

A multimodal approach to heart failure of ischemic etiology with anemia and psychological distress

D. A. Volynskyi^{ib}A,C,D,F, I. P. Vakaliuk^{ib}A,C,E,F, N. B. Tymochko^{ib}B,C,D,F, P. P. Zvonar^{ib}B,C,E,F

Ivano-Frankivsk National Medical 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

Iron deficiency and anemia are common comorbidities in patients with chronic heart failure (CHF) and are associated with reduced exercise tolerance, impaired quality of life, and poor prognosis. Depression and anxiety are also common and may further worsen clinical outcomes.

Aim. To evaluate the dynamics of hematological and iron metabolism parameters in patients with chronic heart failure of ischemic etiology and iron deficiency anemia treated with intravenous ferric carboxymaltose (FCM), with special attention to the impact of concomitant depressive and anxiety symptoms.

Materials and methods. A prospective observational study was conducted on 57 patients with CHF of ischemic etiology and laboratory-confirmed iron deficiency anemia. All patients received standard CHF therapy and intravenous FCM. Sertraline was added to 23 patients with clinically significant depressive and anxiety symptoms. Hematological parameters, iron parameters, quality of life and psychometric parameters (PHQ-9, GAD-7, SAQ) were assessed at baseline, day 160, and day 340.

Results. Treatment resulted in significant improvements in hemoglobin, ferritin, transferrin saturation and red blood cell count in the cohort. In the subgroup with depressive/anxiety symptoms, improvements were more pronounced: hemoglobin levels increased from 111.6 (106.0; 126.4) g/L to 140.9 (125.7; 156.0) g/L at day 160 and 142.1 (128.5; 159.2) g/L at day 340, while ferritin levels increased from 52.7 (47.5; 59.0) µg/L to 103.8 (90.6; 111.0) µg/L and 116.0 (101.2; 123.9) µg/L, respectively. Depression and anxiety scores (PHQ-9, GAD-7) decreased significantly, which was accompanied by improvements in quality-of-life scores.

Conclusions. Intravenous administration of FCM effectively corrects iron deficiency anemia in patients with CHF of ischemic etiology, resulting in sustained improvements in hematological and clinical parameters. Patients with comorbid depression and anxiety demonstrated more pronounced benefits, likely due to the combined effect of anemia correction and psychotropic support with sertraline. These results support a multidisciplinary approach that integrates cardiological and psychosocial care in the management of CHF.

Keywords:

chronic heart failure, ischemic heart disease, iron deficiency anemia, ferric carboxymaltose, depression, anxiety, quality of life.

Zaporozhye Medical Journal.
2026;28(4):301-308

Мультимодальний підхід до серцевої недостатності ішемічної етіології з анемією та психологічним дистресом

Д. А. Волинський, І. П. Вакалюк, Н. Б. Тимочко, П. П. Звонар

Дефіцит заліза та анемія є поширеними супутніми захворюваннями у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю (ХСН) та пов'язані зі зниженою толерантністю до фізичного навантаження, погіршенням якості життя, несприятливим прогнозом. Депресія та тривога – також доволі часті явища, що можуть додатково погіршити клінічні результати.

Мета роботи – оцінити динаміку гематологічних показників і параметрів метаболізму заліза у пацієнтів із ХСН ішемічної етіології та залізодефіцитною анемією, яким внутрішньовенно вводили карбоксимальтозу заліза, з особливою увагою до впливу супутніх депресивних і тривожних симптомів.

Матеріали і методи. До проспективного обсерваційного дослідження залучено 57 пацієнтів із ХСН ішемічної етіології та лабораторно підтвердженою залізодефіцитною анемією. Усі пацієнти отримували стандартну терапію ХСН та карбоксимальтозу заліза внутрішньовенно. Сертралін додатково призначено 23 пацієнтам із клінічно значущими депресивними та тривожними симптомами. Гематологічні параметри, показники заліза, якість життя та психометричні показники (PHQ-9, GAD-7, SAQ) оцінювали на початку дослідження, на 160 і 340 дні.

Результати. Лікування сприяло значному покращенню рівня гемоглобіну, феритину, насичення крові залізом та кількості еритроцитів у пацієнтів із когорти дослідження. У підгрупі обстежених із депресивними / тривожними симптомами покращення більш виражене: рівень гемоглобіну підвищився зі 111,6 (106,0; 126,4) г/л до 140,9 (125,7; 156,0) г/л на 160 день та 142,1 (128,5; 159,2) г/л на 340 день, а рівень феритину підвищився з 52,7 (47,5; 59,0) мкг/л до 103,8 (90,6; 111,0) мкг/л та 116,0 (101,2; 123,9) мкг/л відповідно. Показники депресії та тривожності (PHQ-9, GAD-7) значно знизилися, що супроводжувалося покращенням показників якості життя.

Висновки. Внутрішньовенне введення карбоксимальтози заліза ефективно коригує залізодефіцитну анемію у пацієнтів із ХСН ішемічної етіології, сприяючи стійкому покращенню гематологічних і клінічних показників. У когорти пацієнтів із супутньою депресією та тривогою зафіксовано більш виражені переваги, ймовірно, завдяки комбінованому ефекту корекції анемії та психотропної підтримки сертраліном. Ці результати підтверджують міждисциплінарний підхід, що інтегрує кардіологічну та психосоціальну допомогу в лікування пацієнтів із ХСН.

Ключові слова:

хронічна серцева недостатність, ішемічна хвороба серця, залізодефіцитна анемія, карбоксимальтозу заліза, депресія, тривога, якість життя.

Запорізький медичний журнал.
2026. Т. 28, № 4(157).
С. 301-308

Chronic heart failure (CHF) is a progressive, disabling disease that leads to deterioration of patients' quality of life and to high socioeconomic costs. One of the most common causes of CHF is acute myocardial infarction. In association with myocardial damage, the ability of the heart to supply peripheral organs with adequate oxygen progressively declines, manifesting as dyspnea, palpitations, severe fatigue, and reduced exercise tolerance [1].

Approximately two-thirds of patients with heart failure (HF) have an ischemic etiology. Chronic coronary syndrome (CCS) is a leading cause of HF worldwide, especially in developed countries [2]. Cardiac remodeling with subsequent HF occurs not only after myocardial infarction but also in patients with coronary heart disease (CHD) due to chronic severe ischemia. The incidence of newly diagnosed HF in patients with chronic CHD ranges from 7 % to 28 % in reports from major registries [3]. CHD is responsible for worsening HF and increasing hospitalizations for HF [4]. The international CLARIFY study showed that after 5 years of follow-up, 16.4 % of nearly 27,000 patients with chronic CHD experienced cardiovascular death or hospitalization for new-onset HF [5]. Acute onset of HF has a worse outcome, so it is important to quickly determine the etiology for accurate treatment. Because ischemic heart disease is a main driver of HF and may be reversible with revascularization, careful evaluation of ischemia in all patients with new-onset HF of unknown etiology is essential. Progress in pharmacological treatment has extended life expectancy in this population; however, given the aging of the general population, an even greater increase in the prevalence of HF is anticipated in coming years [6]. Nevertheless, prognosis in established HF remains unfavorable [7].

In addition to traditional clinical symptoms, patients frequently have comorbid depression and anxiety. These comorbidities complicate the therapeutic approach, increase hospitalizations and mortality, and reduce adherence to therapy [8,9]. Negative experiences create a vicious cycle of progressively deteriorating quality of life. Depression affects at least one fifth of patients with CHF, worsens NYHA functional class, and is diagnosed two to three times more often than in the general population. The exact relationship between depression and CHF is not entirely clear, despite shared pathophysiological mechanisms, such as high levels of catecholamines, cortisol and inflammatory cytokines (IL-6, IL-1 β , TNF- α), the presence of which highlights the clinical and prognostic significance of depression [8]. A meta-analysis of 36 studies found that clinically significant depressive symptoms affect 21.5 % of patients with HF; approximately one-third of patients report increased depressive symptoms by questionnaire, and 19 % meet criteria for a depressive disorder based on diagnostic interview. Anxiety is also common in this population: approximately 13 % of HF patients meet diagnostic criteria for a formal anxiety disorder, and almost 30 % of patients endorse clinically significant levels of anxiety (based on anxiety questionnaires) [10,11].

In patients with HF, depression is a poor prognostic marker, being prospectively associated with more hospitalizations, recurrent cardiac events, and mortality [12]. In contrast, the relationship between anxiety and health outcomes in patients with HF is less clear. To date, few studies have examined the relationship between anxiety and HF outcomes [10,13]. Evidence on anxiety and mortality is

equivocal and requires further investigation, though reduced quality of life has been consistently reported.

There is no definitive consensus on optimal pharmacological treatment of depression in CHF, and the prevalence of depression in this population is likely underestimated [8]. Anxiety is another symptom that is often overlooked and increases hospitalization and mortality rates. Anxiety can negatively affect the quality of breathing, creating panic and chest pain, and exacerbating CHF symptoms. The current literature does not comprehensively discuss causes of anxiety. Its pathogenesis may involve dysfunction of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, commonly observed in CHF [9]. There is no reliable data on the prevalence of anxiety in this patient population, nor clear evidence delineating the pathophysiological mechanisms that underlie its occurrence in individuals with CHF.

Ukrainian patients with CHF face additional psychosocial stressors since the full-scale war began on 24 February 2022. Anxiety regarding the safety of loved ones, fear of missile attacks, and uncertainty about the future constitute independent risk factors for depression and anxiety, potentially worsening the course of CHF [14]. Cardiovascular diseases represent one of the leading causes of mortality and disability in the western regions of Ukraine, particularly the Carpathian region [15], and this burden has intensified since February 2022. One aim of our team was to identify patterns by which war-related depression and anxiety affect patients with ischemic CHF and concomitant anemia.

Anemia and iron deficiency constitute additional important independent determinants of CHF progression, as well as the patients' physical and mental health-related quality of life. A meta-analysis of more than 150,000 patients with HF demonstrated nearly twice the mortality in patients with anemia compared with those without this comorbidity [16]. After adjustment for potential confounders including age and renal dysfunction, the risk remained approximately 1.5-fold higher. The presence of anemia in HF is associated with reduced exercise capacity and impaired quality of life, increased hospitalizations, and elevated natriuretic peptide levels (B-type natriuretic peptide (BNP) and the N-terminal fragment of pro-BNP) [3,17]. The relationship between hemoglobin values and HF outcomes appears inverse and approximately linear, although some studies have reported a U-shaped relationship with increased risk at the highest hemoglobin values [18,19].

The simultaneous combination of CHF of ischemic etiology with concomitant anemia, iron deficiency and depression and/or anxiety is a common clinical scenario among patients in Ukraine and Ivano-Frankivsk region in particular. In our view, it is important to use supplementary treatment in addition to standardized medical therapy for improving outcomes in this patient group. It has been shown that intravenous administration of ferric carboxymaltose (FCM) improved symptoms and quality of life in patients with CHF and iron deficiency [20,21]. Sertraline, with an established safety profile in HF, may be used to treat depressive and anxiety symptoms in this population [22].

Aim

To evaluate the dynamics of hematological and iron metabolism parameters in patients with chronic heart failure

of ischemic etiology and iron deficiency anemia treated with intravenous FCM, with special attention to the impact of concomitant depressive and anxiety symptoms.

Materials and methods

This prospective single-center observational cohort study was conducted at the clinical base of Ivano-Frankivsk National Medical University between 2024 and 2025. The study included 57 patients with CHF of ischemic etiology and concomitant iron deficiency anemia who were under outpatient or inpatient follow-up.

The sample size was determined by the number of eligible patients treated at the study center during the study period. This investigation should therefore be considered an exploratory observational study.

Inclusion criteria were age ≥ 18 years; diagnosis of ischemic CHF with reduced left ventricular ejection fraction; NYHA functional class II–III; history of myocardial infarction at least 12 months before enrollment; previous percutaneous coronary intervention with stenting of the infarct-related coronary artery; and laboratory-confirmed iron deficiency anemia.

Iron deficiency was defined according to current European Society of Cardiology (ESC) recommendations as serum ferritin $< 100 \mu\text{g/L}$, or ferritin between $100 \mu\text{g/L}$ and $299 \mu\text{g/L}$ combined with transferrin saturation $< 20\%$.

Exclusion criteria included acute coronary syndrome within the previous 6 months; acute cerebrovascular events; chronic kidney disease stage IV–V; severe hepatic insufficiency; malignant neoplasms; other types of anemia (vitamin B12 deficiency, hemolytic anemia, or anemia due to acute blood loss); pregnancy or breastfeeding; acute inflammatory heart disease (endocarditis, myocarditis, pericarditis); severe arrhythmias (ventricular fibrillation, ventricular flutter, atrioventricular block grade II–III); severe psychiatric disorders requiring specialized treatment, and refusal to participate in the study.

Baseline clinical characteristics were analyzed and compared between groups, including left ventricular ejection fraction, severity of anemia, and background pharmacological therapy.

All patients received guideline-directed medical therapy for CHF according to current ESC recommendations.

Iron deficiency and anemia were corrected with intravenous FCM. The required iron dose was calculated individually according to body weight and baseline hemoglobin level using the standard dosing algorithm for total iron deficit. FCM was administered intravenously in accordance with approved clinical protocols.

Psychological status was assessed with the Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) and the Generalized Anxiety Disorder-7 (GAD-7) scales. Clinically significant depressive symptoms were defined as PHQ-9 scores ≥ 10 , and clinically significant anxiety symptoms were defined as GAD-7 scores ≥ 10 . Health-related quality of life and angina-related limitations were evaluated using the Seattle Angina Questionnaire (SAQ).

Based on psychometric screening results, patients were stratified into two groups: Group 1 – patients without clinically significant depressive or anxiety symptoms (PHQ-9 < 10 and GAD-7 < 10) ($n = 34$); Group 2 – patients with

clinically significant depressive and/or anxiety symptoms (PHQ-9 ≥ 10 and/or GAD-7 ≥ 10) ($n = 23$).

Group 2 patients received additional pharmacological therapy with a selective serotonin reuptake inhibitor sertraline at a daily dose of 50 mg after psychiatric consultation.

Group allocation was observational and non-randomized, based solely on the presence or absence of clinically significant symptoms of anxiety or depression according to psychometric screening results.

Clinical evaluation included assessment of medical history, physical examination, measurement of blood pressure and heart rate, and standard electrocardiography. Laboratory investigations included hemoglobin level, erythrocyte count, serum iron, ferritin, and transferrin saturation.

Venous blood samples were collected in the morning after an overnight fast. Laboratory analyses were performed at the certified clinical diagnostic laboratory of the University Clinic using standard automated methods.

Hematological parameters (hemoglobin concentration, erythrocyte count, hematocrit, and erythrocyte indices) were determined using an automated hematology analyzer Mindray BC-5300 (Mindray Bio-Medical Electronics, Shenzhen, China) with manufacturer-provided reagents.

Biochemical iron-metabolism parameters, including serum iron, ferritin, and transferrin, were measured using an automated biochemical analyzer Mindray BS-200E (Mindray Bio-Medical Electronics, China). Ferritin was quantified by immunoassay; serum iron was measured using a standard colorimetric method per manufacturer instructions. Internal quality-control procedures were performed regularly in accordance with laboratory standards.

All clinical, laboratory, and psychometric parameters were assessed at three time points: at baseline (before initiation of therapy), at day 160, and at day 340 of follow-up.

The primary endpoint was change in hemoglobin and iron metabolism parameters (serum ferritin and transferrin saturation) during follow-up in patients with CHF and iron deficiency anemia receiving intravenous iron therapy. Hard clinical endpoints such as hospitalization or mortality were not assessed in this observational study.

Secondary endpoints included changes in psychological status assessed by PHQ-9 and GAD-7 scores, as well as changes in health-related quality of life measured using the SAQ scores.

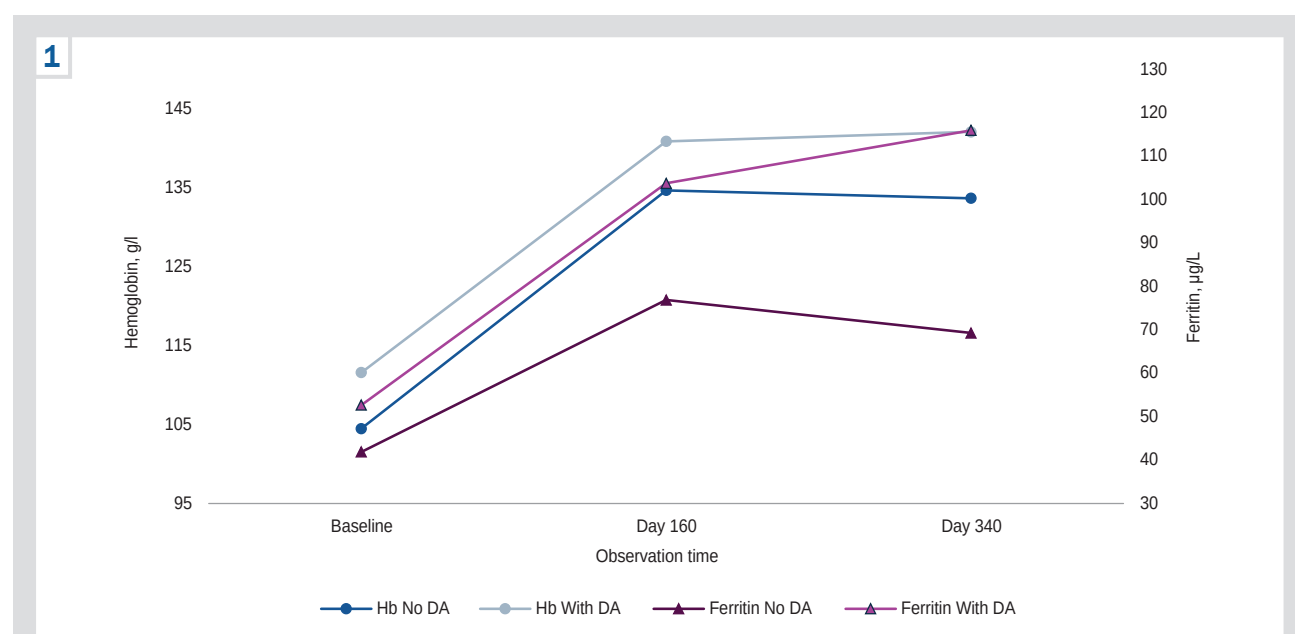
The study was conducted in accordance with the ethical principles of research involving human subjects (Declaration of Helsinki) as an open, controlled, comparative study in parallel groups. All participants provided written informed consent. The study design was approved by the Ethics Committee of Ivano-Frankivsk National Medical University (Protocol No. 156/26 dated 21.01.2026).

Statistical processing of the obtained results was performed using Statistica-10 and Microsoft Excel statistical package via the variational-statistical method of analysis. The normality of distribution was assessed first using the Kolmogorov–Smirnov test with Lilliefors correction and the Shapiro–Wilk W-test. Since all quantitative variables did not follow a normal distribution, data were presented as median (Me) with interquartile range (LQ; UQ) to represent the measures of central tendency. Accordingly, to test the null hypothesis, the nonparametric HB Mann – DR Whitney U Test was used; p values < 0.05 were considered significant.

Table 1. Mean values of hematological and iron metabolism parameters in patients with CHF and concomitant anemia according to the presence of depression / anxiety symptoms, Me (LQ; UQ)

Parameter, units of measurement	Group	Baseline	Day 160	Day 340
Hemoglobin, g/L	No depression / anxiety	104.5 (89.1; 109.5)	134.7 (119.0; 146.8)*	133.7 (119.0; 146.8)*
	With depression / anxiety	111.6 (106.0; 126.4)	140.9 (125.7; 156.0)*	142.1 (128.5-159.2) *
Erythrocytes, 10 ¹² /L	No depression / anxiety	3.28 (3.00; 4.10)	4.27 (3.90; 5.10)*	4.45 (4.00; 5.10)*
	With depression / anxiety	3.72 (3.20; 4.80)	4.34 (3.90; 4.80)*	4.51 (4.00; 5.20)*
Total serum iron, mmol/L	No depression / anxiety	7.0 (5.7; 8.8)	6.1 (4.9; 7.8)*	5.3 (4.0; 6.6)*
	With depression / anxiety	8.6 (6.9; 9.9)	7.9 (7.1; 8.7)*	6.0 (5.2; 8.5)*
Binding capacity of total iron, mmol/L	No depression / anxiety	34.6 (28.0; 41.5)	44.4 (38.2; 56.8)*	45.6 (38.0; 55.2)*
	With depression / anxiety	89.1 (78.7; 98.2)	97.4 (89.2; 106.8)*	101.9 (91.8; 114.2)*
Binding property of unsaturated iron, mmol/L	No depression / anxiety	44.5 (40.5; 51.0)	51.2 (43.2; 56.7)	51.5 (48.5; 59.5)
	With depression / anxiety	46.5 (41.1; 53.2)	64.1 (58.2; 70.3)*	67.0 (64.5; 76.2)*
Transferrin saturation, %	No depression / anxiety	19.5 (16.0; 21.2)	27.7 (23.5; 31.7)*	26.2 (22.1; 31.9)*
	With depression / anxiety	20.9 (17.5; 24.0)	25.4 (19.8; 32.5)*	31.6 (27.8; 38.7)*
Ferritin, µg/L	No depression / anxiety	41.9 (33.6; 49.1)	76.9 (67.5; 87.1)*	69.3 (62.1; 79.6)*
	With depression / anxiety	52.7 (47.5; 59.0)	103.8 (90.6; 111.0)*	116.0 (101.2; 123.9)*

*: p < 0.05 – significance of differences with the baseline data.

**Fig. 1.** Dynamics of hemoglobin and ferritin levels during 12-month follow-up in patients with heart failure secondary to ischemic heart disease and iron deficiency anemia, stratified by the presence of depressive / anxiety symptoms (DA). Hemoglobin is shown on the left Y-axis and ferritin on the right Y-axis.

Categorical variables were presented as absolute numbers and percentages. No correction for multiple comparisons was applied; results should therefore be interpreted with caution. Owing to the relatively small sample size, multi-variable regression analysis was not performed.

Results

At baseline, patients with depressive and anxiety symptoms demonstrated slightly higher hemoglobin levels compared to those without psychological disorders (Table 1). During follow-up, a significant increase in hemoglobin was observed in both groups by day 160, with stabilization by day 340. Although both groups showed comparable improvement, hemoglobin values remained numerically higher in the group with depressive symptoms throughout the observation period.

A similar pattern was observed for erythrocyte count and ferritin levels. Both groups demonstrated significant increases by day 160, reflecting effective correction of iron deficiency. Ferritin levels increased markedly by day 160 in both groups. At day 340, ferritin remained elevated in both cohorts, with numerically higher values in patients with depressive / anxiety symptoms.

Transferrin saturation improved in both cohorts during follow-up. At day 340, median values were numerically higher in patients with depressive/anxiety symptoms; however, between-group differences in the magnitude of change were not statistically tested and should therefore be interpreted cautiously. Total serum iron showed moderate fluctuations during follow-up but remained within comparable ranges between groups.

Overall, FCM-based combination therapy was associated with significant improvement in hematological param-

eters over 12 months (Fig. 1). While numerical differences between groups were observed, particularly in ferritin and hemoglobin dynamics, these findings should be interpreted cautiously as they may reflect multifactorial influences, including behavioral and clinical factors.

At baseline, the majority of patients in both groups reported exertional dyspnea, palpitations, general weakness, and peripheral edema, with comparable frequencies between patients with and without depressive/anxiety symptoms (Table 2). Dyspnea was present in more than 90 % of patients in both groups, while weakness was reported by over 80 %.

