity heterogeneity, raising suspicion of post-inflammatory

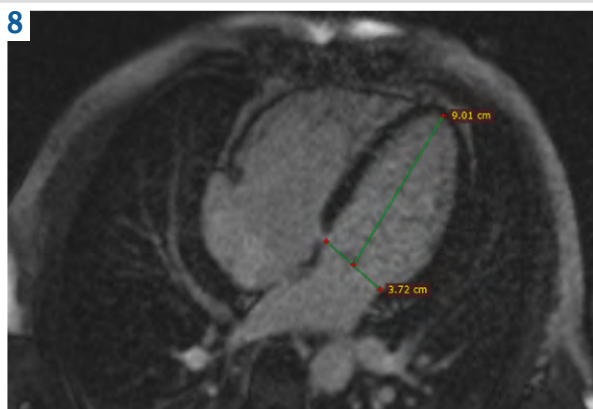
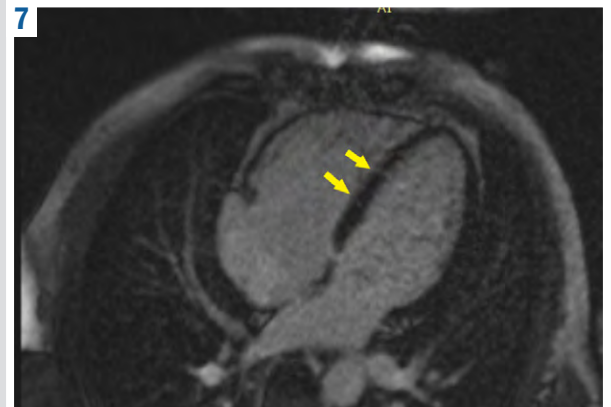


Fig. 6. Transthoracic echocardiography showing marked echogenicity heterogeneity within the interventricular septum. **LA:** left atrium; **LV:** left ventricle; **AO:** aorta; **IVS:** interventricular septum.

Fig. 7. Cardiac magnetic resonance of the heart. Arrow indicates segmental non-ischemic late gadolinium enhancement in the mid-wall of the interventricular septum.

Fig. 8. Cardiac magnetic resonance of the heart: apical four-chamber view illustrating left ventricular size and ejection fraction.

Table 1. Comparison of arrhythmic and myopathic phenotypes of septal non-ischemic myocardial injury

Parameter	Case 1 (arrhythmic phenotype)	Case 2 (myopathic phenotype)
Primary trigger	Blast trauma / pneumonia	Viral infection
Dominant symptom	Presyncope / ventricular pauses	Dyspnea / generalized weakness
Biomarker profile	Minimal Troponin I elevation (0.1 ng/mL)	Consistently normal Troponin I
LV systolic function (EF)	49 % (mildly reduced)	45 % (moderately reduced)
Conduction status	Mobitz II / transient grade III block	Normal sinus rhythm
Septal involvement (CMR)	Intramural fibrosis (diffuse septal)	Focal segmental fibrosis (segments 8, 9)
Definitive treatment	Permanent Pacemaker + GDMT	Conservative GDMT

structural remodeling (*Fig. 6*). In contrast to Case 1, this patient demonstrated regional contractile impairment with septal hypokinesia and moderately reduced global systolic function, consistent with subcompensated left-sided heart failure. The probability of pulmonary hypertension was low.

CMR revealed focal, segmental non-ischemic LGE localized to the mid-wall of the IVS, predominantly involving segments 8 and 9 (*Fig. 7*).

These findings were consistent with post-inflammatory myocardial fibrosis rather than ischemic or infiltrative pathology. LVEF was moderately reduced at 45 %, corroborating echocardiographic evidence of systolic dysfunction (*Fig. 8*). No CMR features of infiltrative cardiomyopathy (including sarcoidosis) or primary dilated cardiomyopathy were identified.