During follow-up, a marked reduction in symptom frequency was observed. By month 6, the prevalence of dyspnea, palpitations, weakness, and edema had decreased substantially in both cohorts. At 12 months, most complaints were reported sporadically, and no statistically significant intergroup differences were detected. Overall, the dynamics of symptom reduction were similar in patients with and without psychoemotional disorders.

Baseline hemodynamic parameters were comparable between groups (Table 3). Mean systolic and diastolic blood pressure, as well as heart rate, were within similar ranges prior to treatment. After 12 months of therapy, significant reductions in systolic and diastolic blood pressure and heart rate were observed in both groups compared with baseline values. The achieved levels remained stable during follow-up, without significant between-group differences.

These findings suggest effective hemodynamic control and symptomatic improvement during standard therapy, irrespective of the presence of depressive or anxiety symptoms.

At baseline, patients with depressive and anxiety symptoms demonstrated significantly lower SAQ scores across all domains compared to patients without psychoemotional disorders (Table 4). The most pronounced differences were observed in physical limitation and quality of life, indicating a substantially poorer subjective functional status in this subgroup.

After 12 months of treatment, significant improvement was observed in both groups. SAQ scores increased across all domains, reflecting reduced symptom burden and improved functional capacity. By the end of follow-up, intergroup differences were no longer statistically significant, and mean values were comparable between patients with and without baseline depressive/anxiety symptoms. Notably, the magnitude of improvement appeared numerically larger in patients with psychoemotional disorders; however, no formal between-group comparison of change scores was performed.

At baseline, 23 of 57 patients (40.3 %) had clinically significant depressive and/or anxiety symptoms (Table 5). In this subgroup, PHQ-9 and GAD-7 scores corresponded to a moderate level of severity, whereas patients without psychoemotional disorders demonstrated values within the minimal range. After 12 months, a significant reduction in PHQ-9 and GAD-7 scores was observed in the affected subgroup, reaching levels consistent with mild or minimal symptomatology.

The improvement in psychoemotional status was paralleled by better SAQ outcomes; however, given the observational design of the study, these associations should be interpreted cautiously.

Table 2. Frequency of main complaints in patients with CHF and concomitant anemia according to the presence of depression / anxiety symptoms, n (%)

Complaint	Group	Baseline	Day 340
Dyspnea	No depression / anxiety, n = 34	31 (92 %)	16 (47 %)*
	With depression / anxiety, n = 23	22 (95 %)	10 (43 %)*
Palpitation	No depression / anxiety, n = 23	20 (59 %)	11 (31 %)*
	With depression / anxiety, n = 23	14 (61 %)	7 (29 %)*
Weakness	No depression / anxiety, n = 34	28 (82 %)	13 (38 %)*
	With depression / anxiety, n = 23	20 (87 %)	8 (35 %)*
Edema	No depression / anxiety, n = 34	15 (44 %)	6 (18 %)*
	With depression / anxiety, n = 23	11 (48 %)	5 (22 %)*

*: data are presented as absolute numbers (n) and percentages (%); comparisons between baseline and follow-up were performed using the McNemar test for paired categorical data; differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Table 3. Blood pressure and heart rate dynamics in patients with CHF and concomitant anemia according to the presence of depression / anxiety symptoms, Me (LQ; UQ)

Parameter, units of measurement	Group	Baseline	Day 340
SBP, mm Hg	No depression / anxiety	138 (126; 150)	128 (116; 141)*
	With depression / anxiety	140 (129; 151)	129 (119; 143)*
DBP, mm Hg	No depression / anxiety	86 (79; 93)	80 (74; 86)*
	With depression / anxiety	85 (77; 92)	80 (73; 88)*
Heart rate, bpm	No depression / anxiety	80 (69; 92)	71 (62; 87)*
	With depression / anxiety	81 (71; 92)	72 (60; 88)*

*: $p < 0.05$ – significance of differences with the baseline data.

Table 4. SAQ domain scores in patients with CHF and concomitant anemia according to the presence of depression/anxiety symptoms, Me (LQ; UQ)

Parameter, units of measurement	Group	Before treatment	After 340 days
Physical limitation, points	No depression / anxiety	54.3 (46.4; 61.8)	74.1 (67.2; 81.6)*
	With depression / anxiety	42.6 (36.5; 48.8)	77.9 (70.8; 83.9)*
Stable angina, scores	No depression / anxiety	57.8 (48.7; 64.0)	70.2 (64.3; 79.2)*
	With depression / anxiety	45.2 (38.8; 48.6)	72.4 (67.8; 79.1)*
Quality of life, scores	No depression / anxiety	52.1 (45.1; 59.0)	72.5 (64.9; 80.1)*
	With depression / anxiety	38.7 (32.8; 45.5)	76.3 (69.5; 80.1)*

*: $p < 0.05$ – significance of differences with the baseline data.

Table 5. Dynamics of PHQ-9 and GAD-7 scores in patients with CHF and concomitant anemia according to the presence of depression/anxiety symptoms, Me (LQ; UQ)

Parameter, units of measurement	Group	Before treatment	After 340 days
PHQ-9, scores	No depression / anxiety	4.5 (3.9; 5.2)	3.9 (3.0; 5.0)
	With depression / anxiety	13.4 (10.7; 16.8)	5.8 (4.5; 6.7)*
GAD-7, scores	No depression / anxiety	4.1 (3.5; 4.8)	3.7 (2.9; 4.9)
	With depression / anxiety	12.1 (10.1; 15.2)	5.3 (4.4; 6.3)*

*: $p < 0.05$ – significance of differences with the baseline data.

No serious adverse events related to intravenous FCM or sertraline were observed during the follow-up period.

Discussion

In this study, we assessed the dynamics of hematological and iron metabolism parameters in patients with CHF of ischemic origin treated with intravenous FCM, with a

separate analysis of the subgroup with depressive and anxiety symptoms. In general, significant improvements in hemoglobin, ferritin, transferrin saturation, and erythrocyte count were observed at days 160 and 340. In Group 2 (depression / anxiety), improvements were numerically more pronounced compared with baseline values. These observations are consistent with the existing evidence that correction of iron deficiency in CHF improves symptoms, functional capacity, and quality of life, and may reduce the risk of hospitalizations for HF decompensation [20,23].

First, our results support the central role of iron deficiency as a therapeutic target in CHF. Iron deficiency is currently estimated to occur in 50–80 % of patients with CHF and is associated with worse clinical outcomes, including decreased exercise tolerance and quality of life. It is in this cohort that intravenous iron supplementation has shown the most convincing effects. The FAIR-HF (NEJM, 2009) reported that intravenous iron supplementation in patients with CHF and iron deficiency, regardless of anemia, resulted in significant improvements in symptoms, NYHA functional class, and quality of life compared with placebo. Our empirical data of increases in ferritin and transferrin saturation, and improvements in hemoglobin with FCM treatment are consistent with these findings [23].

The second key axis of interpretation is the results of multicenter randomized trials in a more acute population. In particular, AFFIRM-AHF trial in patients stabilized after an acute episode of CHF showed that FCM reduced the frequency of rehospitalizations for CHF, with an effect driven predominantly by the hospitalization component; mortality was not statistically different. This is an important context for our findings: in real-world practice, increasing ferritin, transferrin saturation and hemoglobin not only reduces symptom burden but may also translate into fewer decompensations, primarily in the first months after initiation of iron treatment [20,24].

More recent data also clarify the role of FCM in long-term management. The largest randomized trial to date, HEART-FID [25], in patients with HF with reduced left ventricular ejection fraction and iron deficiency confirmed improvements in symptoms and quality of life with FCM, although the effect on hard clinical endpoints remained more heterogeneous depending on the analysis. Taken together, these data are consistent with our observations: significant laboratory improvements and a pronounced symptomatic response, especially in more clinically vulnerable subgroups, but without a guaranteed reduction in mortality in each individual study [25].

From a clinical guideline perspective, our approach is consistent with current European practice. The 2021 ESC guidelines [26] (updated 2023–2024) recommend screening for iron deficiency in all patients with CHF and treating with intravenous iron supplementation when deficiency criteria are met (ferritin <100 µg/L or 100–299 µg/L with transferrin saturation <20 %). We applied this selection and treatment logic; therefore, the changes in ferritin, transferrin saturation, and hemoglobin obtained well illustrate the “implementation” of the guidelines in a real cohort [27]. The dynamics of serum iron levels were less consistent compared with ferritin and hemoglobin. This may be explained by the fact that serum iron is characterized by considerable biological variability and is influenced by circadian rhythm, inflammatory activity,

and short-term metabolic changes. Therefore, ferritin and transferrin saturation are considered more stable markers of iron metabolism in clinical studies.

Of particular note is the observation that patients with depression/anxiety showed greater improvements in key indicators compared with patients without these symptoms. On the one hand, this may reflect the “greater potential for improvement effect”: initially more vulnerable patients (in terms of psychoemotional state) received combined interventions, iron correction + antidepressant therapy, and therefore had higher potential for gain. On the other hand, the literature convincingly shows that depression and anxiety in CHF are associated with worse baseline indicators and prognosis. Of particular interest is the observation that patients with depressive/anxiety symptoms demonstrated numerically larger improvements in several laboratory indicators. One possible explanation is the greater “room for improvement” effect, as this subgroup had poorer baseline psychoemotional and functional status. However, the present study did not assess behavioral or treatment-related factors such as adherence, and therefore the mechanisms underlying these differences cannot be determined. Systematic reviews report a prevalence of clinically significant depressive symptoms in 20–30 % of patients with CHF, associated with worse clinical outcomes. This reinforces the plausibility of our observation: targeting psychoemotional disorders may “unlock” a better response to somatic treatment (including FCM) [10].

The issue of antidepressant therapy in CHF, in particular sertraline, remains controversial. The randomized trial SADHART-CHF did not demonstrate a statistically significant advantage of sertraline over placebo in reducing depressive symptoms in patients with CHF receiving intensive non-pharmacological support and optimal cardiac therapy; at the same time, it confirmed the safety of sertraline in this population [22]. In our cohort, patients with depressive / anxiety symptoms demonstrated improvement in psychoemotional scores during follow-up. However, the study design does not allow determination of the mechanisms underlying the parallel improvement in laboratory parameters, and the observed associations should therefore be interpreted cautiously.

An important aspect of interpretation is the temporal dynamics of the improvements. Our cohorts showed a marked increase as early as day 160 with some additional benefit by day 340. This response curve is consistent with the data from FAIR-HF and subsequent subanalyses, where improvements in symptoms and quality of life occurred relatively quickly after correction of iron deficiency and were maintained over time. However, at the level of “hard” events (mortality / hospitalization), the effects were more variable and depended substantially on the design, population and intensity of follow-up, as shown by AFFIRM-AHF and HEART-FID. This context explains why our laboratory/ symptom changes are more pronounced than any expected changes in long-term prognosis beyond the follow-up period [25,28].

From a practical standpoint, the data support routine screening and correction of iron deficiency in patients with CHF, fully consistent with current ESC recommendations and recent practice reviews. Contemporary reviews emphasize that iron deficiency (with or without anemia) is an

important therapeutic target in itself, and FCM has robust data on improving symptoms, peak aerobic capacity, questionnaire scores (KCCQ, MLHFQ) and quality of life. Given the complex multimorbidity of CHF, interventions with high “energy of effect” on daily functioning (dyspnea, exercise tolerance, fatigue) are of primary importance to patients; in this respect, our results compare well with the literature [21].

The mechanisms underlying the observed differences between subgroups remain uncertain. Patients with depressive symptoms initially demonstrated poorer psychoemotional and functional status, which may partially explain the relatively large improvement observed during follow-up. However, behavioral and clinical factors potentially influencing treatment response were not specifically evaluated in this study, and therefore the observed associations should be interpreted cautiously [22].

The limitations of our study merit emphasis. First, it is an observational design without randomization; therefore, comparing groups on the dynamics of indicators does not exclude the influence of confounding factors (age, comorbidity, baseline CHF severity, inflammation parameters, behavioral factors etc.). Second, the labeling of the depression/anxiety subgroup was based on questionnaires and clinical assessment, which carries an inherent risk of classification error; and the lack of standardized “hard” psychometric endpoints on the dynamics limits our conclusions about the direct effect of antidepressant treatment. Third, we analyzed mean values, which “smooth out” interindividual variability; additional analyses (medians, IQRs, mixed-effects models adjusted for covariates) could provide a more accurate picture. Notwithstanding these limitations, the consistency of our trends with the RCT data and recommendations adds confidence to the overall conclusions. (Context: FAIR-HF, AFFIRM-AHF, HEART-FID; ESC guidelines) [20,26,23,27].

Several potential clinical implications may be drawn from these findings. Our results further support the importance of evaluating iron status in patients with CHF and correcting iron deficiency when present. This observation is consistent with current clinical guidelines recommending the assessment and treatment of iron deficiency in this population [27].

The findings also highlight the potential relevance of assessing psychoemotional status in patients with CHF. Identification and management of depression and anxiety symptoms may represent an important component of comprehensive patient care, particularly given their known association with reduced quality of life and treatment adherence [22].

In patients presenting with both pronounced iron deficiency and psychoemotional distress, closer clinical and laboratory monitoring during follow-up may be reasonable. Such an approach could help optimize the timing of reassessment and the need for repeated iron supplementation, taking into account the dynamics of response described in clinical trials and observed in the present study [28].

In summary, our registry demonstrates that a combined strategy, systematic detection and treatment of iron deficiency with intravenous FCM combined with simultaneous attention to psychoemotional status (screening, support, and sertraline as needed), is associated with significant improvements in iron-related and hematological parameters, including patients with depressive/anxiety symptoms. Patients with depressive/anxiety symptoms who received

sertraline demonstrated improvement in psychological status during follow-up; however, due to the observational design of the study, the independent effect of sertraline cannot be clearly separated from the overall treatment effect. These results are fully congruent with data from high-quality trials (FAIR-HF, AFFIRM-AHF, HEART-FID) and current ESC guidelines, and emphasize the importance of a multidisciplinary management model for CHF. Further studies, preferably using standardized psychometric instruments, longer follow-up periods, and causal analysis methods (instrumental variables or targeted trial emulations), may clarify the causal contribution of psychoemotional interventions to the magnitude of response to iron deficiency correction and the impact on “hard” clinical endpoints.

Conclusions

1. Intravenous ferric carboxymaltose administration in patients with chronic heart failure of ischemic etiology and iron deficiency anemia was associated with a significant improvement in hematological and iron metabolism parameters. Increases in hemoglobin, ferritin, erythrocyte count, and transferrin saturation were observed by day 160 and persisted throughout the 12-month follow-up period.

2. Patients with concomitant symptoms of depression and/or anxiety demonstrated comparable improvements in hematological parameters and quality-of-life indicators during follow-up despite less favorable baseline psychoemotional status.

3. The observed changes may reflect the potential benefit of a comprehensive management approach that includes correction of iron deficiency and attention to psychoemotional status. However, due to the observational design of the study, the independent effect of antidepressant therapy cannot be determined.

4. The findings are generally consistent with previous clinical studies and current ESC recommendations emphasizing the importance of diagnosing and correcting iron deficiency in patients with chronic heart failure.

5. Overall, the results suggest the potential clinical value of an integrated multidisciplinary approach to chronic heart failure management in patients with iron deficiency anemia, although further prospective controlled studies are required to confirm these observations.

Prospects for further research. Future research should focus on multicenter randomized controlled trials with larger sample sizes to evaluate the long-term clinical impact of a multimodal therapeutic strategy in patients with HF secondary to CHD complicated by anemia and psychological distress. In particular, it is important to assess its influence on hospitalization rates, cardiovascular mortality, and functional capacity. Moreover, further studies should examine the prognostic significance of anemia correction and targeted management of depressive and anxiety symptoms within integrated HF care models. Exploring the relationship between psychological parameters, myocardial remodeling, exercise tolerance, and quality-of-life indices may provide deeper insight into underlying pathophysiological mechanisms. The results of such studies could contribute to the development of structured multidisciplinary clinical algorithms for the comprehensive management of patients with HF secondary to CHD.

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: 16.02.2026

Після доопрацювання / Revised: 20.04.2026

Схвалено до друку / Accepted: 28.04.2026

Information about the authors:

Volynskiy D. A., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine No. 2 and Nursing, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0003-4849-8197

Vakaliuk I. P., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Internal Medicine No. 2 and Nursing, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0002-4430-6816

Tymochko N. B., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine No. 2 and Nursing, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0002-5319-5468

Zvonar P. P., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine No. 2 and Nursing, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0001-6121-5281

Відомості про авторів:

Волинський Д. А., PhD, доцент каф. внутрішньої медицини № 2 та медсестринства, Івано-Франківський національний медичний університет, Україна.

Вакалюк І. П., д-р мед. наук, професор каф. внутрішньої медицини № 2 та медсестринства, Івано-Франківський національний медичний університет, Україна.

Тимочко Н. Б., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішньої медицини № 2 та медсестринства, Івано-Франківський національний медичний університет, Україна.

Звонар П. П., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішньої медицини № 2 та медсестринства, Івано-Франківський національний медичний університет, Україна.



Denys Volynskiy (Денис Волинський)
dvolynskiy@ifnu.edu.ua

References

- Volynskiy D. Influence of meldonium on the quality of life of patients with coronary artery disease and concomitant arterial hypertension during the recovery treatment period after percutaneous coronary intervention. *Acta Balneol.* 2021;63(4):289-94. doi: [10.36740/ABal202104107](https://doi.org/10.36740/ABal202104107)
- Roger VL. Epidemiology of Heart Failure: A Contemporary Perspective. *Circ Res.* 2021;128(10):1421-34. doi: [10.1161/CIRCRESA-HA.121.318172](https://doi.org/10.1161/CIRCRESA-HA.121.318172)
- Yong J, Tian J, Zhao X, Yang X, Zhang M, Zhou Y, et al. Revascularization or medical therapy for stable coronary artery disease patients with different degrees of ischemia: a systematic review and meta-analysis of the role of myocardial perfusion. *Ther Adv Chronic Dis.* 2022;13:20406223211056713. doi: [10.1177/20406223211056713](https://doi.org/10.1177/20406223211056713)
- Jenča D, Melenovský V, Stehlik J, Staněk V, Kettner J, Kautzner J, et al. Heart failure after myocardial infarction: incidence and predictors. *ESC Heart Fail.* 2021;8(1):222-37. doi: [10.1002/ehf2.13144](https://doi.org/10.1002/ehf2.13144)
- Parma Z, Jasilek A, Greenlaw N, Ferrari R, Ford I, Fox K, et al. Incident heart failure in outpatients with chronic coronary syndrome: results from the international prospective CLARIFY registry. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(5):804-812. doi: [10.1002/ehf.1827](https://doi.org/10.1002/ehf.1827)
- Kovenskiy A, Mukhatayev Z, Sailybayeva A, Bekbossynova M, Kushugulova A. Diagnostic and prognostic value of circulating biomarkers in heart failure. *Front Cardiovasc Med.* 2025;12:1633164. doi: [10.3389/fcvm.2025.1633164](https://doi.org/10.3389/fcvm.2025.1633164)
- Martin SS, Aday AW, Almarzooq ZI, Anderson C, Arora P, Avery CL, et al. 2024 Heart Disease and Stroke Statistics: A Report of US and Global Data From the American Heart Association. *Circulation.* 2024;149(8):e347-e913. doi: [10.1161/CIR.0000000000001209](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001209)
- Savarese G, Becher PM, Lund LH, Seferovic P, Rosano G, Coats A. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovasc Res.* 2023;118(17):3272-87. doi: [10.1093/cvr/cvac013](https://doi.org/10.1093/cvr/cvac013)
- Zehnder AR, Pedrosa Carrasco AJ, Etkind SN. Factors associated with hospitalisations of patients with chronic heart failure approaching the end of life: A systematic review. *Palliat Med.* 2022;36(10):1451-65. doi: [10.1177/02692163221123422](https://doi.org/10.1177/02692163221123422)
- Rashid S, Qureshi AG, Noor TA, Yaseen K, Sheikh M, Malik M, et al. Anxiety and Depression in Heart Failure: An Updated Review. *Curr Probl Cardiol.* 2023;48(11):101987. doi: [10.1016/j.cpcardiol.2023.101987](https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2023.101987)
- Nahlén Bose C. A meta-review of systematic reviews and meta-analyses on outcomes of psychosocial interventions in heart failure. *Front Psychiatry.* 2023;14:1095665. doi: [10.3389/fpsy.2023.1095665](https://doi.org/10.3389/fpsy.2023.1095665)
- Mulugeta H, Sinclair PM, Wilson A. Prevalence of depression and its association with health-related quality of life in people with heart failure in low- and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2023;18(3):e0283146. doi: [10.1371/journal.pone.0283146](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0283146)
- Zhao Q, Sun X, Zhang Y, Zhang Y, Chen C. Temporal evolution of anxiety and depression in chronic heart failure and its association with clinical outcome. *Int J Cardiol.* 2024;411:132274. doi: [10.1016/j.ijcard.2024.132274](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2024.132274)
- Parkhomenko A. Russia's war in Ukraine and cardiovascular health care. *Circulation.* 2023;147(10):779-81. doi: [10.1161/CIRCULATION-NAHA.122.063196](https://doi.org/10.1161/CIRCULATION-NAHA.122.063196)
- Vakaliuk IP, Nesterak RV, Volynskiy DA, Sovtsov VI, Yakimchuk VM, Volynskiy AI. Patterns of cardiovascular disease in the Carpathian region. *Wiad Lek.* 2019;72(10):1966-73. doi: [10.36740/wlek201910122](https://doi.org/10.36740/wlek201910122)
- Xia H, Shen H, Cha W, Lu Q. The Prognostic Significance of Anemia in Patients With Heart Failure: A Meta-Analysis of Studies From the Last Decade. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:632318. doi: [10.3389/fcvm.2021.632318](https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.632318)
- Savarese G, von Haehling S, Butler J, Cleland J, Ponikowski P, Anker SD. Iron deficiency and cardiovascular disease. *Eur Heart J.* 2023;44(1):14-27. doi: [10.1093/eurheartj/ehac569](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac569)
- Shamsi A, Cannata A, Piper S, Bromage DI, McDonagh TA. Treatment of iron deficiency in heart failure. *Curr Cardiol Rep.* 2023;25(7):649-61. doi: [10.1007/s11886-023-01889-4](https://doi.org/10.1007/s11886-023-01889-4)
- Bakogiannis C, Briassoulis A, Mouselimis D, Tsarouchas A, Papageorgiou N, Papadopoulos C, et al. Iron deficiency as therapeutic target in heart failure: a translational approach. *Heart Fail Rev.* 2020;25(2):173-82. doi: [10.1007/s10741-019-09815-z](https://doi.org/10.1007/s10741-019-09815-z)
- Ponikowski P, Kirwan BA, Anker SD, McDonagh T, Dorobantu M, Drozd J, et al. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicenter, double-blind, randomized, controlled trial. *Lancet.* 2020;396(10266):1895-904. doi: [10.1016/S0140-6736\(20\)32339-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32339-4)
- Graham FJ, Guha K, Cleland JG, Kalra PR. Treating iron deficiency in patients with heart failure: what, why, when, how, where and who. *Heart.* 2024;110(20):1201-7. doi: [10.1136/heartjnl-2022-322030](https://doi.org/10.1136/heartjnl-2022-322030)
- Herrmann-Lingen C. Treating depression in patients with heart failure: what is (not) recommended? *Eur J Prev Cardiol.* 2022;29(16):2137-9. doi: [10.1093/eurjpc/zwac092](https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwac092)
- Taha AM, Elsaiedy AS, Nada SA, Sharma S, Ghonaim MM, Ahsan A, et al. Efficacy of intravenous ferric carboxymaltose in heart failure patients with iron deficiency anemia: a meta-analysis of 6271 patients. *Clin Drug Investig.* 2024;44(12):879-96. doi: [10.1007/s40261-024-01401-y](https://doi.org/10.1007/s40261-024-01401-y)
- Filippatos G, Ponikowski P, Farmakis D, Anker SD, Butler J, Fabien V, et al. Association between hemoglobin levels and efficacy of intravenous ferric carboxymaltose in patients with acute heart failure and iron deficiency: an AFFIRM-AHF subgroup analysis. *Circulation.* 2023;147(22):1640-53. doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.122.060757](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.060757)
- Mentz RJ, Garg J, Rockhold FW, Butler J, De Pasquale CG, Ezekowitz JA, et al. Ferric carboxymaltose in heart failure with iron deficiency. *N Engl J Med.* 2023;389(11):975-86. doi: [10.1056/NEJMoa2304968](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2304968)
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3599-726. doi: [10.1093/eurheartj/ehab368](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368)
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach 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 J Heart Fail.* 2024;26(1):5-17. doi: [10.1002/ehf.3024](https://doi.org/10.1002/ehf.3024)
- Jankowska EA, Kirwan BA, Kosiborod M, Butler J, Anker SD, McDonagh T, et al. The effect of intravenous ferric carboxymaltose on health-related quality of life in iron-deficient patients with acute heart failure: the results of the AFFIRM-AHF study. *Eur Heart J.* 2021;42(31):3011-20. doi: [10.1093/eurheartj/ehab234](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab234)

Мозковий натрійуретичний пептид як біомаркер діагностики гіпертрофії лівого шлуночка та діастолічної дисфункції у жінок у постменопаузі на фоні артеріальної гіпертензії

В. М. Жебель^{А,Е,Ф}, О. О. Сакович^{В,С,Д,Е}, Т. В. Поліщук^{В,С,Д}, О. Л. Старжинська^{В,Е},
С. В. Франчук^{В,Е}, М. О. Матохнюк^{В,С,Д}, О. К. Шевчук^{В,С}

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, Україна

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

Мета роботи – удосконалення діагностики доклінічної хронічної серцевої недостатності у пацієнток постменопаузального віку з артеріальною гіпертензією (АГ), гіпертрофією лівого шлуночка (ГЛШ) II стадії та різним станом діастолічної функції серця шляхом вивчення плазмових рівнів мозкового натрійуретичного пептиду (МНП).