Management focused on optimization of GDMT for heart failure with mildly reduced ejection fraction. Continuous in-hospital telemetry revealed no episodes of high-grade AV block, significant bradyarrhythmias, or malignant ventricular arrhythmias. The patient demonstrated gradual

clinical improvement with medical therapy alone, including improved exercise tolerance and reduced dyspnea, obviating the need for invasive rhythm-management interventions.

To facilitate comparison between the arrhythmic and myopathic phenotypes, the main clinical and imaging features of both cases are summarized in *Table 1*.

Taken together, these two cases illustrate distinct clinical phenotypes arising from non-ischemic, post-inflammatory myocardial involvement of the IVS in young, physically active military servicemembers. Despite similar structural substrates detected by CMR, the clinical expression differed substantially.

Case 1 was dominated by malignant conduction system disease, characterized by Mobitz type II AV block, intermittent progression to complete heart block, and prolonged ventricular pauses, necessitating permanent pacemaker implantation.

In contrast, Case 2 exhibited a predominantly myopathic phenotype, with regional septal hypokinesia, diastolic

dysfunction, and moderately reduced systolic function leading to symptomatic heart failure, but without clinically significant conduction disturbances.

These observations underscore the heterogeneous clinical impact of post-inflammatory septal myocardial injury, which may selectively impair either the cardiac conduction system or myocardial contractile function. Advanced imaging with CMR proved essential in both cases for uncovering the underlying structural substrate, guiding risk stratification, and informing individualized management strategies.

Discussion

The present case series illustrates the heterogeneous clinical manifestations of post-inflammatory non-ischemic myocardial injury in young, physically active servicemembers. Despite a shared inflammatory background and similar localization of myocardial involvement within the IVS, the two patients exhibited markedly divergent clinical phenotypes: intermittent high-grade AV block with prolonged ventricular pauses in Case 1, and new-onset heart failure with systolic and diastolic dysfunction in Case 2.

This divergence highlights a fundamental principle of myocardial pathology: the clinical phenotype is determined not only by the etiology of injury, but by its precise anatomical and cellular distribution. Inflammatory myocardial processes are inherently heterogeneous, affecting conduction tissue, contractile myocardium, or both to varying degrees.

In the arrhythmic phenotype (Case 1), inflammation and subsequent fibrosis were localized predominantly to the IVS, a region that houses the His bundle and proximal components of the His-Purkinje system. These structures represent a narrow and highly specialized electrical pathway, rendering them exquisitely vulnerable to even small foci of edema or fibrosis. Consequently, minimal structural disruption may result in abrupt infra-Hisian conduction failure, manifesting as Mobitz type II AV block or transient complete heart block [5]. Such disturbances are universally considered organic rather than functional, do not respond to vagolytic maneuvers, and are associated with a substantial risk of asystole and SCD due to the absence of reliable escape rhythms [7,11,25].

By contrast, the myopathic phenotype (Case 2) demonstrates that septal myocardial injury may preferentially involve the contractile syncytium while sparing the specialized conduction tissue. In this scenario, inflammation affects cardiomyocytes more diffusely, leading to impaired relaxation, reduced compliance, and eventually depressed systolic performance [2,14]. The result is a clinical picture dominated by exertional dyspnea and heart failure rather than arrhythmia. This presentation aligns with the increasingly recognized entity of “silent myocarditis”, in which significant myocardial dysfunction develops despite a normal surface ECG, absence of syncope or palpitations, and negative cardiac biomarkers [3,4].

A unifying factor in both cases is the presence of sustained physical and environmental stress during or shortly after an inflammatory trigger. Military personnel frequently operate under conditions of extreme physical exertion, sleep deprivation, thermal stress, and sustained sympathetic activation [9]. These factors amplify myocardial oxygen demand and catecholaminergic stimulation, potentially

exacerbating inflammatory myocardial injury and electrical instability [3,8,23].