Матеріали і методи. Здійснили обстеження 192 жінок, жительок Подільського регіону України. До групи контролю залучили 80 осіб без ознак серцево-судинної патології, до основної групи дослідження – 112 пацієнток з АГ. Плазмову концентрацію мозкового натрійуретичного пептиду визначено за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА). Також усім обстеженим виконано ехокардіографію (ЕхоКГ). Математично результати дослідження опрацювали з використанням Statistica 6.1. Граничні рівні МНП обчислили, застосувавши MedCalc Software Ltd. Odds ratio calculator.

Результати. Плазмові рівні МНП у жінок постменопаузального віку, жительок Подільського регіону України, з АГ і ГЛШ вірогідно вищі при ексцентричній ГЛШ ($79,12 \pm 4,35$ пг/мл) та розвитку діастолічної дисфункції ($73,84 \pm 2,25$ пг/мл; $p < 0,01$). У цій групі використання загальноприйнятого рівня МНП 35,0 пг/мл мало недостатньо високу специфічність (14,28 %) для виявлення пацієнток із ДД. Шляхом аналізу ROC-кривих обчислено граничні рівні МНП, що можуть бути використані для ранньої діагностики порушення діастолічної функції лівого шлуночка (69,9 пг/мл), а також ексцентричної ГЛШ (72,9 пг/мл) у цих пацієнток та є вищими за загальноприйнятий показник.

Висновки. Плазмові рівні МНП у жінок постменопаузального віку, жительок Подільського регіону України, з АГ і ГЛШ вищі при формуванні ексцентричної ГЛШ та діастолічної дисфункції. При цьому діагностична цінність загальноприйнятого рівня МНП 35,0 пг/мл (без урахування особливостей за статтю) має недостатньо високу специфічність. Запропоновані граничні рівні МНП можуть надати додатковий діагностичний потенціал для скринінгового відбору осіб з АГ і ГЛШ для подальшого ЕхоКГ-дообстеження, в разі неможливості здійснення ЕхоКГ, а також стриятиме розробці ефективних лікувально-реабілітаційних заходів, покращенню прогнозу таких пацієнтів.

Ключові слова:

артеріальна гіпертензія, постменопауза, діастолічна дисфункція, гіпертрофія лівого шлуночка, мозковий натрійуретичний пептид, інфаркт міокарда.

Запорізький медичний журнал.
2026. Т. 28, № 4(157).
С. 309-315

Brain natriuretic peptide as a biomarker for the diagnosis of left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction in postmenopausal women with arterial hypertension

V. M. Zhebel, O. O. Sakovych, T. V. Polishchuk, O. L. Starzhynska, S. V. Franchuk, M. O. Matokhniuk, O. K. Shevchuk

Aim: to evaluate the diagnostic value of plasma brain natriuretic peptide (BNP) levels for the diagnosis of preclinical chronic heart failure in postmenopausal women with arterial hypertension (AH) and left ventricular hypertrophy (LVH) with varying degrees of diastolic dysfunction (DD).

Materials and methods. A total of 192 postmenopausal women from the Podillia region (Ukraine) were enrolled. The control group comprised 80 women without signs of cardiovascular pathology. The main study group included 112 patients diagnosed with AH. Plasma BNP concentration was measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). All participants underwent echocardiography. Statistical analysis was performed using Statistica v6.1. Optimal BNP cutoff values were determined using Odds ratio calculator MedCalc Statistical Software Ltd.

Results. Plasma BNP levels in postmenopausal women with AH and LVH were significantly elevated in case of eccentric LVH (79.12 ± 4.35 pg/ml) and DD (73.84 ± 2.25 pg/ml; $p < 0.01$). The conventionally accepted BNP threshold of 35.0 pg/ml demonstrated insufficient specificity (14.28 %) for the identification of DD in this population. ROC curve analysis identified optimal BNP cutoff values of 69.9 pg/ml for early diagnosis of DD and 72.90 pg/ml for LVH detection, both substantially exceeding the conventional threshold.

Conclusions. Plasma BNP levels in postmenopausal women from the Podillia region of Ukraine with AH are significantly elevated in the presence of LVH and DD. The universally applied BNP threshold of 35.0 pg/ml (regardless of sex specifics) demonstrates insufficient diagnostic specificity. The proposed BNP levels may enhance screening accuracy for identifying patients with AH and LVH who require echocardiographic examination, particularly in resource-limited settings where echocardiography is not immediately available, contributing to the development of high-quality treatment and rehabilitation measures and improving prognosis for such patients.

Keywords:

arterial hypertension, postmenopause, diastolic dysfunction, left ventricular hypertrophy, brain natriuretic peptide, myocardial infarction.

Zaporozhye
Medical Journal.
2026;28(4):309-315

Серцево-судинні захворювання в усьому світі залишаються складною соціально-економічною та медичною проблемою. Протягом останніх років у світі визначають збільшення їхньої поширеності. Ця тенденція характерна і для артеріальної гіпертензії (АГ), частка якої серед серцево-судинних захворювань є надзвичайно великою [1]. Цей хронічний стан є важливим викликом для системи охорони здоров'я, оскільки пов'язаний із підвищеним ризиком серцево-судинних і цереброваскулярних захворювань, зокрема інфаркту міокарда, різних варіантів інсульту та мікросудинних хвороб, які є одними з основних причин смерті в усьому світі [2,3].

Проблема АГ є актуальною і для України: за даними дослідження STEP, її діагностовано майже у 35 % населення, і поширеність патології прогресивно збільшується з віком [1].

До настання менопаузи жінки зазвичай рідше за чоловіків хворіють на АГ. Пояснюють це вираженим дефіцитом естрогенів, а також різноспрямованими ефектами впливу тестостерону і естрогенів на серцево-судинну систему. Однак із настанням менопаузального віку проблема АГ стає надзвичайно актуальною для жінок, оскільки саме в цей період життя захворювання маніфестує та підвищується серцево-судинний ризик. Постменопауза асоціюється з високим ризиком АГ як одного з найважливіших факторів розвитку серцево-судинних ускладнень та смертності серед жінок [4,5].

АГ, одним із основних проявів якої є гіпертензивне ураження серця – гіпертрофія лівого шлуночка (ГЛШ), належить до провідних факторів розвитку порушення діастолічної функції лівого шлуночка (ДД ЛШ). Прогресування ДД ЛШ спричиняє формування серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка (СНзбФВ). Поєднання АГ і хронічної серцевої недостатності погіршує прогноз, асоціюється з високим рівнем госпіталізації, захворюваності та смертності [6].

Ехокардіографія (ЕхоКГ) – основний інструментальний метод оцінювання структури та функції міокарда. Разом із тим, цей метод є досить вартісним і в певних клінічних ситуаціях може бути недостатньо інформативним. Зокрема, при таких станах, як фібриляція передсердь, значна деформація грудної клітки, виражене ожиріння, емфізема легень тощо під час проведення ЕхоКГ можуть виникнути технічні труднощі та похибки при візуалізації. Це може спричинити помилкову інтерпретацію даних, отриманих під час обстеження, що призведе до некоректного обчислення та оцінювання стану внутрішньосерцевої гемодинаміки, від яких залежить точність діагностики доклінічних змін серця у пацієнтів з АГ. Крім того, ЕхоКГ може бути недостатньо доступною, особливо на первинному рівні медичної допомоги, а оцінювання стану серця у таких пацієнтів потребує регулярного та динамічного контролю [7].

Отже, для оптимізації раннього виявлення доклінічних змін серця у пацієнтів з АГ пропонують додатково визначати рівні біомаркерів. Ці дані з високою ефективністю застосовують під час стратифікації осіб, котрі потребують індивідуальної профілактики виникнення ГЛШ та ДД ЛШ. Серед різноманітних таких речовин як достатньо інформативний маркер визначено сімейство натрійуретичних пептидів, з-поміж яких одним із найбільш вивчених є мозковий натрійуретичний пептид

(МНП) [8]. Його використання у повсякденній практиці також наведено в клінічних рекомендаціях Європейського товариства кардіологів (ESC), Американської колегії кардіологів (ACC) та Американської асоціації серця (AHA) [9,10].

Згідно з результатами численних досліджень, у всіх хворих з ознаками ГЛШ концентрація МНП у плазмі крові перевищує норму. Крім того, величина МНП корелює з показниками діастолічної та систолічної функції серця, що визначені під час ЕхоКГ [11]. Визначено відмінності в продукуванні МНП залежно від статі. Так, встановлено, що у жінок рівні МНП зазвичай вищі, ніж у чоловіків; це може бути почасти зумовлено естрогенним статусом, однак доцільно продовжити дослідження з цього питання [12,13].

МНП – клінічно значущий прогностичний маркер для різних серцево-судинних захворювань, особливо серцевої недостатності. Рівні цього пептиду пов'язані зі збільшеним ризиком смертності у пацієнтів з АГ та у загальній популяції [14]. Разом із тим, зміни плазматичних рівнів МНП у хворих на АГ II стадії (неускладнену) досі вивчено недостатньо. У нечисленних дослідженнях наведено дані про збільшення рівнів пептиду при розвитку ГЛШ і ДД ЛШ. Крім того, під час обчислення рекомендованого для діагностики рівня МНП понад 35,0 пг/мл [8] не враховано вік і стать обстежених, етіологію серцевої недостатності. Тому дослідження мають бути спрямовані на визначення порогових рівнів МНП з урахуванням етіології дисфункції міокарда та особливостей пацієнтів залежно від віку та статі.

Мета роботи

Удосконалення діагностики доклінічної хронічної серцевої недостатності у пацієнток постменопаузального віку з АГ, ГЛШ II стадії та різним станом діастолічної функції серця шляхом вивчення плазматичних рівнів МНП.

Матеріали і методи дослідження

Здійснили обстеження 192 жінок, жительок Поділля, середній вік пацієнток становив $57,17 \pm 0,31$ року. Усі жінки під час обстеження перебували в періоді постменопаузи. Менопаузу визначали відповідно до рекомендацій Національного інституту охорони здоров'я та удосконалення медичної допомоги (Велика Британія) [15].

До контрольної групи дослідження залучили 80 жінок, які не мали ознак серцево-судинних захворювань і ГЛШ, зумовленої іншими, некардіальними причинами. Середній вік пацієнток цієї групи становив $57,49 \pm 0,48$ року.

До основної групи дослідження залучили 112 жінок, у яких діагностовано АГ з гіпертрофією лівого шлуночка – АГ II стадії. Середній вік обстежених із цієї групи становив $56,95 \pm 0,41$ року, достовірно не відрізнявся від віку осіб із групи контролю. Діагноз АГ верифіковано відповідно до настанови Європейського товариства кардіологів (ESC) 2024 року [9].

Обов'язково враховували такі критерії виключення з дослідження, як діагностована симптоматична АГ, наявність анамнестичних вказівок, симптомів та ознак ішемічної хвороби серця, що виникла до настання АГ,

перенесені ускладнення АГ, як-от інфаркт міокарда, гостре порушення мозкового кровообігу, гемодинамічно значущі порушення ритму та провідності серця (екстрасистолія високої градації, фібриляція та тріпотіння передсердь, синоатріальна та атріовентрикулярна блокади II–III ступенів тощо). Як критерії виключення визначено також низку некардіальних захворювань: цукровий діабет, хронічне обструктивне захворювання легень і порушення функції нирок.

ГЛШ підтверджували за даними клінічного й інструментального обстеження (електрокардіографія, ЕхоКГ).

Усі жінки, яких залучили до дослідження, перебували на амбулаторному або стаціонарному лікуванні у КНП «Вінницький обласний клінічний медичний реабілітаційний центр ветеранів війни та радіаційного захисту населення» Вінницької обласної ради в період з 2012 до 2024 року. Пацієнти з АГ отримували стандартну базисну терапію відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів, Американської колегії кардіологів та Американської асоціації серця щодо діагностики та лікування артеріальної гіпертензії та серцевої недостатності [9,10]. Дослідження здійснили на фоні стабілізації стану пацієнток. Схему призначеного лікування та його ефективність у протоколі дослідження не враховували та не брали до уваги під час формування груп учасників.

ЕхоКГ-обстеження виконували на ехокардіографі «РАДМИР ULTIMARA». Відповідно до настанови Європейського товариства кардіологів (ESC) 2024 року щодо лікування підвищеного артеріального тиску та гіпертонії, ГЛШ визначали при індексі маси міокарда лівого шлуночка (іММЛШ) $>47 \text{ г/м}^2$ та $>95 \text{ г/м}^2$. Якщо відносна товщина стінки лівого шлуночка (ВТС) становила $>0,42$, діагностували концентричну ГЛШ (КГЛШ), при ВТС $\leq 0,42$ – ексцентричну ГЛШ (ЕГЛШ) [10]. Для верифікації ДД ЛШ застосовано рекомендації Американського товариства ехокардіографії (ASE) 2025 року [16].

Рівень МНП у плазмі крові визначали шляхом імуноферментного аналізу з використанням реактивів «Elabscience® Human BNP (Brain Natriuretic Peptide) ELISA Kit» (США). Відбір крові для дослідження та зберігання зразків здійснили з дотриманням вимог температурного режиму: кров набирали в охолоджені до 0°C поліпропіленові пробірки, що містили ЕДТА (1 мг/1 мл крові) та аprotинін ($500 \text{ КОД на 1 мл крові}$). Час від взяття зразків крові до виділення плазми не перевищував 30 хвилин. Отриманий матеріал зберігали за температури -32°C протягом не більше ніж 1 місяця.

Комітет з біоетики Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова розглянув матеріали наукового дослідження. У результаті експертизи встановлено, що матеріали дослідження не суперечать основним біоетичним нормам, викладених у чинних нормативних документах, включаючи Гельсінську декларацію Всесвітньої медичної асоціації, Конвенцію Ради Європи про права людини та біомедицину, та інших правових актах (протокол від 18.03.2026 року № 4).

Математично одержані результати опрацювали за допомогою програми Statistica 6.1 (ліцензійний № ВХХR901Е245722FA). Обчислено первинні статистичні показники (середнє арифметичне – M , похибка середнього арифметичного – m , середньоквадратичне відхилення – σ). Результати наведено як середнє

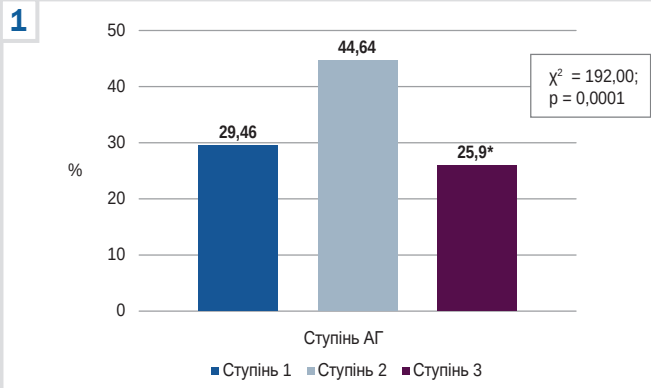


Рис. 1. Частка жінок постменопаузального віку з різними ступенями АГ II стадії (%). *: відмінності достовірні порівняно з когортою пацієнток з АГ 2 ступеня ($p < 0,05$).

арифметичне ($M \pm m$) або частки у відсотках. Відмінності між двома групами даних оцінювали з використанням t -критерію Стюдента, між трьома та більше групами – шляхом застосування one-way ANOVA за критерієм Тьюкі. Обчислено чотирипольні таблиці спряженості з використанням критерію χ^2 -Пірсона, виконано дискримінантний аналіз. Граничні рівні МНП визначали з використанням логістичної регресії та ROC-аналізу за допомогою використання MedCalc Software Ltd. Odds ratio calculator (версія 23.3.6 від 20.08.2025 року). Якість розрахованої моделі оцінювали за показником площі під ROC-кривою (ROC AUC). Результати визначали як достовірні при $p < 0,05$.

Результати

Середня тривалість перебігу АГ у пацієнтів становила $7,04 \pm 0,34$ року. У жінок з АГ рівні і систолічного (САТ), й діастолічного (ДАТ) артеріального тиску вищі, ніж у групі контролю ($p < 0,05$). Так, у жінок без ознак серцево-судинних захворювань середній рівень САТ становив $121,69 \pm 0,86 \text{ мм рт. ст.}$, ДАТ – $75,56 \pm 0,84 \text{ мм рт. ст.}$ У хворих на АГ показники САТ становили $159,38 \pm 1,09 \text{ мм рт. ст.}$, ДАТ – $95,27 \pm 0,57 \text{ мм рт. ст.}$ У жінок з АГ найчастіше визначено 1 та 2 ступені АГ (рис. 1).

У пацієнток з АГ розміри порожнин та об'єми серця, товщина стінок лівого шлуночка, ВТС достовірно більші, ніж у жінок без ознак серцево-судинних захворювань. Середні значення іММЛШ (незалежно від методу обчислення) також вищі у групі хворих на АГ із ГЛШ. Показники фракції викиду та ступінь скорочення розміру лівого шлуночка в систолу (S%) достовірно найбільші в обстежених, які залучені до контрольної групи (табл. 1).

У результаті вивчення розподілу різних геометричних моделей лівого шлуночка у пацієнток з АГ II стадії виявлено, що вони переважно мали КГЛШ ($86,61\%$, $n = 97$), ЕГЛШ діагностовано лише у 15 ($13,39\%$) хворих ($\chi^2 = 192,00$, $p = 0,001$).

Виникнення ДД ЛШ є найбільш ранньою ознакою його ремоделювання і порушення внутрішньосерцевої гемодинаміки у хворих на АГ. Внаслідок формування ДД відбувається гемодинамічне перевантаження лівого передсердя. Ці дані підтверджено результатами дослідження, що здійснили. Так, у пацієнток з АГ показники

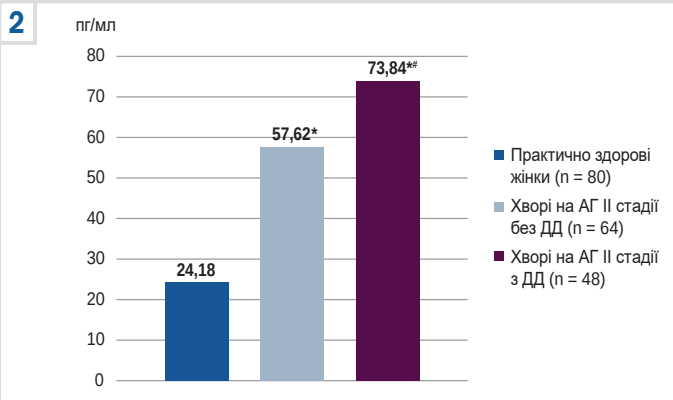


Рис. 2. Плазмова концентрація МНП у пацієток з АГ і різним станом діастолічної функції лівого шлуночка, пг/мл. *: відмінності достовірні порівняно з контрольною групою ($p < 0,001$); #: відмінності достовірні порівняно з хворими на АГ без ДД ЛШ ($p < 0,001$).

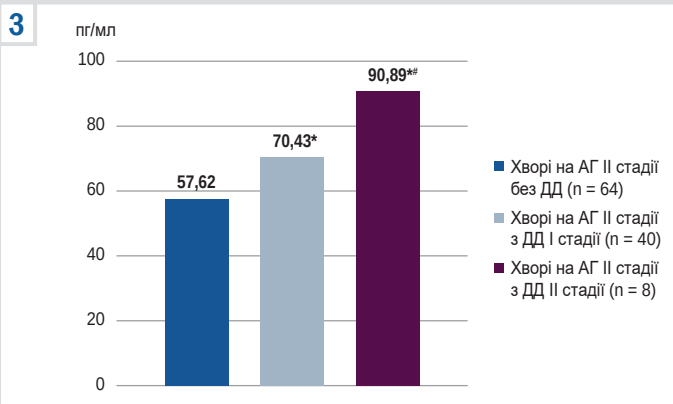


Рис. 3. Плазмова концентрація МНП у пацієток з АГ і ДД ЛШ різних стадій, пг/мл. *: відмінності достовірні порівняно з пацієтками без ДД ЛШ ($p < 0,001$); #: відмінності достовірні порівняно з обстеженими з ДД ЛШ I стадії ($p < 0,001$).

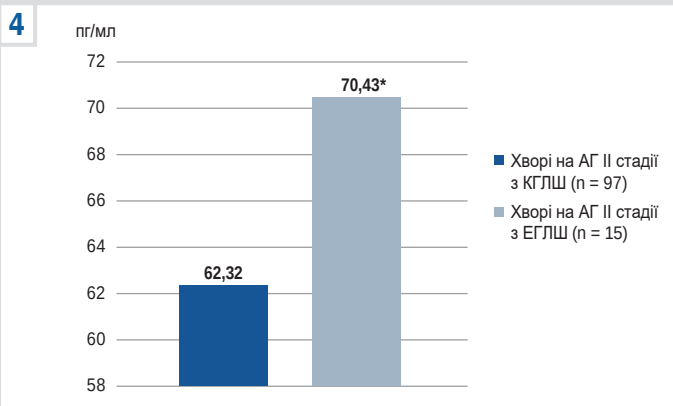


Рис. 4. Плазмова концентрація МНП у пацієток з АГ і різними варіантами ГЛШ, пг/мл. *: відмінності достовірні порівняно з обстеженими з КГЛШ ($p < 0,001$).