In Case 1, the pathophysiological cascade was further compounded by blast-related thoracic trauma. Exposure to high-pressure shock waves can result in myocardial contusion, microvascular injury, focal hemorrhage, and myocardial edema, even without overt chest wall injury. When such mechanical myocardial injury is followed by systemic inflammation, as in post-traumatic pneumonia, the heart is subjected to a “double hit” phenomenon [26]. Circulating pro-inflammatory cytokines, including interleukin-6 and tumor necrosis factor- α , are known to impair ion channel function, alter gap junction coupling, and depress conduction velocity within the His-Purkinje system [8,27]. Experimental and clinical data suggest that myocardium previously primed by focal septal injury is particularly susceptible to malignant bradyarrhythmias under these conditions [11].

The diagnostic trajectories of both cases underscore the limitations of traditional diagnostic modalities. While ECG remains indispensable for assessing chamber size, valvular function, and global systolic performance [12,13,21], it lacks the spatial resolution and tissue specificity required to distinguish active inflammation from chronic fibrosis. Similarly, cardiac biomarkers may remain normal in subacute or localized myocardial injury, as observed in Case 2.

In contrast to conventional imaging, CMR provides unparalleled non-invasive tissue characterization, serving as an alternative to endomyocardial biopsy in selected clinical scenarios [15,17,18]. LGE allows precise identification of intramural or mid-wall scar patterns typical of non-ischemic injury [23,24].

Importantly, septal LGE has been associated with a particularly malignant substrate; multiple studies have demonstrated that patients with septal fibrosis carried a significantly higher risk of malignant arrhythmias, SCD, and the need for permanent pacing compared to those with non-septal involvement [5,8,19,22].

While Case 1 exhibited a borderline LVEF of 49 %, evidence by Y. Chen et al. (2022) suggests that in patients with suspected myocarditis and preserved systolic function, conventional volumetric parameters may fail to capture subtle myocardial impairment. Their findings underscore that CMR-derived strain parameters provide superior diagnostic and prognostic accuracy compared to LVEF alone, particularly in identifying subclinical contractile dysfunction predisposing to electrical instability [16].

Furthermore, the incorporation of parametric mapping techniques, specifically native T1, T2 mapping, and extracellular volume (ECV) quantification, enables detection of diffuse or occult myocardial inflammation that can precede irreversible fibrosis [17,18,20]. This capability is especially relevant in patients such as Case 2, in whom conventional testing fails to explain the etiology of new-onset heart failure. Employing the revised Lake Louise criteria enhances diagnostic certainty and facilitates early intervention, potentially avoiding invasive endomyocardial biopsy, which is inherently limited by sampling error and procedural risks [1,2].

These observations carry direct implications for the management of high-risk occupational populations. First, Mobitz Type II AV block or ventricular pauses exceeding 2000 ms in physically fit individuals must not be attributed

to high vagal tone without urgent CMR evaluation to exclude organic septal disease [5,11,25]. Second, normal cardiac biomarkers do not rule out evolving myocardial injury; as shown in Case 2, reliance on troponin alone may delay necessary intervention in myopathic phenotypes [4,6]. Finally, strict activity restriction is mandatory during the inflammatory phase to prevent edema from transitioning into permanent fibrotic tissue. Return-to-duty decisions should be guided by comprehensive reassessment of both electrical and mechanical stability [1,9,22].

In summary, this case series demonstrates that post-inflammatory non-ischemic septal myocardial injury in young military servicemembers can manifest across a broad clinical spectrum, ranging from malignant conduction system disease to early-onset heart failure. As illustrated by the two contrasting phenotypes observed, the decisive determinant of clinical phenotype is the precise anatomical and cellular localization of injury within the IVS, whether preferentially involving the His–Purkinje system or the working myocardium. These mechanistic differences directly translate into divergent management strategies, from urgent permanent pacing to conservative guideline-directed heart failure therapy. Advanced CMR tissue characterization is therefore indispensable for uncovering the underlying substrate, enabling accurate risk stratification, and informing timely, potentially life-saving clinical decisions. Recognizing this spectrum is essential for clinicians managing physically active and operationally stressed populations, in whom delayed or incomplete diagnostic evaluation may result in catastrophic outcomes.

Conclusions

1. This case series underscores the critical clinical significance of non-ischemic interventricular septal involvement as an important structural substrate for malignant arrhythmias and early heart failure in young, physically active individuals, particularly in military populations exposed to inflammation, thoracic trauma, and extreme physical exertion. Persistent physical activity during acute or subacute inflammatory states may contribute to focal myocardial injury and septal fibrosis, increasing the risk of life-threatening arrhythmias and sudden cardiac death.

2. Timely recognition of subclinical myocarditis and post-inflammatory myocardial injury is essential, as clinically significant cardiac involvement may occur despite normal biomarkers and baseline electrocardiography. Symptoms such as exertional dyspnea, dizziness, fatigue, or presyncope after infection or trauma should prompt comprehensive cardiovascular assessment.

3. Cardiac magnetic resonance imaging remains the most sensitive non-invasive modality for detecting focal septal fibrosis and subtle myocardial injury, often before abnormalities become apparent on conventional echocardiography. Early diagnosis enables timely activity restriction, monitoring, and targeted interventions, including permanent pacemaker implantation or medical therapy, thereby reducing the risk of fatal cardiac events.

4. High-grade atrioventricular block and early systolic dysfunction in young military personnel should not be considered benign. An assertive diagnostic approach incorporating advanced cardiac imaging is crucial for

accurate risk stratification, prevention of sudden cardiac death, and preservation of operational readiness in this high-risk population.

Ethical approval

The research program was reviewed and approved by the Bioethics Commission of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University (Protocol No. 6 dated April 16, 2026). The study complies with all applicable requirements for research involving human participants as established by international regulations and current Ukrainian legislation. All participants provided written informed consent.

Funding

This research received no external financial support.

Acknowledgments

Manuscript translation from Ukrainian was performed with the assistance of AI-based language tools; the final text was reviewed and edited by the authors.

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

Конфлікт інтересів: відсутній.

Надійшла до редакції / Received: 04.03.2026

Після доопрацювання / Revised: 27.04.2026

Схвалено до друку / Accepted: 01.05.2026

Information about the authors:

Lysenko V. A., MD, PhD, Assistant at the Department of Propaedeutic of Internal Medicine, Radiation Diagnostic and Radiation Therapy, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine. ORCID ID: 0000-0001-7502-0127

Syvolap V. V., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Propaedeutic of Internal Medicine, Radiation Diagnostic and Radiation Therapy, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine. ORCID ID: 0000-0001-9865-4325

Titova I. S., MD, Cardiologist, Municipal Non-Profit Enterprise "City Hospital of Emergency and First Aid", Zaporizhzhia, Ukraine. ORCID ID: 0009-0006-4807-5804

Відомості про авторів:

Лисенко В. А., канд. мед. наук, асистент каф. пропедевтики внутрішньої медицини, променевої діагностики та променевої терапії, Навчально-науковий інститут післядипломної освіти, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

Сиволап В. В., д-р мед. наук, професор каф. пропедевтики внутрішньої медицини, променевої діагностики та променевої терапії, Навчально-науковий інститут післядипломної освіти, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

Тітова І. С., лікар-кардіолог, КНП «Міська лікарня екстреної та швидкої медичної допомоги» ЗМР, м. Запоріжжя, Україна.



Vladyslav Lysenko (Владислав Лисенко)
Vladm.d22@gmail.com

References

- Schulz-Menger J, Collini V, Gröschel J, Adler Y, Brucato A, Christian V, et al. 2025 ESC Guidelines for the management of myocarditis and pericarditis. *Eur Heart J*. 2025;46(40):3952-4041. doi: 10.1093/eurheartj/ehaf192