діастолічної функції серця достовірно відрізнялися від таких у групі контролю: максимальна швидкість раннього діастолічного наповнення лівого шлуночка, пікова швидкість руху мітрального кільця, Е/А достовірно нижчі, а максимальна швидкість пізнього діастолічного наповнення лівого шлуночка (А), Е/е', розмір лівого передсердя, індекс об'єму лівого передсердя (іОЛП) – вищі (табл. 2).

Хоча наведені показники не перевищували референтні значення, встановлені відмінності (табл. 2) дали змогу підтвердити ДД ЛШ у певної частини пацієток з АГ. У хворих на АГ із ГЛШ переважно визначали нормальний тип трансмітрального кровотоку – 57,14 % ($n = 64$). Серед порушень частіше визначали порушення релаксації – 35,72 % випадків ($n = 40$). Псевдонормальний тип трансмітрального кровотоку встановлено у 7,14 % хворих ($n = 8$).

Плазмовий рівень МНП у пацієток з АГ II стадії вищий, ніж у жінок без ознак серцево-судинних захворювань ($64,57 \pm 1,71$ пг/мл проти $24,18 \pm 1,24$ пг/мл відповідно, $p < 0,05$).

Оскільки формування ДД ЛШ є однією з основних передумов до розвитку маніфестної хронічної серцевої недостатності (ХСН) у майбутньому, вирішено дослідити плазмові рівні МНП у пацієток з АГ і різним станом діастолічної функції серця (рис. 2).

Найвищі рівні МНП у плазмі крові зафіксовано у пацієток з АГ і ДД. Надалі встановили, що найвищі плазмові рівні МНП зафіксовано у пацієток із II стадією ДД ЛШ порівняно з обстеженими з нормальним типом трансмітрального кровотоку та порушенням релаксації лівого шлуночка (ДД ЛШ I стадії). Ймовірно, наявність ДД ЛШ (одного з ранніх проявів ремоделювання лівого шлуночка при розвитку гіпертензивного серця) відіграє певну роль у підвищенні плазмової концентрації МНП у хворих на АГ із ГЛШ (рис. 3).

З огляду на отримані результати додатково вивчили зміни рівня МНП у плазмі крові пацієток з АГ і різними варіантами ГЛШ (рис. 4).

Достовірно вищі концентрації МНП у плазмі крові встановлено у пацієтів з ЕГЛШ. На підставі цих даних дійшли висновку, що зміни плазмового рівня МНП у хворих на АГ є не лише наслідком збільшення маси міокарда лівого шлуночка і порушення функції, але й зумовлені процесами його ремоделювання.

Нині граничний рівень МНП >35 пг/мл визначено як такий, що підтверджує високу ймовірність дисфункції лівого шлуночка та ХСН [17]. Такі дані наведено в рекомендаціях Всеукраїнської асоціації кардіологів України, Всеукраїнської асоціації фахівців із серцевої недостатності, Європейського товариства кардіологів [14,18]. Саме цей рівень рекомендують використовувати для діагностики серцевої недостатності, зокрема на доклінічних, ранніх стадіях.

За даними нашого дослідження, граничний рівень МНП $>35,0$ пг/мл показав недостатньо високу специфічність (14,28 %) для виявлення пацієток із ДД ЛШ. Тому під час аналізу ROC-кривих обчислено граничний рівень МНП, який може бути використаний для ранньої діагностики порушення діастолічної функції лівого шлуночка у цих пацієток (рис. 5а). Цей показник, за нашими обрахунками, становив 69,9 пг/мл і перевищував загальноприйняте значення. Такий рівень МНП дає змогу виокремити пацієток із ГЛШ і ДД ЛШ без очевидних клінічних ознак ХСН серед усіх хворих на АГ (модель достовірна, площа під кривою AUC = 0,754, 95 % ДІ = 0,66–0,83, $p < 0,001$; чутливість – 60,42 %, специфічність – 79,69 %).

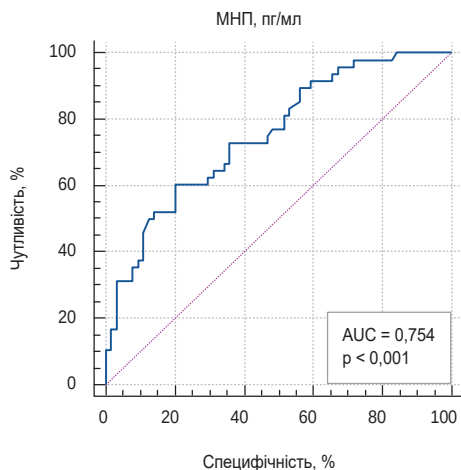
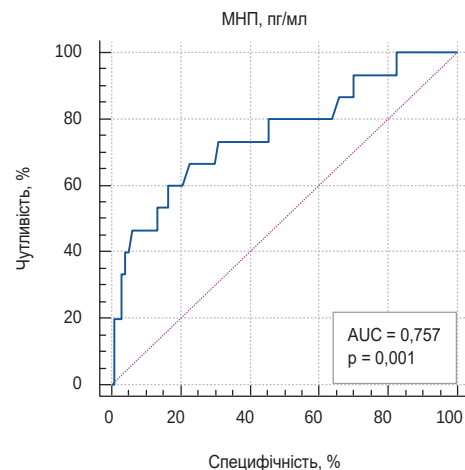
Рівень МНП підвищується при АГ, особливо у пацієнтів зі збільшеною масою міокарда лівого шлуночка. За даними нашого дослідження, він також був вищим у

Таблиця 1. Структурно-функціональні параметри лівого шлуночка в обстежених жінок постменопаузального віку, $M \pm m$

Показник, одиниці вимірювання	Контрольна група, n = 80	Пацієнтки з АГ II стадії, n = 112	p
Кінцево-діастолічний розмір, см	4,41 $\pm$ 0,03	4,86 $\pm$ 0,03	$p_{2-1} < 0,0001$
Кінцево-сistolічний розмір, см	2,86 $\pm$ 0,03	3,28 $\pm$ 0,03	$p_{2-1} < 0,0001$
Товщина задньої стінки лівого шлуночка, см	0,92 $\pm$ 0,01	1,14 $\pm$ 0,01	$p_{2-1} < 0,005$
Товщина міжшлуночкової перетинки, см	0,92 $\pm$ 0,01	1,16 $\pm$ 0,01	$p_{2-1} < 0,005$
ВТС, ум. од.	0,420 $\pm$ 0,002	0,470 $\pm$ 0,003	$p_{2-1} < 0,0001$
iММЛШ, г/м ²	83,92 $\pm$ 1,54	132,94 $\pm$ 2,40	$p_{2-1} < 0,005$
iММЛШ, г/м ^{2.7}	39,95 $\pm$ 0,76	66,91 $\pm$ 1,11	$p_{2-1} < 0,005$
iКДО, мл/м ²	48,99 $\pm$ 0,82	59,02 $\pm$ 0,91	$p_{2-1} < 0,0001$
iКСО, мл/м ²	17,43 $\pm$ 0,43	23,27 $\pm$ 0,47	$p_{2-1} < 0,0001$
Фракція викиду, %	64,03 $\pm$ 0,85	60,41 $\pm$ 0,60	$p_{2-1} = 0,0004$
S, %	35,01 $\pm$ 0,66	32,50 $\pm$ 0,44	$p_{2-1} = 0,0012$

Таблиця 2. Параметри діастолічної функції серця в обстежених жінок постменопаузального віку, $M \pm m$

Показник, одиниці вимірювання	Контрольна група, n = 80	Пацієнтки з АГ II стадії, n = 112	p
E, м/с	0,75 $\pm$ 0,01	0,69 $\pm$ 0,01	$p_{2-1} = 0,000271$
A, м/с	0,56 $\pm$ 0,01	0,65 $\pm$ 0,01	$p_{2-1} < 0,0001$
E/A, ум. од.	1,35 $\pm$ 0,02	1,07 $\pm$ 0,03	$p_{2-1} < 0,0001$
e', м/с	0,157 $\pm$ 0,001	0,073 $\pm$ 0,002	$p_{2-1} < 0,005$
E/e'	4,79 $\pm$ 0,08	9,92 $\pm$ 0,28	$p_{2-1} < 0,005$
Ліве передсердя, см	3,28 $\pm$ 0,04	3,54 $\pm$ 0,05	$p_{2-1} = 0,000005$
iОЛП, мл/м ²	27,92 $\pm$ 0,36	30,11 $\pm$ 0,29	$p_{2-1} = 0,000005$

5a**5б****Рис 5.** ROC-криві для визначення граничного рівня МНП у плазмі крові для діагностики: **5a** – ДД ЛШ на фоні АГ; **5б** – ЕГЛШ на фоні АГ.

пацієнток з ЕГЛШ. На підставі ROC-аналізу додатково визначено граничний рівень МНП, який може бути використаний для скринінгової діагностики цього типу ГЛШ (рис. 5б). За нашими обрахунками, він становить 72,9 пг/мл і також перевищує відомий нормативний показник (35,0 мг/мл). Цей рівень дає змогу виокремити пацієнток з ЕГЛШ серед усіх хворих на АГ II стадії (модель достовірна, площа під кривою $AUC = 0,757$, 95 % ДІ = 0,67–0,83, $p = 0,001$; чутливість – 66,7 %, специфічність – 77,3 %).

Отже, МНП є підтвердженим маркером не тільки систолічної, але й діастолічної дисфункції ЛШ, а також ремоделювання та гіпертрофії лівого шлуночка у пацієнток з АГ.

Обговорення

Наявність ГЛШ у пацієнток з АГ є прогностично несприятливим фактором розвитку тяжкої серцевої недостатності, асоціюється з виникненням ішемії міокарда, порушеннями ритму серця, тромбоемболічними та цереброваскулярними ускладненнями [19]. Прогностичне значення ГЛШ може почасти залежати від геометричної категорії (ексцентрична чи концентрична ГЛШ). Геометрія ГЛШ визначається не лише перевантаженням тиском і об'ємом, але й може залежати від віку, статі, етнічного походження та супутньої патології, як-от цукрового діабету та судинних захворювань.

Досі тривають дослідження впливу типу геометрії ГЛШ на перебіг АГ. У дослідженні, що здійснили

В. М. Guzik et al., визначено більш негативний прогностичний вплив КГЛШ на розвиток серцево-судинних, цереброваскулярних подій і смертність [20]. На думку авторів, попри більш несприятливі наслідки КГЛШ, ексцентричну її форму також не можна визначати сприятливим варіантом. Так, ризик раптової смерті значно вищий при ЕГЛШ, особливо у пацієнтів із дисфункцією нирок. В обстежених з ЕГЛШ, які спочатку можуть мати ХСН зі збереженою фракцією викиду, можливий розвиток серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду через прогресивну втрату скоротливої функції [21].

Згідно з результатами дослідження G. Canciello et al., встановлено особливості розподілу різних геометрій ГЛШ у пацієнтів з АГ, які проживали в Італії, залежно від статі: у жінок переважно визначали ЕГЛШ [22]. За даними нашого дослідження за участю жінок з АГ і ГЛШ, дійшли протилежних висновків: у пацієнток з АГ II стадії частіше виявляли КГЛШ, ніж ЕГЛШ (86,61 %, $n = 97$ проти 13,39 %, $n = 15$; $\chi^2 = 192,00$, $p = 0,001$). Зіставні результати отримано в дослідженні, проведеному в Китаї [23]. Наведені факти можуть свідчити про певні етнічні відмінності у передумовах розвитку та формування ГЛШ на фоні АГ, що потребують подальшого дослідження.

У результаті визначення плазмових рівнів МНП при різних типах ГЛШ встановлено: у пацієнток з ЕГЛШ цей показник вищий, ніж в обстежених із КГЛШ ($79,12 \pm 4,35$ пг/мл проти $62,32 \pm 1,76$, $p < 0,001$). Такі дані дали підстави підсумувати, що зміни плазмового рівня МНП у хворих на АГ пов'язані не лише зі збільшенням маси міокарда лівого шлуночка, але й із процесами його ремоделювання. При цьому формування ЕГЛШ можна визначити як більш негативний прогностичний фактор розвитку маніфестної серцевої недостатності в майбутньому. Наведені результати збігаються з даними, що отримали під час дослідження чоловіків з АГ II стадії, жителів Подільського регіону, адже у них також переважно визначали КГЛШ [24].

З огляду на наведені дані, під час ROC-аналізу обчислено граничний рівень МНП, який може бути використаний для виявлення пацієнток із ЕГЛШ. Отримане значення становило 72,9 пг/мл (чутливість – 60,42 %, специфічність – 79,69 %, площа під кривою AUC = 0,757, 95 % ДІ = 0,67–0,83, $p = 0,001$). Використання цього рівня дасть змогу здійснювати скринінгову діагностику пацієнток з АГ II стадії до ЕхоКГ або в разі неможливості її проведення.

Згідно з чинними керівництвами, рекомендований для діагностики ХСН мінімальний рівень МНП становить 35,0 пг/мл [14,18], але не враховано етіологію ХСН, етнічну належність пацієнтів, їхні особливості за віком і статтю. Результати, що зафіксовано під час нашого дослідження, відрізняються від діагностичних рівнів МНП, рекомендованих національними та міжнародними керівництвами. За результатами дослідження, граничний рівень МНП визначений як 69,90 пг/мл (чутливість – 60,42 %, специфічність – 79,69 %, площа під кривою AUC = 0,754, 95 % ДІ = 0,66–0,83, $p = 0,04$). Ці дані сприятимуть оптимізації ранньої діагностики доклінічної ХСН, зокрема діастолічної дисфункції ЛШ, що розвинулася на фоні гіпертензивної ГЛШ у жінок постменопаузального віку з АГ II стадії, жительок Подільського регіону України.

У чоловіків з АГ II стадії, жителів Поділля, рівень МНП також перевищував 35,0 пг/мл, однак, на відміну від жінок, не визначено вірогідних відмінностей між плазмовими рівнями пептиду в обстежених із різним станом діастолічної функції серця. Обчислений граничний рівень МНП для виокремлення пацієнтів із ДД нижчий у чоловіків порівняно з жінками – 58,37 пг/мл проти 69,9 пг/мл [24]. Ці дані корелюють із результатами окремих досліджень, де також встановлено вищі рівні МНП у плазмі в жінок [17].

Висновки

1. Плазмові рівні МНП у жінок постменопаузального віку, жительок Подільського регіону України, з АГ і ГЛШ вищі при формуванні ЕГЛШ і розвитку діастолічної дисфункції. Діагностична цінність загальноприйнятого рівня МНП 35,0 пг/мл (без урахування особливостей за статтю) має недостатньо високу специфічність.

2. Запропоновано граничні рівні МНП, що можуть бути використані для допоміжної діагностики доклінічних проявів ХСН у таких пацієнтів, а саме із ДД ЛШ та ЕГЛШ. Це може забезпечити додатковий діагностичний потенціал для скринінгового відбору осіб для ехокардіографічного дообстеження, а також в разі неможливості проведення ЕхоКГ, та сприятиме розробленню ефективних лікувально-реабілітаційних заходів, покращенню прогнозу.

3. Результати можуть бути використані під час дослідження плазмових рівнів МНП у пацієнтів з АГ і для визначення діагностичних показників з урахуванням статі. Це сприятиме оптимізації ранньої діагностики дисфункції, ремоделювання та гіпертрофії лівого шлуночка.

Перспективи подальших досліджень передбачають встановлення діагностично значущих рівнів МНП у пацієнтів з АГ різних стадій; у комбінації з візуалізаційними методами обстеження це сприятиме вдосконаленню первинної діагностики серцевої недостатності та експертного оцінювання.

Фінансування

Дослідження здійснено без фінансової підтримки.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 16.03.2026

Після доопрацювання / Revised: 12.05.2026

Схвалено до друку / Accepted: 20.05.2026

Відомості про авторів:

Жебель В. М., д-р мед. наук, професор, зав. каф. внутрішньої медицини медичного факультету № 2, Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, Україна.
ORCID ID: 0000-0002-6542-9313

Сакович О. О., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішньої медицини медичного факультету № 2, Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, Україна.
ORCID ID: 0000-0003-0284-5069

Поліщук Т. В., д-р філософії, асистент каф. внутрішньої медицини медичного факультету № 2, Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, Україна.
ORCID ID: 0009-0008-0872-1634

Старжинська О. Л., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішньої медицини медичного факультету № 2, Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-3804-3818

Франчук С. В., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішньої медицини медичного факультету № 2, Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-9688-0919

Матокхнюк М. О., д-р філософії, асистент каф. внутрішньої медицини медичного факультету № 2, Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-5968-0512

Шевчук О. К., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішньої медицини медичного факультету № 2, Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-6795-5969

Information about the authors:

Zhebel V. M., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Internal Medicine, Medical Faculty No. 2, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

Sakovych O. O., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine, Medical Faculty No. 2, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

Polishchuk T. V., MD, PhD, Assistant of the Department of Internal Medicine, Medical Faculty No. 2, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

Starzhynska O. L., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine, Medical Faculty No. 2, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

Franchuk S. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine, Medical Faculty No. 2, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

Matokhnyuk M. O., MD, PhD, Assistant at the Department of Internal Medicine, Medical Faculty No. 2, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

Shevchuk O. K., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine, Medical Faculty No. 2, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.



Олена Сакович (Olena Sakovych)
elena.sakovich0804@gmail.com

References

- Mishchenko L, Sokolova L. [Features of the course and treatment of hypertension, diabetes mellitus and chronic kidney disease in the stressful conditions of wartime]. *Arterialna hipertenzija*. 2022;15(3-4):30-8. Ukrainian. doi: 10.22141/2224-1485.15.3-4.2022.343
- Kim HL. Arterial stiffness and hypertension. *Clin Hypertens*. 2023;29(1):31. doi: 10.1186/s40885-023-00258-1
- Tsao CW, Aday AW, Almarazgo ZI, Alonso A, Beaton AZ, Bittencourt MS, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2022 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2022;145(8):e153-e639. doi: 10.1161/CIR.0000000000001052
- Kolotvina LI, Danylichuk HO, Kornovan HV, Synenko VI, Kovalenko SF, Kolotvin AO. [Features of arterial hypertension in women with menopausal syndrome]. *Scientific Bulletin of the Uzhhorod University*. 2023;(2):191-5. Ukrainian. doi: 10.32782/2415-8127.2023.68.32
- Mulvagh SL, Stewart RL, Losier EG. The Pandora's Box of Hypertensive Heart Disease in Women. *JACC Adv*. 2024;3(10):101255. doi: 10.1016/j.jacadv.2024.101255
- Kwok CS, Zieroth S, Van Spall HG, Helliwell T, Clarkson L, Mohamed M, et al. The Hospital Frailty Risk Score and its association with in-hospital mortality, cost, length of stay and discharge location in patients with heart failure short running title: Frailty and outcomes in heart failure. *Int J Cardiol*. 2020;300:184-90. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.09.064
- Sakovych OO, Antoniuk YO, Humeniuk AF, Zhebel VM. [Brain natriuretic peptide: diagnostic and prognostic value in chronic heart failure (a literature review)]. *Zaporozhye Medical Journal*. 2024;26(3):234-41. Ukrainian. doi: 10.14739/2310-1210.2024.3.297277
- Voronkov LG, Berezhin OE, Zharinova VY, Zhebel VM, Koval OA, Rudyk YS, et al. [Biological markers and their use in heart failure. Consensus of Ukrainian Association of Cardiology, Ukrainian Heart Failure Association and Ukrainian Association on Acute Cardiovascular Care]. *Ukrainian Journal of Cardiology*. 2019;26(2):11-22. Ukrainian. doi: http://doi.org/10.31928/1608-635X-2019.2.1122
- 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
- Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;145(18):e895-e1032. doi: 10.1161/cir.0000000000001063
- Bayes-Genis A, Cediel G, Domingo M, Codina P, Santiago E, Lupón J. Biomarkers in heart failure with preserved ejection fraction. *Card Fail Rev*. 2022;8:e20. doi: 10.15420/cfr.2021.37
- Enzan N, Matsushima S, Ide T, Kaku H, Tohyama T, Funakoshi K, Higo T, Tsutsui H. Sex Differences in Time-Dependent Changes in B-Type Natriuretic Peptide in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ Rep*. 2021;3(10):594-603. doi: 10.1253/circrep.CR-21-0110
- Justin Margret J, Jain SK. The association between alpha-1 antitrypsin and B-type natriuretic peptide blood levels in healthy African Americans. *BMC Res Notes*. 2024;17(1):331. doi: 10.1186/s13104-024-06994-3
- Taylor CJ, Ordóñez-Mena JM, Lay-Flurrie SL, Goyder CR, Taylor KS, Jones NR, et al. Natriuretic peptide testing and heart failure diagnosis in primary care: diagnostic accuracy study. *Br J Gen Pract*. 2022;73(726):e1-e8. doi: 10.3399/BJGP.2022.0278
- Menopause: identification and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2024 Nov 7. (NICE Clinical Guidelines, No. 23.). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK552590/>
- 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
- Antoniuk YO, Humeniuk AF, Pashkova YP, Sakovych OO, Zhebel VM. [The diagnostic value of brain natriuretic peptide in men with comorbid essential arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus]. *Zaporozhye Medical Journal*. 2020;22(5):627-36. Ukrainian. doi: 10.14739/2310-1210.2020.5.214729
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach 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
- Đorđević DB, Koračević GP, Đorđević AD, Lović DB. Hypertension and left ventricular hypertrophy. *J Hypertens*. 2024;42(9):1505-15. doi: 10.1097/HJH.0000000000003774
- Guzik BM, McCallum L, Zmudka K, Guzik TJ, Dominiczak AF, Padmanabhan S. Echocardiography Predictors of Survival in Hypertensive Patients With Left Ventricular Hypertrophy. *Am J Hypertens*. 2021;34(6):636-44. doi: 10.1093/ajh/hpaa194
- Iyengar SS, Ram C. Concentric vs. Eccentric left ventricular hypertrophy: Does it matter? It is all "blood pressure centered." *Am J Hypertens*. 2021;34(6):581-2. doi: 10.1093/ajh/hpab037
- Canciello G, Piccolo R, Izzo R, Bossone E, Pacella D, Lembo M, et al. Sex-Related Differences in Left Ventricular Geometry Patterns in Patients With Arterial Hypertension. *JACC Adv*. 2024;3(10):101256. doi: 10.1016/j.jacadv.2024.101256
- Wu S, Feng X, Zheng H, Wang J, Yan M, Zhou D, et al. Sex-Specific Association of Left Ventricular Hypertrophy With Cardiovascular Events in High-Risk of Cardiovascular Disease Population: Findings From the Sub-Cohort of China PEACE Million Persons Project. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2025;27(5):e70072. doi: 10.1111/jch.70072
- Donets AO. [Sirtuin-1 (SIRT1) in the diagnosis of chronic heart failure complicated by essential hypertension]. *Medical and Clinical Chemistry*. 2023;(2):26-33. Ukrainian. doi: 10.11603/moch.2410-681X.2023.i2.13969

The role of vitamin D in the progression of chronic heart failure: association with mineral metabolism and pro-inflammatory cytokines

F. Ch. Almammodov^{ib}

Azerbaijan Medical University, Baku

Keywords:

chronic heart failure, vitamin D, parathormone, cytokines, VEGF, endothelin-1.

Zaporozhye**Medical Journal.****2026;28(4):316-322**

The aim of this study was to assess the role of vitamin D in chronic heart failure (CHF) progression and to analyze its association with mineral metabolism parameters and pro-inflammatory cytokines.

Materials and methods. The study included 219 CHF patients aged 30–89 years: 123 with NYHA class I–II (mean age 60.4 ± 1.0) and 96 with class III–IV (mean age 62.9 ± 1.0). Serum levels of vitamin D, calcium, phosphorus, magnesium, parathyroid hormone (PTH), endothelin-1, FGF-23, IL-6, IL-18, TNF- α , and VEGF-A were analyzed.

Results. Vitamin D deficiency worsened progressively with CHF severity. Compared to controls, vitamin D levels were reduced by 31 % ($p < 0.001$) in NYHA I–II and 2.4-fold ($p < 0.001$) in NYHA III–IV compared with controls. In advanced CHF, calcium and magnesium decreased by 5.5 % ($p < 0.001$) and 8.8 % ($p < 0.001$), respectively, while phosphorus changes were nonsignificant between NYHA I–II and III–IV. PTH, endothelin-1 and FGF-23 rose significantly: in NYHA I–II by 51.5 %, 54.2 %, and 10.8 % ($p < 0.001$), and in NYHA III–IV by 62.3 %, 94.5 %, and 17.0 % ($p < 0.001$). Inflammatory cytokines also increased. IL-6 rose by 75.0 % ($p < 0.001$) in NYHA I–II and 2.4-fold ($p < 0.001$) in NYHA III–IV. IL-18 increased by 75.2 % and 95.0 % ($p < 0.001$), while TNF- α rose by 46.0 % and 62.0 % ($p < 0.001$) in respective groups. VEGF-A levels showed the most pronounced change, increasing 4.2-fold ($p < 0.001$) in NYHA I–II and 8.6-fold ($p < 0.001$) in NYHA III–IV. Correlation analysis revealed a strong positive association between vitamin D and ejection fraction, and negative correlations with FGF-23 and inflammatory cytokines. These findings suggest that CHF progression appears to involve both metabolic and immunological mechanisms, and that vitamin D deficiency is associated with aggravation of these processes.

Conclusions. Vitamin D deficiency in CHF worsens with advancing NYHA class and is closely linked to increased levels of FGF-23, PTH, and pro-inflammatory cytokines. Its positive correlation with ejection fraction highlights vitamin D's regulatory role beyond bone metabolism, extending to cardiovascular and immune systems. Correction of vitamin D deficiency may therefore hold therapeutic potential for patients with reduced ejection fraction.

Ключові слова:

хронічна серцева недостатність, вітамін D, паратгормон, цитокіни, VEGF, ендотелін-1.

Запорізький**медичний журнал.****2026. Т. 28, № 4(157).
С. 316-322**

Роль вітаміну D у прогресуванні хронічної серцевої недостатності: взаємозв'язок із мінеральним обміном і прозапальними цитокінами

Ф. Ч. Алмаммадов

Мета роботи – оцінити роль вітаміну D у прогресуванні хронічної серцевої недостатності (ХСН) та проаналізувати його зв'язок із показниками мінерального обміну та рівнями прозапальних цитокінів.

Матеріали і методи. До дослідження залучено 219 пацієнтів із ХСН віком від 30 до 89 років: 123 обстежених із I–II функціональним класом за NYHA (середній вік – $60,4 \pm 1,0$ року) та 96 осіб із III–IV класом (середній вік – $62,9 \pm 1,0$ року). У сироватці крові обстежених визначали рівні вітаміну D, кальцію, фосфору, магнію, паратгормону (ПТГ), ендотеліну-1, FGF-23, IL-6, IL-18, TNF- α та VEGF-A.

Результати. Дефіцит вітаміну D прогресивно поглиблювався зі збільшенням тяжкості ХСН. Порівняно з контрольною групою рівень вітаміну D знизився на 31 % ($p < 0,001$) у пацієнтів із NYHA I–II та у 2,4 раза ($p < 0,001$) у хворих із NYHA III–IV. При прогресуванні ХСН рівні кальцію та магнію знижувалися на 5,5 % ($p < 0,001$) та 8,8 % ($p < 0,001$) відповідно, а зміни фосфору статистично не відрізнялися у групах NYHA I–II та III–IV. Рівні ПТГ, ендотеліну-1 та FGF-23 достовірно підвищилися: у хворих із NYHA I–II – на 51,5 %, 54,2 % та 10,8 % ($p < 0,001$), у пацієнтів із NYHA III–IV – на 62,3 %, 94,5 % та 17,0 % відповідно ($p < 0,001$). Рівні прозапальних цитокінів також підвищувалися. IL-6 збільшився на 75,0 % ($p < 0,001$) у групі NYHA I–II та у 2,4 раза ($p < 0,001$) у групі NYHA III–IV. IL-18 підвищився на 75,2 % та 95,0 % ($p < 0,001$), а TNF- α – на 46,0 % та 62,0 % ($p < 0,001$) у відповідних групах. Щодо рівня VEGF-A зафіксовано найбільш виражені зміни – підвищення у 4,2 раза ($p < 0,001$) у пацієнтів із NYHA I–II та у 8,6 раза ($p < 0,001$) у хворих із NYHA III–IV. У результаті кореляційного аналізу виявлено сильний позитивний зв'язок між рівнем вітаміну D і фракцією викиду, а також негативні кореляції з FGF-23 і прозапальними цитокінами. Результати дослідження дали змогу встановити, що прогресування ХСН пов'язане і з метаболічними, і з імунологічними механізмами, а дефіцит вітаміну D асоційований із посиленням цих процесів.

Висновки. Дефіцит вітаміну D при ХСН поглиблюється зі зростанням функціонального класу NYHA та тісно пов'язаний із підвищенням рівнів FGF-23, ПТГ і прозапальних цитокінів. Його позитивна кореляція з фракцією викиду підтверджує регуляторну роль вітаміну D не лише в кістковому метаболізмі, але й у серцево-судинній та імунній системах. Корекція дефіциту вітаміну D може мати терапевтичний потенціал у пацієнтів зі зниженою фракцією викиду.

Chronic heart failure (CHF) is one of the most significant challenges in modern medicine [1,2]. Due to the increasing prevalence of its primary causes, such as arterial hypertension, ischemic heart disease, and type 2 diabetes mellitus, the number of patients with CHF is expected to rise. Despite improvements in treatment and preventive strategies, patients with CHF continue to face a high risk of mortality, the development of comorbid conditions, and frequent hospitalizations [3]. Therefore, there is a need for additional therapeutic approaches to further improve the prognosis and quality of life in patients with CHF.

Recently, increasing attention has been paid to vitamin D deficiency in patients with CHF. Vitamin D deficiency is a widespread global issue, with approximately 40.4 % of the world population affected [4]. Various metabolites are used in the diagnosis of vitamin D deficiency. Currently, the measurement of total 25-hydroxyvitamin D ($25(\text{OH})\text{D}$) levels is considered the primary method for assessing vitamin D status [5]. Vitamin D is naturally present in only a limited number of food products. Therefore, about 90 % of vitamin D in the human body is synthesized under the influence of sunlight (ultraviolet B – UVB radiation). Cholecalciferol (vitamin D_3) is mainly found in animal-based products (meat, fish, eggs, etc.), while ergocalciferol (vitamin D_2) is found in plant-based foods and mushrooms. Under the effect of UVB rays from sunlight, 7-dehydrocholesterol in the skin is converted into cholecalciferol [6]. Both vitamin D_3 and D_2 are biologically inactive and must undergo additional enzymatic processes to be converted into their active forms. In the liver, both ergocalciferol and cholecalciferol are hydroxylated to form calcidiol and calcifediol, respectively. These metabolites are the main circulating forms of vitamin D in the blood. Subsequently, through a 1- α -hydroxylation reaction in the kidneys, they are converted into calcitriol and ecalcitriol. Among these metabolites, calcitriol is considered the most biologically active form of vitamin D [1].

Vitamin D levels are regulated by the enzyme 24-hydroxylase, which leads to the deactivation of active forms and their elimination from the body. Vitamin D and its metabolites are transported in the blood primarily bound to vitamin D-binding protein (DBP) and albumin, with only a small fraction circulating in a free form [7]. $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ (calcitriol) binds to the vitamin D receptor (VDR), which is located in the nuclei of most cells in the body. Through this receptor, vitamin D carries out a range of biological functions, including the regulation of calcium and phosphorus metabolism, bone metabolism, and the immune system.

Several studies have shown an association between vitamin D deficiency and cardiovascular diseases, including heart failure (HF), arterial hypertension, and atrial fibrillation [1,8]. A decrease in vitamin D levels leads to the activation of the renin – angiotensin – aldosterone system, the emergence of inflammatory responses, and endothelial dysfunction [9]. Despite numerous studies examining $25(\text{OH})\text{D}$ as a prognostic marker in HF, the results have been contradictory.

The association between vitamin D deficiency and HF is explained by numerous pathophysiological mechanisms. Low levels of vitamin D lead to the activation of the renin – angiotensin – aldosterone system, which results in the retention of sodium and water in the body [10]. In cases of vitamin D deficiency, the synthesis of pro-inflammatory cytokines such as interleukin-8 (IL-8) and tumor necrosis

factor- α (TNF- α), which are inflammatory mediators, accelerates, thereby causing oxidative stress. Vitamin D regulates the NF- κB pathway, thereby reducing the synthesis of IL-6, IL-12, interferon- γ and TNF- α [11].

During vitamin D deficiency, the decrease in serum calcium levels impairs the contractile function of the heart, leading to systolic dysfunction. $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ stimulates the influx of calcium into cardiomyocytes through calcium channels, which exerts a positive chronotropic effect [12]. Calcium deficiency leads to secondary hyperparathyroidism and increased synthesis of parathyroid hormone (PTH). This, in turn, contributes to myocardial fibrosis, hypertrophy, and impaired systolic function of the left ventricle [13].

Recent studies have shown that vitamin D plays a significant role in cardiovascular health, particularly in individuals with HF. Preclinical studies indicate that calcitriol, the active form of vitamin D, can inhibit the hypertrophy and proliferation of cardiomyocytes, which in turn leads to a reduction in the secretion of natriuretic peptides [14].

Recent studies show that patients with vitamin D deficiency have a higher risk of CHF, and the clinical course in these patients tends to be more severe. The pleiotropic effects of vitamin D deficiency have the potential to directly and indirectly influence the development of HF. Calcitriol binds to VDRs expressed in cardiac and vascular cells, particularly in cardiomyocytes and vascular endothelium. The role of vitamin D in the pathogenesis of CHF, especially in myocardial fibrosis, has not been fully elucidated. Furthermore, the variation in vitamin D levels depending on the clinical severity of CHF and its association with fibrotic metabolites remain insufficiently studied [1].

Aim

The aim of this study was to assess the role of vitamin D in chronic heart failure progression and to analyze its association with mineral metabolism parameters and pro-inflammatory cytokines.

Materials and methods

In this study, blood samples were analyzed from patients who attended the Baku City Republic Clinical Centre No. 1 for examination and treatment. In this study, blood samples from 219 patients aged between 30 and 89 years with CHF were analyzed. The overall study population comprised 219 patients with CHF and had a mean (median, Q1; Q3) age of 61.5 years (61.0 years, 54.0; 68.0 years). Of these, 123 patients with NYHA class I–II had a mean (median, Q1–Q3) age of 60.4 years (60.0 years, 52.0; 67.0 years), whereas 96 patients with NYHA class III–IV had a mean (median [Q1; Q3]) age of 62.9 years (62.0 [57.0; 69.0] years). The control group consisted of 51 practically healthy individuals with a mean (median [Q1; Q3]) age of 54.3 years (59.0 [44.0; 68.0] years). According to echocardiographic findings, EF was significantly reduced in patients with CHF. Mean (median [Q1; Q3]) EF values were 39.5 % (40.0 % [33.0; 46.0] %) in NYHA class I–II, 36.8 % (37.5 % [31.5; 41.5] %) in NYHA class III–IV, and 66.9 % (68.0 % [62.0; 71.0] %) in the control group ($p < 0.001$). Systolic arterial pressure was significantly higher in both CHF groups compared with the control group ($p < 0.001$), whereas diastolic arterial pressure did not differ

Table 1. Parameters of hypertension and cardiac function in patients with CHF

Parameter, units of measurement	Groups											
	Control				NYHA class I–II				NYHA class III–IV			
	M	Me	Q1	Q3	M	Me	Q1	Q3	M	Me	Q1	Q3
Age, years	54.3	59.0	44.0	68.0	60.4	60.0	52.0	67.0	62.9	62.0	57.0	69.0
p / p ₁	–				p = 0.189				0.127 / 0.090			
SAP, mmHg	116.2	120.0	110.0	120.0	135.4	130.0	115.0	150.0	133.8	130.0	115.0	150.0
p / p ₁	–				p < 0.001				<0.001 / 0.800			
DAP, mmHg	79.0	80.0	80.0	80.0	81.0	80.0	70.0	90.0	79.6	80.0	70.0	90.0
p / p ₁	–				p = 0.458				0.581 / 0.680			
EF, %	66.9	68.0	62.0	71.0	39.5	40.0	33.0	46.0	36.8	37.5	31.5	41.5
p / p ₁	–				p < 0.001				<0.001 / <0.001			

SAP: systolic arterial pressure; DAP: diastolic arterial pressure, EF: ejection fraction, M: represents the mean value; Me: the median; Q1: the first quartile (25th percentile); Q3: the third quartile (75th percentile); p: indicates statistical significance compared with the control group; p₁: compared with patients in NYHA class I–II.

significantly among the groups. Patients with impaired renal function were excluded from the study (Table 1).

Inclusion criteria: patients with a confirmed diagnosis of CHF who were in a stable clinical condition. Exclusion criteria: patients with acute myocardial infarction, chronic kidney disease, severe hepatic disease, malignant neoplasms, autoimmune disorders, active infections, treatment with vitamin D or calcium preparations within the last two months, pregnancy or lactation, and severe renal insufficiency.

The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki (2013 revision). The study protocol (Protocol No. 29) was reviewed and approved by the Local Ethics Committee of Azerbaijan Medical University in 2020. All participants signed informed consent forms prior to enrolment.

The study also included patients with reduced ejection fraction (HFrEF), indicating impaired myocardial contractility (EF < 40 %). Serum samples from the participants were analyzed to determine the concentrations of vitamin D, calcium, phosphorus, magnesium, PTH, endothelin, FGF-23 (fibroblast growth factor-23), IL-6, IL-18, TNF- α , and VEGF-A. The concentrations of vitamin D (Bioaktiva Diagnostic), PTH (Roche Elecsys), endothelin (R&D Systems Quantikine), FGF-23 (Human FGF-23), IL-6 (Vector Best), IL-18 (Vector Best), TNF- α (Vector Best), and VEGF-A (R & D Systems Quantikine) were measured using the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method in the Research Laboratory of the Department of Biochemistry, Azerbaijan Medical University, using a Stat Fax 303 microplate reader. Calcium, phosphorus, and magnesium (Human) concentrations were analyzed using standard biochemical methods on a Stat Fax 400 analyzer (Awareness Technology, USA).

The normality of distribution was assessed using the Shapiro–Wilk test. The Mann–Whitney U test was applied for between-group comparisons. The obtained results were presented using median (Me), Q1 (25th percentile), and Q3 (75th percentile). Statistical calculations were performed using the SPSS software package, version 26. Differences in indicators between the groups were considered statistically significant at the level of $p < 0.05$. Spearman correlation analysis was used to evaluate the relationships between the indicators. Percentage and fold changes reported in the study were calculated based on median values of the analyzed parameters.

Results

Serum creatinine levels did not differ significantly across the study groups. Glomerular filtration rate (GFR) was modestly lower in patients with advanced CHF; however, values remained consistent with generally preserved renal function and the absence of clinically significant renal impairment. In NYHA functional class I–II, the serum concentration of vitamin D was approximately 31.0 % lower compared to the control group ($p < 0.001$), while in class III–IV, this decrease reached 2.4 fold ($p < 0.001$). As seen from the results, more severe vitamin D deficiency was observed in class III–IV, with vitamin D levels being 40.7 % lower ($p < 0.001$) in this group compared to class I–II (Table 2).

In NYHA functional class I–II, PTH levels increased by 51.5 % ($p < 0.001$) and by 62.3 % ($p < 0.001$) in class III–IV compared with the control group, with a 7.2 % higher concentration in class III–IV ($p = 0.099$).

A 8.5 % decrease in calcium concentration ($p < 0.001$) was observed in NYHA class III–IV patients, while phosphorus levels increased by 58.6 % ($p < 0.001$) in the early stages and by 62.1 % ($p < 0.001$) in the late stages. Magnesium concentration was decreased by 9.3 % ($p < 0.001$) in patients with NYHA class I–II and by 16.5 % ($p < 0.001$) in patients with NYHA class III–IV compared with the control group. Phosphorus increased significantly compared to controls in both NYHA groups ($p < 0.001$) but did not differ significantly between NYHA I–II and III–IV ($p = 0.804$), whereas calcium and magnesium levels decreased by 5.5 % ($p < 0.001$) and 8.0 % ($p < 0.001$), respectively.

The concentration of IL-6 increased by 75.0 % ($p < 0.001$) in NYHA class I–II and by 2.4 times ($p < 0.001$) in class III–IV. IL-18 levels rose by 75.2 % ($p < 0.001$) and 95.0 % ($p < 0.001$), respectively, while TNF- α levels increased by 46.0 % ($p < 0.001$) and 62.0 % ($p < 0.001$), respectively. In NYHA class III–IV, IL-6 levels were 37.1 % higher ($p < 0.001$), TNF- α levels were 11.0 % higher ($p < 0.001$), IL-18 levels were 11.3 % higher ($p = 0.003$) compared to class I–II.

FGF-23 levels increased by 10.8 % ($p = 0.003$) in NYHA class I–II and by 17.0 % ($p < 0.001$) in class III–IV compared with controls, reflecting a mechanism of myocardial remodeling associated with vitamin D deficiency and phosphate dysregulation.

According to our results, VEGF-A levels increased 4.2-fold in NYHA class I–II ($p < 0.001$) and 8.6-fold in class III–IV

Table 2. Some biochemical parameters in patients with CHF

Parameter, units of measurement	Groups											
	Control				NYHA class I-II				NYHA class III-IV			
	M	Me	Q1	Q3	M	Me	Q1	Q3	M	Me	Q1	Q3
Creatinine, mg/dl	0.86	0.88	0.76	0.96	0.90	0.92	0.79	1.00	0.89	0.89	0.76	1.01
p / p ₁	–				p = 0.112				0.488 / 0.376			
GFR, %	97.3	96.0	81.0	112.0	93.1	92.0	84.0	103.0	90.3	90.0	78.0	101.5
p / p ₁	–				p = 0.181				0.009 / 0.079			
Vitamin D, ng/ml	43.5	42.0	38.0	48.0	28.6	29.0	21.0	37.0	20.5	17.5	12.5	28.0
p / p ₁	–				p < 0.001				<0.001 / <0.001			
PTH, pg/ml	38.4	37.7	25.9	50.9	58.6	57.1	48.3	67.2	61.9	61.2	50.6	69.4
p / p ₁	–				p < 0.001				<0.001 / 0.099			
P, mmol/l	1.14	1.16	1.05	1.23	1.89	1.84	1.50	2.31	1.91	1.88	1.62	2.22
p / p ₁	–				p < 0.001				<0.001 / 0.804			
Ca, mg/dl	9.3	9.4	8.9	9.6	9.2	9.1	8.4	9.8	8.6	8.6	8.0	9.1
p / p ₁	–				0.083				<0.001 / <0.001			
Mg, mmol/l	0.95	0.97	0.90	1.00	0.87	0.88	0.80	0.93	0.82	0.81	0.78	0.86
p / p ₁	–				<0.001				<0.001 / <0.001			
IL-6, pg/ml	2.26	2.00	1.60	2.90	3.59	3.50	3.10	4.10	4.74	4.80	4.00	5.30
p / p ₁	–				<0.001				<0.001 / <0.001			
IL-18, pg/ml	197.0	210.0	146.9	243.5	366.9	368.0	295.0	430.0	409.9	409.5	350.0	485.5
p / p ₁	–				<0.001				<0.001 / 0.003			
TNF-α, pg/ml	4.9	5.0	4.6	5.3	7.3	7.3	6.5	7.9	8.2	8.1	7.3	8.9
p / p ₁	–				<0.001				<0.001 / <0.001			
FGF-23, pg/ml	48.3	48.2	39.1	61.2	55.0	53.4	48.9	62.9	58.2	56.4	47.1	65.9
p / p ₁	–				0.003				<0.001 / <0.001			
VEGF-A, pg/ml	35.3	36.4	28.7	43.1	155.2	154.4	124.0	186.5	300.5	312.7	274.0	347.4
p / p ₁	–				<0.001				<0.001 / <0.001			
Endothelin-1, pg/ml	5.6	5.9	4.0	6.7	9.2	9.1	7.9	10.5	11.8	11.5	9.9	13.6
p / p ₁	–				<0.001				<0.001 / <0.001			

M: represents the mean value; Me: the median; Q1: the first quartile (25th percentile); Q3: the third quartile (75th percentile). p: indicates statistical significance compared with the control group; p₁: compared with patients in NYHA class I-II.

($p < 0.001$). VEGF-A levels were 2.2 times higher ($p < 0.001$) compared to class I-II. This indicator is explained by the overexpression of VEGF in response to myocardial hypoxia and pathological remodeling [15].

Endothelin-1 levels increased by 54.2 % ($p < 0.001$) in NYHA class I-II and by 94.5 % ($p < 0.001$) in class III-IV. In NYHA class III-IV, endothelin-1 levels were 26.4 % ($p < 0.001$) higher than in class I-II.

The study identified statistically significant correlations between vitamin D deficiency and various biochemical parameters in patients with CHF. A decrease in vitamin D levels was accompanied by a compensatory increase in the hormone FGF-23. FGF-23 primarily regulates phosphate metabolism and reduces the synthesis of active forms of vitamin D ($p = -0.776$, $p < 0.001$).

Vitamin D has immunomodulatory effects and inhibits the synthesis of pro-inflammatory cytokines. A strong negative correlation was found between vitamin D deficiency and elevated IL-6 levels ($p = -0.751$, $p < 0.001$). Additionally, a decrease in vitamin D levels was associated with increased IL-18 production ($p = -0.760$, $p < 0.01$) (Fig. 1).

TNF-α is associated with fibrosis, cell apoptosis, and contractile dysfunction in the heart. Vitamin D has a regulatory effect on these processes ($p = -0.724$, $p < 0.001$). VEGF-A is involved in the regulation of angiogenesis and vascular permeability. Its levels increase in hypoxia and fibrosis, and this process may be associated with vitamin D status ($p = -0.347$, $p < 0.001$).

The study investigated the correlations between vitamin D levels and biochemical parameters in patients with CHF. A positive correlation between FGF-23 and IL-6 ($p = 0.898$, $p < 0.001$) indicates a simultaneous increase in fibrosis and inflammation. A strong positive correlation was found between IL-6 and IL-18 ($p = 0.954$, $p < 0.001$), as well as between IL-6 and VEGF-A ($p = 0.513$, $p < 0.001$), suggesting an interdependence between inflammation and angiogenesis processes. Furthermore, positive correlations between TNF-α and VEGF-A ($p = 0.596$, $p < 0.01$), and IL-18 and VEGF-A ($p = 0.512$, $p < 0.001$) confirm the link between vascular structural changes, fibrosis, and angiogenesis. The level of Endothelin-1 increases with the clinical class of CHF, which is inversely proportional to vitamin D levels ($p = -0.515$; $p < 0.001$) [11, 16, 17].