2. Drazner MH, Bozkurt B, Cooper LT, Aggarwal NR, Basso C, Bhawe NM, et al. 2024 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Strategies and Criteria for the Diagnosis and Management of Myocarditis: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2025;85(4):391-431. doi: [10.1016/j.jacc.2024.10.080](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2024.10.080)
3. Tschöpe C, Ammirati E, Bozkurt B, Caforio A, Cooper LT, Felix SB, et al. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: current evidence and future directions. *Nat Rev Cardiol*. 2021;18(3):169-93. doi: [10.1038/s41569-020-00435-x](https://doi.org/10.1038/s41569-020-00435-x)
4. Schultheiss HP, Baumeier C, Aleshcheva G, Bock CT, Escher F. Viral Myocarditis-From Pathophysiology to Treatment. *J Clin Med*. 2021;10(22):5240. doi: [10.3390/jcm10225240](https://doi.org/10.3390/jcm10225240)
5. Lauriero F, Vita CV, Perazzolo A, Sanseverino G, Moliterno E, Rovere G, et al. Acute Myocarditis and Inflammatory Cardiomyopathies: Insights From Cardiac Magnetic Resonance Findings. *Echocardiography*. 2025;42(2):e70099. doi: [10.1111/echo.70099](https://doi.org/10.1111/echo.70099)
6. Aquaro GD, Ghebru Habtemicael Y, Camastra G, Monti L, Dellegrattaglia S, Moro C, et al. Prognostic Value of Repeating Cardiac Magnetic Resonance in Patients With Acute Myocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(20):2439-48. doi: [10.1016/j.jacc.2019.08.1061](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.08.1061)
7. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, Winkel BG, Behr ER, Blom NA, et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J*. 2022;43(40):3997-4126. doi: [10.1093/eurheartj/ehac262](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac262)
8. Peretto G, Sala S, Rizzo S, Palmisano A, Esposito A, De Cobelli F, et al. Ventricular Arrhythmias in Myocarditis: Characterization and Relationships With Myocardial Inflammation. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(9):1046-57. doi: [10.1016/j.jacc.2020.01.036](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.01.036)
9. Franzos MA, Hellwig LD, Thompson A, Wu H, Banaag A, Hulsopple C, et al. No One Left Behind: Incidence of Sudden Cardiac Arrest and 30-Day Survival in Military Members. *Am J Med*. 2025;138(6):987-93. doi: [10.1016/j.amjmed.2025.02.003](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2025.02.003)
10. Messner M, Mayr A, Zaruba MM, Poelzl G. Eosinophilic myocarditis complicated by permanent atrioventricular nodal block: a case report. *Eur Heart J Case Rep*. 2022;6(2):ytac055. doi: [10.1093/ehjcr/ytac055](https://doi.org/10.1093/ehjcr/ytac055)
11. Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, Michowitz Y, Auricchio A, Barbash IM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J*. 2021;42(35):3427-520. doi: [10.1093/eurheartj/ehab364](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab364)
12. Nagueh SF, Sanborn DY, Oh JK, Anderson B, Billick K, Derumeaux G, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography and for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Diagnosis: An Update From the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2025;38(7):537-69. doi: [10.1016/j.echo.2025.03.011](https://doi.org/10.1016/j.echo.2025.03.011)
13. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(3):233-70. doi: [10.1093/ehjci/jev014](https://doi.org/10.1093/ehjci/jev014)
14. Smiseth OA, Morris DA, Cardim N, Cikes M, Delgado V, Donal E, et al. Multimodality imaging in patients with heart failure and preserved ejection fraction: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2022;23(2):e34-e61. doi: [10.1093/ehjci/jeab154](https://doi.org/10.1093/ehjci/jeab154)