Vitamin D also plays a role in maintaining calcium metabolism and the electrophysiological stability of the myocardium. Additionally, it slows the progression of HF by inhibiting the renin – angiotensin – aldosterone system. As vitamin D levels increase, the EF of the heart improves, indicating enhanced contractile function ($p = 0.154$, $p = 0.034$).

A negative correlation was observed between EF and the levels of IL-6 and TNF-α. This indicates that an increase in pro-inflammatory cytokines contributes to myocardial cell apoptosis, reduced contractile function, and the development of fibrosis. Thus, as inflammation levels rise, EF decreases. In these patients, a significant negative correlation

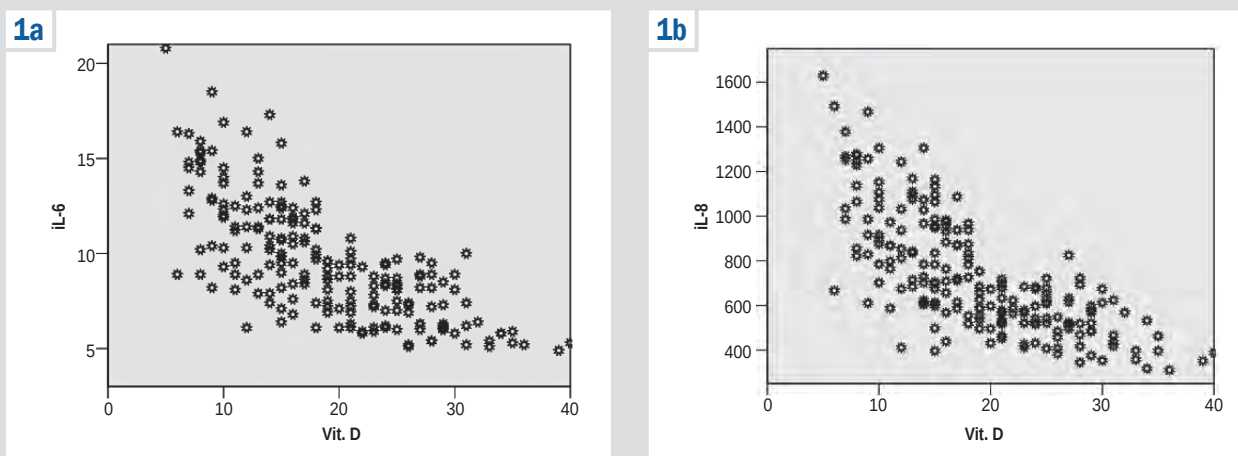


Fig. 1. Correlation of vitamin D with IL-6 and IL-18 levels.

was found between EF and IL-6 ($\rho = -0.156$, $p = 0.027$), as well as between EF and TNF- α ($\rho = -0.210$, $p = 0.003$).

The negative correlation between EF and FGF-23 ($\rho = -0.169$, $p = 0.017$) indicates that an increase in this hormone contributes to myocardial hypertrophy and diastolic dysfunction, ultimately leading to a decline in EF. A weak negative correlation was also observed between EF and VEGF-A ($\rho = -0.185$, $p = 0.009$). Although VEGF-A stimulates angiogenesis in hypoxic tissues, its compensatory increase under CHF conditions does not significantly improve overall cardiac function.

Discussion

The results of the conducted study showed that vitamin D deficiency in patients with CHF worsens in parallel with the functional stages of the disease. These findings demonstrate that the effects of vitamin D on cardiovascular health are not limited to bone metabolism but also influence myocardial structure, cellular signaling pathways, and immune balance [18,19]. The active form of vitamin D, 1,25-dihydroxyvitamin D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$), regulates calcium and phosphorus homeostasis through VDR, and also influences the renin – angiotensin – aldosterone system, oxidative stress, and the production of inflammatory cytokines [20].

In our study, a decrease in calcium concentration was observed in NYHA functional class III–IV, while phosphorus levels increased in the early stages. In functional class III–IV, phosphorus concentration did not change significantly, whereas calcium and magnesium levels decreased. These changes are indicative of the syndrome of hypocalcemia, hypomagnesemia, and hyperphosphatemia associated with vitamin D deficiency, and in this context, an increase in FGF-23 levels is a natural consequence [21]. PTH levels increased in patients with CHF. The results indicate that PTH levels are elevated in patients with CHF, particularly in those with NYHA class III–IV. It is well known that vitamin D, especially its active form $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, directly regulates parathormone secretion. It suppresses PTH gene transcription via VDR in parathyroid cells. When there is a deficiency of vitamin D, PTH levels increase, leading to secondary

hyperparathyroidism. Vitamin D deficiency causes an imbalance in the regulation of PTH levels.

FGF-23 is primarily synthesized by osteocytes and osteoblasts. Its main role is to regulate phosphate homeostasis and vitamin D metabolism. FGF-23 reduces phosphate reabsorption in the kidneys and inhibits the synthesis of $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. In CHF, elevated FGF-23 levels are associated with left ventricular hypertrophy, fibrosis, and electrophysiological changes in the heart muscle. The receptor for FGF-23 in the heart can be activated even in the absence of the klotho cofactor, leading to direct myocardial injury and remodeling [22]. According to the literature, FGF-23 is directly involved in promoting left ventricular hypertrophy and fibrosis in the myocardium and may also activate pro-inflammatory signaling pathways [23]. These findings are consistent with other studies demonstrating the association between elevated FGF-23 and adverse cardiovascular remodeling in CHF patients [10,21,22].

Inflammatory mechanisms play a key role in the pathogenesis of CHF. Vitamin D regulates the function of the monocyte–macrophage system and inhibits the synthesis of pro-inflammatory cytokines such as IL-6, IL-18, and TNF- α [16,24]. We revealed that the levels of these cytokines progressively increased in accordance with the NYHA functional classes. IL-6 functions as both a pro-inflammatory and an anti-inflammatory cytokine. It is synthesized by monocytes, macrophages, endothelial cells, and T cells, and stimulates the production of acute-phase proteins as well as the activation of hepatocytes. During CHF, IL-6 levels increase, which can lead to cardiomyocyte apoptosis, progression of myocardial fibrosis, and left ventricular dysfunction. Furthermore, IL-6 may contribute to endothelial dysfunction by accelerating the production of reactive oxygen species [25,26,27]. These observations are in line with prior studies linking pro-inflammatory cytokine elevation to myocardial remodeling and impaired contractility in CHF [26].

IL-18 is a pro-inflammatory cytokine activated by inflammasomes and secreted by macrophages. It primarily stimulates the Th1-type immune response and enhances the synthesis of interferon-gamma. Elevated levels of IL-18 are associated with endothelial dysfunction, myocardial injury, and the progression of ventricular hypertrophy.

Moreover, IL-18 contributes to cardiomyocyte apoptosis and induces fibrotic changes in the myocardium [28,29]. TNF- α is a potent pro-inflammatory cytokine, mainly secreted by monocytes and macrophages. It enhances the inflammatory response by activating the NF- κ B signaling pathway in target cells, stimulates apoptosis, and can lead to tissue damage. TNF- α exerts a negative inotropic effect on the myocardium, promotes cardiomyocyte apoptosis, and accelerates left ventricular remodeling. It is also associated with NO synthesis and endothelial dysfunction [30,31,32].

Thus, these cytokines contribute both to cardiomyocyte apoptosis and to ventricular dilation and contractile dysfunction. The elevated cytokine levels observed during CHF indicate that vitamin D deficiency plays a significant role in the development of immune-inflammatory imbalance in CHF [33]. This aligns with previous research emphasizing the interplay between vitamin D deficiency, inflammation, and adverse cardiac outcomes in CHF patients [11,16,28].

In addition, the elevation of VEGF-A levels is one of the key findings of our study. VEGF-A is a major regulatory molecule that stimulates angiogenesis. It promotes endothelial cell proliferation, migration, and the formation of new capillary vessels. The effect of VEGF-A on the vascular endothelium is associated with angiogenesis, capillary leakage, and impaired myocardial perfusion. According to our results, VEGF-A and endothelin-1 levels increased in patients with CHF. This indicator is explained by the overexpression of VEGF in response to myocardial hypoxia and pathological remodeling [15]. During CHF, the elevation of VEGF-A levels is considered a response to myocardial hypoxia. VEGF-A enhances the process of angiogenesis in an attempt to improve myocardial perfusion. However, persistently high levels of VEGF-A may lead to pathological neovascularization and further aggravation of myocardial dysfunction [34,35,36]. These findings are consistent with previous reports on the role of angiogenic factors in CHF progression [15,34].

Endothelin-1 is a potent vasoconstrictor, promotes endothelial dysfunction, and increases cardiac workload. In CHF, elevated endothelin-1 levels are associated with left ventricular hypertrophy, fibrosis, and myocardial dysfunction. Due to vitamin D deficiency, high levels of pro-inflammatory cytokines can inhibit endothelin-1 synthesis both directly and indirectly. Vitamin D deficiency also reduces endothelial NO synthesis, which contributes to increased ET-1 levels [37,38,39]. These results corroborate current understanding of the interaction between vitamin D status, endothelial function, and vascular remodeling in CHF [37,38].

Recent evidence highlights that vitamin D plays a crucial role not only in bone metabolism but also in cardiovascular health, influencing myocardial structure, immune-inflammatory balance, and risk reduction in HF [17]. In line with this, S. R. Desai et al. emphasize that vitamin D deficiency exacerbates inflammation and diminishes the endogenous regenerative capacity of the myocardium in patients with coronary heart disease. These mechanisms may contribute to adverse cardiac remodeling and the progression of HF, underscoring the importance of maintaining adequate vitamin D levels in patients with CHF [16].

Our study identified statistically significant correlations between vitamin D deficiency and various biochemical pa-

rameters in patients with CHF. Collectively, these findings support the notion that vitamin D deficiency contributes to maladaptive cardiac remodeling, immune-inflammatory imbalance, and endothelial dysfunction, confirming observations from contemporary literature [1,19,39]. Therefore, maintaining sufficient vitamin D status may represent a potential strategy to mitigate inflammation, preserve myocardial function, and improve cardiovascular outcomes in CHF patients.

Conclusions

1. In patients with chronic heart failure, vitamin D deficiency increased in parallel with the worsening of the disease according to NYHA functional classes. This deficiency was closely associated with disturbances in mineral metabolism (calcium, phosphorus, magnesium), hormonal indicators (PTH, FGF-23), and inflammatory markers.

2. Vitamin D levels positively correlated with ejection fraction and were inversely associated with increased levels of FGF-23 and pro-inflammatory cytokines (IL-6, TNF- α , IL-18), highlighting its regulatory role in myocardial function and its interaction with hormonal and inflammatory pathways.

3. Although the increase in VEGF-A levels with advancing NYHA functional classes suggests enhanced angiogenesis in hypoxic and fibrotic processes, this elevation did not show a significant impact on cardiac output.

4. The obtained results further emphasize the complex regulatory role of vitamin D in heart failure, its influence on electrolyte balance, hormonal and inflammatory mechanisms, and its vital importance in maintaining cardiac function.

5. Elevated endothelin-1 levels in NYHA classes III–IV were observed in parallel with vitamin D deficiency, suggesting its association with disease severity and potential interaction with vitamin D-related pathophysiological mechanisms.

Ethical approval

This study was approved by the Ethics Committee of the Azerbaijan Medical University based on Protocol No. 29 dated May 2, 2020. The research was conducted in accordance with the ethical principles of the World Medical Association Declaration of Helsinki.

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: 06.10.2025

Після доопрацювання / Revised: 05.02.2026

Схвалено до друку / Accepted: 09.02.2026

Information about the author:

Almammadov F. Ch., MD, PhD student, Department of Family Medicine, Azerbaijan Medical University, Baku.
ORCID ID: 0009-0004-4041-6905

Відомості про автора:

Алмаммадов Ф. Ч., аспірант каф. сімейної медицини, Азербайджанський медичний університет, м. Баку.



Fazil Almammodov (Фазиль Алмаммадов)
keyalcafarov4@gmail.com

References

- Kampka Z, Czaplak D, Wojakowski W, Stanek A. Vitamin D Supplementation in Heart Failure-Confusion Without a Cause? *Nutrients*. 2025;17(11):1839. doi: [10.3390/nu17111839](https://doi.org/10.3390/nu17111839)
- Li H, Hastings MH, Rhee J, Trager LE, Roh JD, Rosenzweig A. Targeting Age-Related Pathways in Heart Failure. *Circ Res*. 2020;126(4):533-51. doi: [10.1161/CIRCRESAHA.119.315889](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.119.315889)
- lyngkaran P, Thomas M, Horowitz JD, Komesaroff P, Jelinek M, Hare DL. Common Comorbidities that Alter Heart Failure Prognosis – Shaping New Thinking for Practice. *Curr Cardiol Rev*. 2021;17(5):e160721187934. doi: [10.2174/1573403X16666201113093548](https://doi.org/10.2174/1573403X16666201113093548)
- Crafa A, Cannarella R, Cannarella V, Condorelli RA, La Vignera S, Calogero AE. Retrospective real world study on vitamin D supplementation: Looking for the most effective molecule and its frequency of use. *Clin Nutr*. 2025;47:265-74. doi: [10.1016/j.clnu.2025.03.004](https://doi.org/10.1016/j.clnu.2025.03.004)
- Jin Z, Bertholf RL, Yi X. Advances and challenges in the measurement of 1,25-dihydroxyvitamin D: a comprehensive review. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2023;60(7):535-48. doi: [10.1080/10408363.2023.2212765](https://doi.org/10.1080/10408363.2023.2212765)
- Chang SW, Lee HC. Vitamin D and health – The missing vitamin in humans. *Pediatr Neonatol*. 2019;60(3):237-44. doi: [10.1016/j.pedneo.2019.04.007](https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2019.04.007)
- Bikle DD. Vitamin D: Production, Metabolism, and Mechanism of Action. [Updated 2025 Jun 15]. In: Feingold KR, Adler RA, Ahmed SF, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278935/>
- Zhang Z, Yang Y, Ng CY, Wang D, Wang J, Li G, et al. Meta-analysis of Vitamin D Deficiency and Risk of Atrial Fibrillation. *Clin Cardiol*. 2016;39(9):537-43. doi: [10.1002/clc.22563](https://doi.org/10.1002/clc.22563)
- Zhao S, Qian F, Wan Z, Chen X, Pan A, Liu G. Vitamin D and major chronic diseases. *Trends Endocrinol Metab*. 2024;35(12):1050-61. doi: [10.1016/j.tem.2024.04.018](https://doi.org/10.1016/j.tem.2024.04.018)
- Deng C, Wu Y. Vitamin D-Parathyroid Hormone-Fibroblast Growth Factor 23 Axis and Cardiac Remodeling. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2025;25(1):25-36. doi: [10.1007/s40256-024-00688-8](https://doi.org/10.1007/s40256-024-00688-8)
- Roffe-Vazquez DN, Huerta-Delgado AS, Castillo EC, Villarreal-Calderón JR, Gonzalez-Gil AM, Enriquez C, et al. Correlation of Vitamin D with Inflammatory Cytokines, Atherosclerotic Parameters, and Lifestyle Factors in the Setting of Heart Failure: A 12-Month Follow-Up Study. *Int J Mol Sci*. 2019;20(22):5811. doi: [10.3390/ijms20225811](https://doi.org/10.3390/ijms20225811)
- Hagău AC, Pușcaș A, Toghănel R, Muntean I. Is Hypovitaminosis D a Risk Factor for Heart Failure? *Life (Basel)*. 2023;13(2):372. doi: [10.3390/life13020372](https://doi.org/10.3390/life13020372)
- Busa V, Dardeir A, Marudhai S, Patel M, Valaiyaduppu Subas S, Ghani MR, et al. Role of Vitamin D Supplementation in Heart Failure Patients With Vitamin D Deficiency and Its Effects on Clinical Outcomes: A Literature Review. *Cureus*. 2020;12(10):e10840. doi: [10.7759/cureus.10840](https://doi.org/10.7759/cureus.10840)
- Mohanty V, Pathania M, Bhasi A. Effect of vitamin supplementation in patients of congestive heart failure deficient in vitamin D: A study at a tertiary care center of North India. *Ann Afr Med*. 2022;21(2):107-12. doi: [10.4103/aam.aam_70_20](https://doi.org/10.4103/aam.aam_70_20)
- Gogiraju R, Bochenek ML, Schäfer K. Angiogenic Endothelial Cell Signaling in Cardiac Hypertrophy and Heart Failure. *Front Cardiovasc Med*. 2019;6:20. doi: [10.3389/fcvm.2019.00020](https://doi.org/10.3389/fcvm.2019.00020)
- Desai SR, Ko YA, Liu C, Hafeez Z, Park J, Faaborg-Andersen C, et al. Vitamin D Deficiency, Inflammation, and Diminished Endogenous Regenerative Capacity in Coronary Heart Disease. *JACC Adv*. 2024;3(2):100804. doi: [10.1016/j.jacadv.2023.100804](https://doi.org/10.1016/j.jacadv.2023.100804)
- Grant WB, Boucher BJ, Cheng RZ, Pludowski P, Wimalawansa SJ. Vitamin D and Cardiovascular Health: A Narrative Review of Risk Reduction Evidence. *Nutrients*. 2025;17(13):2102. doi: [10.3390/nu17132102](https://doi.org/10.3390/nu17132102)
- Hazique M, Khan KI, Ramesh P, Kanagalingam S, Zargham UI, Haq F, Victory Srinivasan N, et al. A Study of Vitamin D and Its Correlation With Severity and Complication of Congestive Heart Failure: A Systematic Review. *Cureus*. 2022;14(9):e28873. doi: [10.7759/cureus.28873](https://doi.org/10.7759/cureus.28873)
- Zhao JD, Jia JJ, Dong PS, Zhao D, Yang XM, Li DL, et al. Effect of vitamin D on ventricular remodelling in heart failure: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open*. 2018;8(8):e020545. doi: [10.1136/bmjopen-2017-020545](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-020545)
- Dentino P, Mora J, Zuo L. Vitamin D Deficiency and Its Role in Pathologies of Oxidative Stress: A Literature Review. *Cureus*. 2025;17(8):e90042. doi: [10.7759/cureus.90042](https://doi.org/10.7759/cureus.90042)
- Vázquez-Sánchez S, Poveda J, Navarro-García JA, González-Lafuente L, Rodríguez-Sánchez E, Ruilope LM, et al. An Overview of FGF-23 as a Novel Candidate Biomarker of Cardiovascular Risk. *Front Physiol*. 2021;12:632260. doi: [10.3389/fphys.2021.632260](https://doi.org/10.3389/fphys.2021.632260)
- Stöhr R, Schuh A, Heine GH, Brandenburg V. FGF23 in Cardiovascular Disease: Innocent Bystander or Active Mediator? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:351. doi: [10.3389/fendo.2018.00351](https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00351)
- Grabner A, Schramm K, Silswal N, Hendrix M, Yanucil C, Czaya B, et al. FGF23/FGFR4-mediated left ventricular hypertrophy is reversible. *Sci Rep*. 2017;7(1):1993. doi: [10.1038/s41598-017-02068-6](https://doi.org/10.1038/s41598-017-02068-6)
- Tappia PS, Lopez R, Fitzpatrick-Wong S, Ramjiawan B. Understanding the Role of Vitamin D in Heart Failure. *Rev Cardiovasc Med*. 2023;24(4):111. doi: [10.31083/j.rcm2404111](https://doi.org/10.31083/j.rcm2404111)
- Wróbel-Nowicka K, Wojciechowska C, Jacheć W, Zalewska M, Romuk E. The Role of Oxidative Stress and Inflammatory Parameters in Heart Failure. *Medicina (Kaunas)*. 2024;60(5):760. doi: [10.3390/medicina60050760](https://doi.org/10.3390/medicina60050760)
- Boulet J, Sridhar VS, Bouabdallaoui N, Tardif JC, White M. Inflammation in heart failure: pathophysiology and therapeutic strategies. *Inflamm Res*. 2024;73(5):709-23. doi: [10.1007/s00011-023-01845-6](https://doi.org/10.1007/s00011-023-01845-6)
- Alogna A, Koepf KE, Sabbah M, Espindola Netto JM, Jensen MD, Kirkland JL, et al. Interleukin-6 in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *JACC Heart Fail*. 2023;11(11):1549-61. doi: [10.1016/j.jchf.2023.06.031](https://doi.org/10.1016/j.jchf.2023.06.031)
- Liu Y, Zhang D, Yin D. Pathophysiological Effects of Various Interleukins on Primary Cell Types in Common Heart Disease. *Int J Mol Sci*. 2023;24(7):6497. doi: [10.3390/ijms24076497](https://doi.org/10.3390/ijms24076497)
- Akerblom A, James SK, Lakic TG, Becker RC, Cannon CP, Steg PG, et al. Interleukin-18 in patients with acute coronary syndromes. *Clin Cardiol*. 2019;42(12):1202-9. doi: [10.1002/clc.23274](https://doi.org/10.1002/clc.23274)
- Bartekova M, Radosinska J, Jelemensky M, Dhalla NS. Role of cytokines and inflammation in heart function during health and disease. *Heart Fail Rev*. 2018;23(5):733-58. doi: [10.1007/s10741-018-9716-x](https://doi.org/10.1007/s10741-018-9716-x)
- Amara M, Stoler O, Birati EY. The Role of Inflammation in the Pathophysiology of Heart Failure. *Cells*. 2025;14(14):1117. doi: [10.3390/cells14141117](https://doi.org/10.3390/cells14141117)
- Jiang WL, Gu HB, Zhang YF, Xia QQ, Qi J, Chen JC. Vitamin D Supplementation in the Treatment of Chronic Heart Failure: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin Cardiol*. 2016;39(1):56-61. doi: [10.1002/clc.22473](https://doi.org/10.1002/clc.22473)
- Wu J, Dong E, Zhang Y, Xiao H. The Role of the Inflammasome in Heart Failure. *Front Physiol*. 2021;12:709703. doi: [10.3389/fphys.2021.709703](https://doi.org/10.3389/fphys.2021.709703)
- Florek K, Mendyka D, Gomulka K. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) and Its Role in the Cardiovascular System. *Biomedicines*. 2024;12(5):1055. doi: [10.3390/biomedicines12051055](https://doi.org/10.3390/biomedicines12051055)
- Braile M, Marcella S, Cristinziano L, Galdiero MR, Modestino L, Ferrara AL, et al. VEGF-A in Cardiomyocytes and Heart Diseases. *Int J Mol Sci*. 2020;21(15):5294. doi: [10.3390/ijms21155294](https://doi.org/10.3390/ijms21155294)
- Zhou Y, Zhu X, Cui H, Shi J, Yuan G, Shi S, et al. The Role of the VEGF Family in Coronary Heart Disease. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:738325. doi: [10.3389/fcvm.2021.738325](https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.738325)
- Dmour BA, Badescu MC, Tuchiluş C, Cianga CM, Constantinescu D, Dima N, et al. Can Endothelin-1 Help Address the Diagnostic and Prognostic Challenges in Multimorbid Acute Heart Failure Patients? *Life (Basel)*. 2025;15(4):628. doi: [10.3390/life15040628](https://doi.org/10.3390/life15040628)
- De Luca M, Crisci G, Armentaro G, Cicco S, Talerico G, Bobbio E, et al. Endothelial Dysfunction and Heart Failure with Preserved Ejection Fraction-An Updated Review of the Literature. *Life (Basel)*. 2023;14(1):30. doi: [10.3390/life14010030](https://doi.org/10.3390/life14010030)
- Woo JS, Woo Y, Jang JY, Ha SJ. Effect of vitamin D on endothelial and ventricular function in chronic heart failure patients: A prospective, randomized, placebo-controlled trial. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(29):e29623. doi: [10.1097/MD.00000000000029623](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000029623)

Screening potential of optical coherence tomography angiography for assessing metabolic risk prior to bariatric surgery

O. A. Isakova^{1,2,A,C,D,F}, K. M. Mylytsya^{1,3,B,C,E,F}, M. M. Mylytsya^{1,3,A,E,F}

¹Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine; ²Municipal Nonprofit Enterprise "Zaporizhzhia Regional Clinical Hospital" of Zaporizhzhia Regional Council, Ukraine; ³Medytseia LLC (St. Nicholas Clinic), 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

Aim. To evaluate retinal microcirculation parameters using optical coherence tomography angiography (OCTA) in patients with metabolic syndrome (MS) prior to bariatric surgery and to assess their association with markers of metabolic risk.