15. Tudela Martínez JI, Alcaraz Pérez P, Martínez Encarnación L, González-Carrillo J, Rodríguez Sánchez D, Sarabia Tirado F, et al. Cardiac Magnetic Resonance in Adults: An Updated Review of the Diagnostic Approach to Major Heart Diseases. *J Clin Med*. 2025;14(20):7323. doi: [10.3390/jcm14207323](https://doi.org/10.3390/jcm14207323)
16. Chen Y, Sun Z, Xu L, Liu J, Li Y, Zhang N, et al. Diagnostic and Prognostic Value of Cardiac Magnetic Resonance Strain in Suspected Myocarditis With Preserved LV-EF: A Comparison Between Patients With Negative and Positive Late Gadolinium Enhancement Findings. *J Magn Reson Imaging*. 2022;55(4):1109-19
17. Gaizauskiene K, Leketaitė K, Glaveckaitė S, Valeviciene N. Diagnostic Value of Cardiovascular Magnetic Resonance T1 and T2 Mapping in Acute Myocarditis: A Systematic Literature Review. *Medicina (Kaunas)*. 2024;60(7):1162. doi: [10.3390/medicina60071162](https://doi.org/10.3390/medicina60071162)
18. Muser D, Chahal AA, Selvanayagam JB, Nucifora G. Clinical Applications of Cardiac Magnetic Resonance Parametric Mapping. *Diagnostics (Basel)*. 2024;14(16):1816. doi: [10.3390/diagnostics14161816](https://doi.org/10.3390/diagnostics14161816)
19. Haberka M, Rajewska-Tabor J, Wojtowicz D, Jankowska A, Miszalski-Jamka K, Janus M, et al. A distinct septal pattern of late gadolinium enhancement specific for COVID-induced myocarditis: A multicenter cardiovascular magnetic resonance study. *Kardiol Pol*. 2023;81(5):463-71. doi: [10.33963/KP.a2023.0054](https://doi.org/10.33963/KP.a2023.0054)
20. O'Brien AT, Gil KE, Varghese J, Simonetti OP, Zareba KM. T2 mapping in myocardial disease: a comprehensive review. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2022;24(1):33. doi: [10.1186/s12968-022-00866-0](https://doi.org/10.1186/s12968-022-00866-0)
21. Taub CC, Stainback RF, Abraham T, Forsha D, Garcia-Sayan E, Hill JC, et al. Guidelines for the Standardization of Adult Echocardiography Reporting: Recommendations From the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2025;38(9):735-74. doi: [10.1016/j.echo.2025.06.001](https://doi.org/10.1016/j.echo.2025.06.001)
22. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumhach A, Böhm M, et al. 2023 focused update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2023;44(37):3627-39. doi: [10.1093/eurheartj/ehad195](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad195)
23. Prasad SK, Akbari T, Bishop MJ, Halliday BP, Leyva-Leon F, Marchlinski F. Late gadolinium enhancement imaging and sudden cardiac death. *Eur Heart J*. 2025;46(36):3555-68. doi: [10.1093/eurheartj/ehaf464](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaf464)
24. Unger A, Garot J, Toupin S, Duhamel S, Sanguinetti F, Hovasse T, et al. Prognostic Value of Cardiac MRI Late Gadolinium Enhancement Granularity in Participants with Ischemic Cardiomyopathy. *Radiology*. 2025;314(1):e240806. doi: [10.1148/radiol.240806](https://doi.org/10.1148/radiol.240806)
25. Prochnau D, Kühnemund J, Heyne JP. Reversible high-grade atrioventricular block with septal myocardial edema in Lyme carditis. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol*. 2022;33(3):327-9. English. doi: [10.1007/s00399-022-00879-3](https://doi.org/10.1007/s00399-022-00879-3)
26. Fronza M, Thavendiranathan P, Chan V, Karur GR, Udell JA, Wald RM, et al. Myocardial Injury Pattern at MRI in COVID-19 Vaccine-Associated Myocarditis. *Radiology*. 2022;304(3):553-62. doi: [10.1148/radiol.212559](https://doi.org/10.1148/radiol.212559)
27. Sfairopoulos D, Bazoukis G, Sideris S, Fragakis N, Letsas K, Zekios K, et al. Clinical Significance and Management of Atrioventricular Block Associated With Bradycardic/Antiarrhythmic Drug Therapy: Drug-Induced or Drug-Revealed? *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2025;36(7):1643-53. doi: [10.1111/jce.16697](https://doi.org/10.1111/jce.16697)