Materials and methods. This study included 32 patients scheduled for bariatric surgery. Patients were divided into two groups: MS without type 2 diabetes mellitus (T2DM, n = 18) and MS with T2DM (n = 14). Demographic and clinical data, anthropometry, blood pressure, and metabolic laboratory parameters (fasting glucose, insulin, HbA1c, lipid profile) were recorded; insulin resistance (IR) was estimated using HOMA-IR. All participants underwent macular OCTA (6 × 6 mm scan; RTVue XR Avanti, Optovue). Vessel density in the superficial vascular plexus (SVP), deep capillary plexus (DCP) and the foveal avascular zone (FAZ) area was analyzed.

Results. Patients with MS and T2DM demonstrated significantly worse glycemic control and higher IR than those without T2DM ($p \leq 0.002$). OCTA revealed reduced vessel density (VD) in both the SVP (41.2 % vs 44.8 %; $p = 0.004$) and DCP (43.5 % vs 47.1 %; $p = 0.006$), and a larger FAZ area (0.39 mm² vs 0.31 mm²; $p = 0.008$) in the T2DM group. Moderate correlations were observed between OCTA metrics and metabolic parameters: SVP and DCP VD negatively correlated with HOMA-IR ($p = -0.56$ and -0.53) and HbA1c ($p = -0.49$ and -0.46), whereas FAZ positively correlated with HOMA-IR ($p = 0.51$) and fasting glucose ($p = 0.44$). ROC analysis showed the highest discriminative performance for SVP VD (AUC = 0.82 for HOMA-IR ≥ 2.7 ; AUC = 0.80 for HbA1c ≥ 7.0 %).

Conclusions. In bariatric surgery candidates with MS, concomitant T2DM is associated with retinal microvascular impairment detectable by OCTA. Retinal parameters correlate with insulin resistance and glycemic control, supporting the potential role of retinal parameters as biomarkers of systemic microangiopathy. SVP vessel density shows the best screening performance for identifying high metabolic risk and may assist preoperative stratification.

Keywords:

metabolic syndrome, insulin resistance, diabetes mellitus, retinal microcirculation, optical coherence tomography angiography, microvascular density, foveal avascular zone, bariatric surgery.

Zaporozhye Medical Journal.
2026;28(4):323-328

Скринінговий потенціал оптичної когерентної томографічної ангіографії для оцінки метаболічного ризику перед бариатричною хірургією

О. А. Ісакова, К. М. Милиця, М. М. Милиця

Мета роботи – оцінити параметри ретинальної мікроциркуляції за допомогою оптичної когерентної томографії-ангіографії (ОКТА) у пацієнтів із метаболічним синдромом (МС) перед бариатричною операцією та визначити їх зв'язок із маркерами метаболічного ризику.

Матеріали і методи. До дослідження залучені 32 пацієнти, яким заплановано бариатричне втручання. Пацієнтів поділено на дві групи: МС без цукрового діабету (ЦД) – 18 осіб та МС із ЦД – 14 обстежених. Оцінювали демографічні та клінічні дані, антропометрію, артеріальний тиск і метаболічні лабораторні показники (глюкоза натще, інсулін, HbA1c, ліпідний профіль); інсулінорезистентність визначали за індексом HOMA-IR. Усім пацієнтам виконано ОКТА макули (6 × 6 мм; RTVue XR Avanti, Optovue). Аналізували щільність судин (vessel density, VD) у поверхневому (SVP) і глибокому капілярному сплетеннях (DCP) та площу фовеальної аваскулярної зони (FAZ).

Результати. Пацієнти з МС і ЦД мали значно гірший глікемічний контроль і вищу інсулінорезистентність порівняно з пацієнтами без ЦД ($p \leq 0.002$). За даними ОКТА виявлено зниження VD у SVP (41,2 % проти 44,8 %, $p = 0.004$) і DCP (43,5 % проти 47,1 %, $p = 0.006$) та збільшення площі FAZ (0,39 мм² проти 0,31 мм²; $p = 0.008$) у групі обстежених із ЦД. Встановлено помірні та сильні кореляції між параметрами ОКТА і метаболічними показниками: VD у SVP і DCP негативно корелювала з HOMA-IR ($p = -0.56$ і -0.53) та HbA1c ($p = -0.49$ і -0.46), а площа FAZ позитивно корелювала з HOMA-IR ($p = 0.51$) і глюкозою натще ($p = 0.44$). У результаті ROC-аналізу визначено найкращу дискримінативну здатність для VD у SVP (AUC = 0,82 для HOMA-IR $\geq 2,7$; AUC = 0,80 для HbA1c $\geq 7,0$ %).

Висновки. У кандидатів на бариатричну операцію з МС наявність супутнього ЦД асоціюється з порушенням ретинальної мікроциркуляції, що виявлено за допомогою ОКТА. Параметри ретинальної мікроциркуляції корелюють з інсулінорезистентністю та глікемічним контролем, підтверджуючи потенційну роль параметрів сітківки як біомаркерів системної мікроангіопатії. VD у SVP має найкращу здатність виявляти високий метаболічний ризик і може бути корисною для передопераційної стратифікації.

Ключові слова:

метаболічний синдром, інсулінорезистентність, цукровий діабет 2 типу, ретинальна мікроциркуляція, оптична когерентна томографія-ангіографія, щільність судин, фовеальна аваскулярна зона, бариатрична хірургія.

Запорізький медичний журнал.
2026. Т. 28, № 4(157).
С. 323-328

Metabolic syndrome (MS) and type 2 diabetes mellitus (T2DM) remain among the leading contributors to cardiovascular morbidity and mortality and confer a high risk of perioperative complications in patients with morbid obesity who are planning bariatric surgery [1,2]. In the setting of insulin resistance (IR), chronic hyperglycemia, and dyslipidemia, systemic endothelial dysfunction and microangiopathy develop, which may be subclinical and are not always reflected by standard laboratory parameters alone. In this context, the identification of noninvasive markers capable of capturing the status of systemic microcirculation and supporting preoperative risk stratification is of particular relevance.

The retina represents a unique “window” into the microvasculature owing to the possibility of direct in vivo visualization of the capillary network. Optical coherence tomography angiography (OCTA) enables quantitative assessment of retinal vascular density, providing sensitive detection of early perfusion abnormalities. Published data indicate that OCTA metrics can serve as quantitative indicators of capillary dropout and the progression of diabetic microvascular damage [3,4].

Concurrently, accumulating data suggest that retinal microvascular alterations may occur before the onset of clinically manifest retinopathy and even at stages of disordered glucose metabolism that do not meet the diagnostic criteria for diabetes. In studies focusing on prediabetes and abnormal glucose metabolism, differences in macular vessel density (VD) and/or characteristics of the foveal avascular zone (FAZ) compared with healthy controls have been described [5], supporting the sensitivity of OCTA to early metabolically induced microvascular disturbances. Data from patients with diabetes but without clinical retinopathy further demonstrate that VD in both the superficial vascular plexus (SVP) and the deep capillary plexus (DCP) may be reduced, and that metabolic factors can modify these parameters, underscoring the potential of OCTA as an early biomarker of microvascular dysfunction [6,7].

Evidence pertaining to obesity and IR is also growing. Studies assessing retinal microcirculation in individuals with obesity have demonstrated the presence of microvascular changes, supporting the systemic nature of microangiopathy in obesity [8,9]. Moreover, several reports directly link indices of IR to manifestations of retinal vascular dysfunction, highlighting the potential diagnostic value of IR indices (HOMA-IR) in predicting retinal microvascular impairment [10].

For the bariatric cohort with MS, a key question is whether retinal OCTA parameters are informative specifically at the stage of preoperative screening. Some prospective studies indicate that patients with severe obesity already exhibit signs of retinal microvascular impairment prior to surgery, and that improvements in perfusion parameters may occur following bariatric treatment over time [11,12]. This provides a rationale for interpreting OCTA not only as an ophthalmic assessment tool but also as a potential marker of systemic metabolic risk along the bariatric surgery care pathway.

Aim

To evaluate retinal microcirculation parameters using OCTA in patients with metabolic syndrome prior to bariatric surgery and to assess their association with markers of metabolic risk.

Materials and methods

The study included 32 patients who were scheduled for bariatric surgery and were referred by bariatric surgeons for preoperative ophthalmologic evaluation due to the presence of MS and/or T2DM. Patients were divided into two groups based on the presence of T2DM: Group 1 included 18 patients with MS without T2DM; Group 2 included 14 patients with MS and T2DM.

In Group 1, the median age was 46.0 [41.0; 52.0] years (range 34–59); females accounted for 12 (66.7 %) and males for 6 (33.3 %). In Group 2, the median age was 52.0 [47.0; 58.0] years (range 39–62); females accounted for 8 (57.1 %) and males for 6 (42.9 %). Intergroup differences in age ($p = 0.08$) and sex ($p = 0.63$) were not statistically significant.

The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. All participants provided written informed consent. The protocol was approved by the local Ethics Committee of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, (Protocol No. 7 of 12.05.2026).

Inclusion criteria were age ≥ 30 years; confirmed MS according to IDF criteria [13]; and the ability to obtain high-quality OCTA scans. Exclusion criteria included concomitant ocular diseases that could independently affect retinal microcirculation; ocular media opacities preventing acquisition of high-quality scans; high myopia / ocular globe anomalies affecting OCTA reliability; and OCTA scans with pronounced motion artifacts or segmentation errors that could not be corrected.

Preoperatively, demographic and clinical variables were recorded, including age, sex, BMI, waist circumference, blood pressure, as well as comorbid conditions and current therapy (antihypertensive, hypoglycemic, etc.). Metabolic status was assessed using standard laboratory parameters: fasting glucose, fasting insulin, HbA1c, and lipid profile (triglycerides, HDL). The HOMA-IR index was calculated using the formula: $\text{HOMA-IR} = (\text{fasting insulin } [\mu\text{IU/mL}] \times \text{fasting glucose } [\text{mmol/L}]) / 22.5$.

All patients underwent a standard ophthalmologic examination and OCTA using the RTVue XR OCT Avanti device (Optovue, Inc., Fremont, CA) with a 6×6 mm scan protocol in the macular area. Automated segmentation with manual verification of layer boundaries was applied for analysis; scans with significant motion artifacts, decorrelation noise, or incorrect segmentation were excluded. The following OCTA parameters were evaluated: VD in the SVP and DCP, and FAZ area. Additional image quality indices were used as scan acceptability criteria. Analysis was performed for one eye per patient to avoid statistical dependence of data. If both eyes met quality criteria, the eye with higher scan quality was included.

Statistical analysis was performed using Statistica 10. Quantitative variables were expressed as median [IQR], and categorical variables as n (%). Between-group comparisons were conducted using nonparametric tests (Mann–Whitney U) for quantitative variables. Correlations between OCTA parameters and metabolic variables were analyzed using Spearman’s method (Spearman’s ρ). Effect size measures (r for Mann–Whitney or p for correlations) were additionally reported to allow more accurate interpretation of results in small samples. The screening performance of OCTA parameters for identifying patients at high metabolic risk was

evaluated using ROC analysis, with calculation of AUC and 95 % confidence intervals, determination of optimal cutoff values based on the Youden index, and corresponding sensitivity and specificity. Two-sided *p* values <0.05 were considered statistically significant.

Results

Patients with MS and concomitant T2DM (Group 2) demonstrated a markedly worse glycemic profile compared with patients without T2DM (Group 1). Fasting glucose levels in Group 2 were significantly higher, reaching 8.9 [7.6; 10.4] mmol/L, whereas in Group 1 they were 5.6 [5.2; 6.1] mmol/L (*p* < 0.001, *r* = 0.68). Similarly, HbA1c was elevated in Group 2 – 7.8 [7.1; 8.6] % versus 5.9 [5.6; 6.2] % in Group 1 (*p* < 0.001, *r* = 0.72), reflecting chronically poorer glycemic control in patients with T2DM. The HOMA-IR index was also significantly higher in Group 2 – 5.1 [4.3; 6.2] compared with 2.9 [2.3; 3.6] in Group 1 (*p* = 0.002, *r* = 0.61), indicating more pronounced IR in patients with T2DM.

Regarding anthropometric parameters, BMI tended to be higher in Group 2 – 41.8 [38.5; 45.2] kg/m² versus 39.6 [36.9; 42.7] kg/m² in Group 1; however, this difference did not reach statistical significance (*p* = 0.11, *r* = 0.29). A similar trend was observed for waist circumference, which was 122 [116; 130] cm in Group 2 and 118 [110; 124] cm in Group 1 (*p* = 0.14, *r* = 0.26).

In Group 2, a statistically significant reduction in VD was observed in both the SVP and DCP compared to Group 1 (Fig. 1). VD SVP was lower in Group 2 (41.2 % [39.6; 43.1]) than in Group 1 (44.8 % [42.9; 46.3]; *p* = 0.004, *r* = 0.51). VD DCP was also significantly reduced in Group 2 (43.5 % [41.7; 45.2]) compared with Group 1 (47.1 % [45.3; 48.9]; *p* = 0.006, *r* = 0.48).

The FAZ area was larger in patients with T2DM (0.39 [0.35; 0.43] mm²) compared with the non-T2DM group (0.31 [0.28; 0.36] mm²; *p* = 0.008, *r* = 0.46).

To assess the relationship between retinal microcirculation parameters and systemic metabolic indices, a correlation analysis was performed (Table 1).

Moderate correlations were identified between retinal microcirculation parameters and markers of metabolic control.

VD SVP was negatively correlated with HOMA-IR (*p* = 0.002) and HbA1c levels (*p* = 0.006). Similar associations were observed for DCP (*p* < 0.05). FAZ area showed a positive correlation with HOMA-IR (*p* = 0.004) and fasting glucose levels (*p* = 0.01). Waist circumference and triglyceride levels demonstrated weak but statistically significant correlations with reduced VD SVP (*p* < 0.05).

Given the strongest and statistically significant correlations between OCTA parameters and indices of IR and glycemic control, HOMA-IR (≥2.7) and HbA1c (≥7.0 %) were selected as key integral markers of metabolic risk for further evaluation of screening performance (Fig. 2).

VD SVP demonstrated the highest discriminative performance among the analyzed OCTA parameters, with an area under the ROC curve (AUC) of 0.82 (95 % CI: 0.67–0.93; *p* = 0.001). The optimal cutoff value, determined using the Youden index, was SVP < 42.5 %, providing a sensitivity of 78 % and a specificity of 80 % for identifying patients with high HOMA-IR.

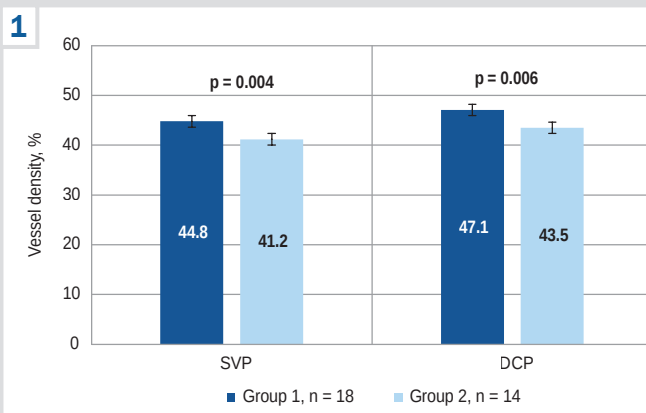


Fig. 1. Comparison of retinal plexus vessel density between patient groups. Statistical significance was defined as *p* ≤ 0.01.

Table 1. Associations of OCTA-derived retinal microcirculation parameters with markers of metabolic control in the study cohort (n = 32)

OCTA parameter	Metabolic parameter	Spearman's ρ	p-value
Vessel density SVP, %	HOMA-IR	-0.56	0.002**
Vessel density SVP, %	HbA1c, %	-0.49	0.006**
Vessel density SVP, %	Fasting glucose, mmol/L	-0.41	0.02*
Vessel density SVP, %	Waist circumference, cm	-0.35	0.04*
Vessel density SVP, %	Triglycerides, mmol/L	-0.38	0.03*
Vessel density DCP, %	HOMA-IR	-0.53	0.003**
Vessel density DCP, %	HbA1c, %	-0.46	0.01**
Vessel density DCP, %	Fasting glucose, mmol/L	-0.39	0.03*
Vessel density DCP, %	Waist circumference, cm	-0.28	0.12
Vessel density DCP, %	Triglycerides, mmol/L	-0.30	0.09
FAZ area, mm ²	HOMA-IR	0.51	0.004**
FAZ area, mm ²	HbA1c, %	0.40	0.02*
FAZ area, mm ²	Fasting glucose, mmol/L	0.44	0.01**
FAZ area, mm ²	Waist circumference, cm	0.27	0.13
FAZ area, mm ²	Triglycerides, mmol/L	0.29	0.10

Statistical significance was defined as *p* ≤ 0.05 (*) and *p* ≤ 0.01 (**).

The FAZ area also showed significant predictive ability for IR, with an AUC of 0.79 (95 % CI: 0.63–0.91; *p* = 0.003). A FAZ threshold > 0.36 mm² corresponded to a sensitivity of 74 % and a specificity of 77 %.

For VD DCP, discriminative performance was moderate, with an AUC of 0.75 (95 % CI: 0.58–0.89; *p* = 0.01). The optimal cutoff of DCP < 45.0 % yielded a sensitivity of 70 % and a specificity of 73 %.

In addition, the ability of OCTA parameters to predict poor glycemic control (HbA1c) was evaluated. Similarly, SVP showed the highest prognostic value (AUC = 0.80; 95 % CI: 0.64–0.92; *p* = 0.002), whereas FAZ and DCP demonstrated moderate discriminative ability (AUC = 0.77 and 0.73, respectively; both *p* < 0.05).

Discussion

In our study of patients with MS preparing for bariatric surgery, the presence of concomitant T2DM was shown to be associated with more pronounced retinal microcirculatory dysfunction, manifested by reduced VD in the SVP and DCP and enlargement of the FAZ area. Importantly,

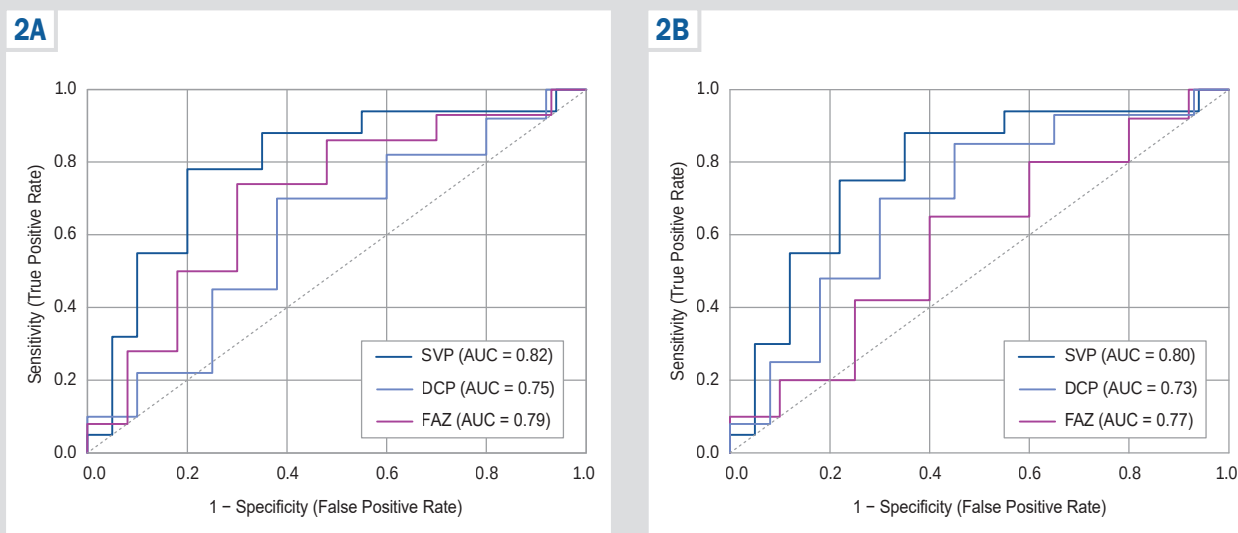


Fig. 2. ROC curves of OCTA-derived retinal microcirculation parameters. A: relative to HOMA-IR; B: relative to HbA1c.

these changes were detected at the stage of preoperative screening, suggesting that they may reflect a subclinical microvascular phenotype potentially relevant for systemic risk stratification. It should be emphasized that MS and morbid obesity represent multifactorial conditions. Retinal microvascular alterations observed in our cohort may reflect the combined influence of hyperglycemia, IR, arterial hypertension, dyslipidemia, and other systemic factors. Given the cross-sectional design of the study, causal relationships cannot be established, and OCTA changes should be interpreted as associative markers rather than specific effects of obesity or MS per se.

The observed intergroup differences in OCTA parameters are consistent with existing evidence indicating that early microvascular alterations can be detected by OCTA in patients with T2DM even in the absence of clinically apparent diabetic retinopathy (DR). In particular, studies in large cohorts of patients with T1DM or T2DM without signs of DR have reported reduced VD in the SVP and DCP compared with controls, while FAZ characteristics may vary depending on diabetes duration and type [14]. Moreover, microvascular perfusion deficits in T2DM without retinopathy have been shown to localize to the parafoveal region, with several reports highlighting the particular vulnerability of the DCP [15]. These observations are pathophysiologically concordant with our finding of reduced VD DCP in the T2DM group.

A key result of our study is the identification of moderate to strong correlations between retinal microcirculation parameters and markers of metabolic control. Negative associations of VD in the SVP and DCP with HOMA-IR and HbA1c, as well as positive correlations between FAZ area and HOMA-IR and fasting glycemia, support the concept of the "retina as a biomarker of systemic microangiopathy." Notably, similar associations between OCTA metrics and insulin-related indices have been reported by E. Y. Choi et al., who demonstrated correlations between FAZ parameters and perfusion/microcirculation indices with IR markers in patients with T2DM without retinopathy using 6×6 mm scans [16]. Taken together, these data reinforce the notion that metabolic dysfunction, particularly IR and glycemic control,

may be a key driver of retinal microvascular remodeling in candidates for bariatric surgery.

Our findings are also in line with studies evaluating OCTA in patients with severe obesity. Specifically, Dogan et al. reported that in patients with obesity ($\text{BMI} \geq 35 \text{ kg/m}^2$) scheduled for bariatric surgery, macular VD SVP and DCP was lower than in normal-weight controls, and negative correlations with BMI were observed [17]. Collectively, these results support the hypothesis that obesity and its associated metabolic disturbances (IR, hyperglycemia) may establish a baseline microvascular "background" that becomes evident in OCTA metrics even before the development of overt ophthalmic complications.

From a practical perspective, ROC analysis in our study demonstrated good to moderate discriminative performance of OCTA parameters, particularly SVP, for identifying patients with high HOMA-IR and poor glycemic control. This aligns with contemporary reviews that consider OCTA a noninvasive tool for detecting early microvascular changes in diabetes and metabolic conditions, with VD (SVP/DCP) and FAZ metrics proposed as potential risk biomarkers [18,19]. In the context of preoperative preparation for bariatric surgery, this approach may add value as an objective component of systemic risk stratification and as a rationale for more intensive correction of metabolic abnormalities prior to intervention. However, OCTA parameters cannot replace established metabolic and cardiovascular risk assessment tools.

Several limitations should be acknowledged, including the small sample size and the cross-sectional design, which preclude causal inferences. In addition, postoperative changes were not assessed, whereas some studies have analyzed retinal vascular parameters after bariatric surgery and demonstrated that certain microvascular characteristics may change over time or depend on local autoregulatory mechanisms [11,20,21]. Nevertheless, the focus on preoperative assessment represents a strength of our study, as it closely reflects a real-world clinical screening scenario.

Conclusions

1. Patients with MS and T2DM have a significantly worse metabolic profile, as evidenced by higher fasting glucose levels (8.9 mmol/L vs 5.6 mmol/L; $p < 0.001$), HbA1c (7.8 % vs 5.9 %; $p < 0.001$), and HOMA-IR (5.1 vs 2.9; $p = 0.002$) compared with patients without T2DM.

2. The presence of T2DM is associated with pronounced retinal microcirculatory dysfunction, including reduced VD in the SVP (41.2 % vs 44.8 %; $p = 0.004$) and DCP (43.5 % vs 47.1 %; $p = 0.006$), as well as enlargement of the FAZ area (0.39 mm² vs 0.31 mm²; $p = 0.008$).

3. OCTA parameters are closely associated with insulin resistance and glycemic control: VD SVP and DCP negatively correlate with HOMA-IR ($p = -0.56$ and -0.53 ; $p \leq 0.003$) and HbA1c ($p = -0.49$ and -0.46 ; $p \leq 0.01$), whereas FAZ area positively correlates with HOMA-IR ($p = 0.51$; $p = 0.004$) and fasting glucose ($p = 0.44$; $p = 0.01$).

4. VD SVP demonstrates the highest screening performance for identifying high metabolic risk, with an AUC of 0.82 (95 % CI: 0.67–0.93; $p = 0.001$) for HOMA-IR ≥ 2.7 and an AUC of 0.80 (95 % CI: 0.64–0.92; $p = 0.002$) for HbA1c ≥ 7.0 %.

Prospects for further research. Future prospective studies with larger sample sizes are warranted, incorporating standardized control of potential confounders (blood pressure, lipid levels, diabetes duration, therapy) and long-term postoperative follow-up to determine whether OCTA parameters reflect the prognosis of metabolic response to bariatric surgery and/or the risk of systemic complications.

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: 11.02.2026
Після доопрацювання / Revised: 06.04.2026
Схвалено до друку / Accepted: 16.04.2026

Information about the authors:

Isakova O. A., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Surgery 1, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University; Municipal Nonprofit Enterprise "Zaporizhzhia Regional Clinical Hospital" of Zaporizhzhia Regional Council, Ukraine.
ORCID ID: 0000-0002-6217-1628

Mylytsya K. M., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Surgery 2, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University; Medytseia LLC (St. Nicholas Clinic), Zaporizhzhia, Ukraine.
ORCID ID: 0000-0002-2189-9700

Mylytsya 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; Medytseia LLC (St. Nicholas Clinic), Zaporizhzhia, Ukraine.
ORCID ID: 0009-0006-3428-8008

Відомості про авторів:

Ісакова О. А., канд. мед. наук, доцент каф. хірургії 1, Навчально-науковий інститут післядипломної освіти, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет; КНП «Запорізька обласна клінічна лікарня» ЗОР, Україна.

Милиця К. М., д-р мед. наук, професор каф. хірургії 2, Навчально-науковий інститут післядипломної освіти, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет; ТОВ «Медиця» (Клініка Святого Миколая), м. Запоріжжя, Україна.

Милиця М. М., д-р мед. наук, професор каф. хірургії 2, Навчально-науковий інститут післядипломної освіти, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет; ТОВ «Медиця» (Клініка Святого Миколая), м. Запоріжжя, Україна.



Оксана Ісакова (Oksana Isakova)
okcavit@gmail.com

References

- Norris P, Gow J, Arthur T, Conway A, Fleming FJ, Ralph N. Metabolic syndrome and surgical complications: a systematic review and meta-analysis of 13 million individuals. *Int J Surg.* 2023;110(1):541-53. doi: [10.1097/JS9.0000000000000834](https://doi.org/10.1097/JS9.0000000000000834)
- Asghar S, Asghar S, Shahid S, Fatima M, Bukhari S, Nadeem Siddiqui S. Metabolic Syndrome in Type 2 Diabetes Mellitus Patients: Prevalence, Risk Factors, and Associated Microvascular Complications. *Cureus.* 2023;15(5):e39076. doi: [10.7759/cureus.39076](https://doi.org/10.7759/cureus.39076)
- Durbin MK, An L, Shemonski ND, Soares M, Santos T, Lopes M, et al. Quantification of Retinal Microvascular Density in Optical Coherence Tomographic Angiography Images in Diabetic Retinopathy. *JAMA Ophthalmol.* 2017;135(4):370-6. doi: [10.1001/jamaophthalmol.2017.0080](https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2017.0080)
- Mastropasqua R, Toto L, Mastropasqua A, Aloia R, De Nicola C, Mattei PA, et al. Foveal avascular zone area and parafoveal vessel density measurements in different stages of diabetic retinopathy by optical coherence tomography angiography. *Int J Ophthalmol.* 2017;10(10):1545-51. doi: [10.18240/ijo.2017.10.11](https://doi.org/10.18240/ijo.2017.10.11)
- Fu X, Ren X, Chen W, Chen D. Reduced macular thickness and vascular density in abnormal glucose metabolism patients: A meta-analysis of optical coherence tomography (OCT) and OCT angiography studies. *Chin Med J (Engl).* 2024;137(9):1054-68. doi: [10.1097/CM9.0000000000003052](https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000003052)
- Lajmi H, Choura R, Zahaf A, Ben Othmen A, Hmaied W. OCT-Angiography of deep and superficial retinal vascular density changes in diabetes without diabetic retinopathy. *J Fr Ophthalmol.* 2024;47(1):103966. doi: [10.1016/j.jfo.2023.07.012](https://doi.org/10.1016/j.jfo.2023.07.012)
- Han Y, Wang X, Sun G, Luo J, Cao X, Yin P, et al. Quantitative Evaluation of Retinal Microvascular Abnormalities in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Without Clinical Sign of Diabetic Retinopathy. *Transl Vis Sci Technol.* 2022;11(4):20. doi: [10.1167/tvst.11.4.20](https://doi.org/10.1167/tvst.11.4.20)
- Rolland M, Mohammadi K, Korobelnik JF, Cadart O, Delyfer MN, Cherif B, et al. Analysis of Microvascular Abnormalities in Obesity: A Comparative Study with Healthy Subjects Using Swept Source Optical Coherence Tomography Angiography and Adaptive Optics. *Ophthalmologica.* 2022;245(5):464-75. doi: [10.1159/000525051](https://doi.org/10.1159/000525051)
- Alacamli G, Kaderli ST, Edebalı S, Alacamli OG, Sul S, Canbek TD, et al. Microvascular changes in obese adults detected by Optical Coherence Tomography Angiography. *Rom J Ophthalmol.* 2023;67(2):140-5. doi: [10.22336/rjo.2023.25](https://doi.org/10.22336/rjo.2023.25)
- Praitnansingh S, Yuniasih K, Kautsarani I, Hamid AA, Iskandar A. HOMA-IR value in predicting retinal microvascular dysfunction. *Narra J.* 2024;4(3):e1732. doi: [10.52225/narra.v4i3.1732](https://doi.org/10.52225/narra.v4i3.1732)
- Carreras-Castañer X, Battle-Ferrando S, Martín-Pinar del R, Hernández T, Oliva C, Vila I, et al. Bariatric Surgery Impacts Retinal Vessel Status Assessed by Optical Coherence Tomography Angiography: A Prospective 12 Months Study. *J Clin Med.* 2025;14(24):8644. doi: [10.3390/jcm14248644](https://doi.org/10.3390/jcm14248644)
- Chen Y, Liu Y, Cong L, Liu A, Song X, Liu W, et al. Sleeve gastrectomy improved microvascular phenotypes from obesity cohort, detected with optical coherence tomography angiography. *J Diabetes.* 2023;15(4):313-24. doi: [10.1111/1753-0407.13374](https://doi.org/10.1111/1753-0407.13374)
- Zimmet P, M M Alberti KG, Serrano Ríos M. Una nueva definición mundial del síndrome metabólico propuesta por la federación Internacional de Diabetes: fundamento y resultados [A new international diabetes federation worldwide definition of the metabolic syndrome: the rationale and the results]. *Rev Esp Cardiol.* 2005;58(12):1371-6. Spanish.
- Oliverio GW, Ceravolo I, Bhatti A, Trombetta CJ. Foveal avascular zone analysis by optical coherence tomography angiography in patients with type 1 and 2 diabetes and without clinical signs of diabetic retinopathy. *Int Ophthalmol.* 2021;41(2):649-58. doi: [10.1007/s10792-020-01621-z](https://doi.org/10.1007/s10792-020-01621-z)
- Nesper PL, Fawzi AA. Perfusion Deficits in Diabetes Without Retinopathy Localize to the Perivenular Deep Capillaries Near the Fovea on OCT Angiography. *Ophthalmol Sci.* 2024;4(5):100482. doi: [10.1016/j.xops.2024.100482](https://doi.org/10.1016/j.xops.2024.100482)

16. Choi EY, Park SE, Lee SC, Koh HJ, Kim SS, Byeon SH, et al. Association Between Clinical Biomarkers and Optical Coherence Tomography Angiography Parameters in Type 2 Diabetes Mellitus. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2020;61(3):4. doi: [10.1167/iovs.61.3.4](https://doi.org/10.1167/iovs.61.3.4)
17. Dogan B, Dogan U, Gedik B, Turkmen B, Cakir RC, Demirel ME, et al. Optical coherence tomography angiography evaluation of optic disc and retinal vascular densities in obese patients. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2023;44:103826. doi: [10.1016/j.pdpdt.2023.103826](https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2023.103826)
18. Wijesingha N, Tsai WS, Keskin AM, Holmes C, Kazantzis D, Chandak S, et al. Optical Coherence Tomography Angiography as a Diagnostic Tool for Diabetic Retinopathy. *Diagnostics (Basel).* 2024;14(3):326. doi: [10.3390/diagnostics14030326](https://doi.org/10.3390/diagnostics14030326)
19. Chua J, Sim R, Tan B, Wong D, Yao X, Liu X, et al. Optical coherence tomography angiography in diabetes and diabetic retinopathy. *J Clin Med.* 2020;9(6):1723. doi: [10.3390/jcm9061723](https://doi.org/10.3390/jcm9061723)
20. ElShazly MI, Ellessawy KB, Salama MM. Short-term effect of weight loss after bariatric surgery on IOP, RNFL thickness, and the optic nerve head blood flow measured by OCTA. *Eur J Ophthalmol.* 2022;32(4):2153-8. doi: [10.1177/11206721211048365](https://doi.org/10.1177/11206721211048365)
21. Debourdeau E, Gardes G, Nocca D, Carriere I, Chiquet C, Villain M, et al. Longitudinal Effect of Bariatric Surgery on Retinal Microcirculation and Target Organ Damage: the BASTOD Study. *Obes Surg.* 2022;32(7):1-10. doi: [10.1007/s11695-022-06064-2](https://doi.org/10.1007/s11695-022-06064-2)

Оптимізація діагностично-лікувальної тактики первинного мегауретера у дітей

О. В. Спахі^{А-Ф}, О. П. Пахольчук^{В,С,Е,Ф}, О. Д. Кокоркін^{В,С,Е,Ф}

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

Вроджені вади розвитку сечовивідних шляхів залишаються актуальною проблемою в дитячій хірургії та урології. Питання щодо тактики діагностики та лікування пацієнтів різного віку з первинним мегауретером залишається дискусійним.

Мета роботи – аналіз результатів діагностики та лікування первинного мегауретера у дітей різного віку.

Матеріали і методи. Здійснили аналіз 81 дітей із первинним мегауретером. Вік пацієнтів становив від 1 місяця до 15 років. Усіх дітей поділили на дві групи: I група – 45 (55,5 %) пацієнтів, яким виконано ендоскопічне втручання, II група – 36 (44,5 %) хворих, котрим здійснили розвантажувальну уретерокутанеостомію.

Результати. Діти віком до 3 років достовірно переважали серед інших вікових груп: в I групі – 57,7 % проти 42,3 %, у II групі – 61,1 % проти 38,9 % ($p < 0,05$). При обструктивному варіанті первинного мегауретера в I групі позитивну динаміку змін розмірів сечового тракту зафіксовано в 78,9 % випадків, у II групі такі зміни виявлено у 61,5 % пролікованих дітей, а при рефлюксуючому варіанті патології її визначено у 41,2 % пацієнтів із I групи та 29,4 % випадків із II групи. Ці дані прямо корелювали з високим ступенем дисплазії стінки сечоводу, з іншого боку, ендоскопічна пластика формує замикальний механізм, який водночас зменшує уродинаміку. Це почасти можна пояснити використанням мініінвазивних методів корекції вади на фоні раннього віку пацієнтів.

Висновки. Визначено пряму кореляцію динаміки дилатації верхніх сечових шляхів з використанням ендоскопічного методу втручання. Обрана ендоскопічна тактика лікування вади зумовила в 78,9 % випадках при обструктивному та в 41,2 % при рефлюксуючому мегауретері покращення уродинаміки, збільшення паренхіматозного шару нирки. Лікування при первинному мегауретері у дітей передбачає різні варіанти індивідуальної хірургічної тактики, що залежить від типу вади, ступеня дилатації верхніх сечових шляхів, враховуючи дані пренатального періоду та наявність інфекції сечового тракту. Рання діагностика та раціональна терапія сприяли зменшенню кількості ускладнень при лікуванні первинного мегауретера у дітей.

Ключові слова:
мегауретер,
діагностика,
лікування, діти.

Запорізький
медичний журнал.
2026. Т. 28, № 4(157).
С. 329-333

Optimization of diagnostic and therapeutic tactics for primary megaureter in children

O. V. Spakhi, O. P. Pakholchuk, O. D. Kokorkin

Congenital malformations of the urinary tract remain a relevant problem in pediatric surgery and urology. The optimal approach to diagnosis and treatment of patients of different ages with primary megaureter remains debated.

Aim. To analyze and compare the outcomes of endoscopic intervention and cutaneous ureterostomy in the diagnosis and treatment of primary megaureter in children of different ages.

Materials and methods. A total of 81 children aged 1 month to 15 years with primary megaureter were included. All children were allocated to two groups: Group I ($n = 45$, 55.5 %) underwent endoscopic intervention, and Group II ($n = 36$, 44.5 %) underwent decompressive ureterocutaneostomy.

Results. Children under 3 years of age significantly predominated in both groups: 57.7 % of Group I patients were aged <3 years vs. 42.3 % aged ≥ 3 years; in Group II, 61.1 % vs. 38.9 % ($p < 0.05$). In the obstructive variant of primary megaureter, positive upper urinary tract dynamics were recorded in 78.9 % of Group I cases compared to 61.5 % in Group II. In the reflux variant, improvement was observed in 41.2 % of Group I patients versus 29.4 % of Group II. Lower response rates in both treatment groups were associated with a greater degree of ureteral wall dysplasia, whereas endoscopic reconstructive surgery may create a valve-like mechanism that can concurrently impair urodynamics. We attribute this limitation partly to the use of minimally invasive corrective techniques in very young patients.

Conclusions. Endoscopic intervention was associated with significantly greater improvement in upper urinary tract dilatation compared to cutaneous ureterostomy, achieving positive outcomes in 78.9 % of obstructive and 41.2 % of reflux primary megaureter cases. Treatment of primary megaureter in children requires an individualized surgical strategy based on defect type, degree of upper urinary tract dilatation, prenatal history, and urinary tract infection status.

Keywords:
megaureter,
diagnosis, treatment,
children.

Zaporozhye
Medical Journal.
2026;28(4):329-333

Вроджені вади розвитку сечовивідних шляхів залишаються актуальною проблемою в сучасній дитячій хірургії та урології. Серед вроджених аномалій сечового тракту вроджений мегауретер є однією з найпоширеніших патологій і становить 20–40 % усіх таких аномалій [1,2,3]. Згідно з міжнародною класифікацією, розрізняють три групи мегауретерів: рефлюксуючі, обструктивні та нерефлюксуючі необструктивні. У межах кожної з цих груп розрізняють первинні та вторинні варіанти патології [2,4,5,6,7].

Нерідко мегауретер супроводжується інфекційними ускладненнями, які на фоні дисплазії ниркової тканини, що доволі часто асоційована з цією вадою, призводять до розвитку хронічної хвороби нирок [5,8,9,10,11,12]. Ця нозологічна форма може поєднуватися з іншими аномаліями сечостатевої системи: подвоєнням, дис-топією, аплазією нирок, вродженою гідронефротичною трансформацією, мультикістозною дисплазією, вродженою патологією вагінального відростка очеревини, неопущенням яєчка [1,4,8,13,14,15,16,17].

Для діагностики вроджених вад сечовивідної системи застосовують ультразвукові, рентгенологічні та ендоскопічні методи дослідження. Сонографія визначає ступінь розширення миски та чашок, розміри нирки, товщину паренхіми, деформацію і ступінь розширення сечоводів. Загальноприйняті рентген-урологічні методи, як-от урографія та цистографія, визначають ступінь розширення та уродинамічні характеристики верхніх сечових шляхів і ниркову функцію [1,4,5,15,18,19].

У клінічній практиці для діагностики цієї патології найчастіше застосовують цистоскопію, що дає змогу оцінити стан везикоуретерального сегмента та сечового міхура. У клінічній практиці дитячі урологи застосовують або консервативну, або оперативну тактику лікування мегауретера залежно від ступеня тяжкості вади [3,4,12,16,20].

Актуальним питанням залишається вибір об'єму оперативного втручання при вродженому мегауретері. Загальноприйнятою методикою радикального оперативного втручання залишається реімплантація сечоводу після ремоделювання його стінки. Крім того, за даними дослідників, у тактиці лікування вад верхніх сечових шляхів застосовують ендоскопічні методи, що сприяє збереженню функції нирок і зменшенню ступеня дисплазії стінки сечових шляхів. Не менш важливим залишається питання щодо пластичних хірургічних втручань для ремоделювання сечоводу та його вічка [4,7,11,14,21,22,23].

Незважаючи на широке використання численних рентгенологічних і лабораторних тестів для оцінювання обструкції, розширення сечовивідних шляхів і ступеня ураження ниркової паренхіми, питання щодо тактики ведення та лікування пацієнтів різного віку з первинним мегауретером залишається дискусійним [4,10,18,20,24].

Мета роботи

Аналіз результатів діагностики та лікування первинного мегауретера у дітей різного віку.

Матеріали і методи дослідження

Здійснили ретроспективно-проспективний аналіз 81 дитини з первинним мегауретером, які перебували на

лікуванні на базі кафедри дитячої хірургії Запорізького державного медико-фармацевтичного університету у період з 2010 до 2025 року. Вік пацієнтів становив від 1 місяця до 15 років. Структура когорти дослідження за віком: від 1 місяця до 3 років – 48 (59,2 %) дітей, від 3 до 6 років – 27 (33,3 %), від 6 до 15 років – 6 (7,4 %). Лівобічна патологія виявлена у 48 %, правобічна – 36 % пацієнтів, а двобічну ваду діагностовано у 16 % випадків.

Дітей, залучених до дослідження, поділили на дві групи: у 1 групі – 45 (55,5 %) пацієнтів, яким для покращення уродинаміки під час корекції вади виконали ендоскопічне втручання, у 2 групі – 36 (44,5 %) обстежених, який здійснили розвантажувальну уретерокутанеостомію. В обох групах для ремоделювання сечоводу та його вічка застосовували уретеронеостомію. Всі діти з обох груп дослідження зіставні за віком та статтю.

Усім пацієнтам проведено загальноклінічні та біохімічні аналізи, ультразвукове й рентгеноурологічне обстеження, а також виконано цистоскопію.

Вибір тактики лікування визначений з урахуванням форми мегауретера (обструктивний чи рефлюксуючий) та ступеня вади. Для обрання методу лікування первинного мегауретера застосовано такі критерії, що характеризують функціональний стан нирки і антирефлюксний механізм: ступінь міхурово-сечовидного рефлюксу, наявність запального процесу, зміни кровотоку нирки та функціональний стан везико-уретерального сегмента, за даними доплерографії сечовидного викиду.

Батьки (законні представники) дали інформовану згоду на участь дітей у дослідженні.

Статистично результати опрацювали з використанням програми Statistica for Windows 13.0 (StatSoft Inc., № JPZ8041382130ARC10-J). Для визначення вірогідності розбіжностей між показниками застосували критерій Манна-Вітні. Перевірку нормальності розподілу даних у варіаційних рядах здійснили, використавши критерій Шапіро-Вілка. Результати наведено як медіану та міжквартильний діапазон (Me (Q25; Q75)) або середнє значення $\pm$ похибка середнього ($M \pm m$). Статистично значущим вважали рівень достовірності при $p < 0,05$.

Результати

Оцінювання розподілу пацієнтів за віком дало змогу встановити, що частка дітей віком до 3 років достовірно переважала серед інших вікових груп: у 1 групі – 57,7 % проти 42,3 %, у 2 групі – 61,1 % проти 38,9 % ($p < 0,05$).

Аналіз клінічної картини показав: у 16 (35,5 %) пацієнтів із 1 групи виявлено ознаки інфекції сечових шляхів, а в 2 групі такі зміни зафіксовано у 19 (52,7 %) осіб. Пренатальна діагностика визначила, що за даними ультразвукової картини гідронефротичну трансформацію миски та сечоводу було виявлено у 35 (77,7 %) дітей із 1 групи та у 27 (75,0 %) пацієнтів із 2 групи.

За результатами ультразвукового обстеження дітей, які залучені до дослідження, зареєстровано збільшення миски та чашок нирки, зменшення товщини паренхіми, збільшення діаметра сечоводу. Так, у 13 (28,8 %) хворих із 1 групи та 9 (25,0 %) із 2 групи розміри миски становили 24,2 (14,8; 29,2) мм; у 19 (42,2 %) дітей із 1 групи та 15 (41,6 %) із 2 групи – 36,7 (30,5; 40,7) мм; у 12 (26,6 %) пацієнтів із 1 групи та у 12 (33,3 %) із 2 групи

Таблиця 1. Порівняльна характеристика результатів лікування первинного мегауретера

Показник, визначений у післяопераційному періоді	Обструктивний мегауретер				Рефлюксуючий мегауретер					
	Ендоскопічне стентування, n = 19		Уретерокутанеостомія, n = 13		Ендоскопічна корекція рефлюксу, n = 4		Уретерокутанеостомія та ендоскопічна корекція, n = 6		Уретерокутанеостомія, n = 7	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Зменшення чашково-мискової системи нирки та сечоводу	15	78,9*	8	61,5	3	17,6*	4	23,5	5	29,4
Збільшення чашково-мискової системи нирки та сечоводу	4	22,1*	5	11,1	1	5,8*	2	11,7	2	11,7
Дилатація сечоводу II–III ступеня	5	26,3	7	53,8	–	–	3	50,0	6	35,2
Інфекція сечових шляхів	2	10,5*	4	30,7	1	25,0*	1	33,3	2	28,5

*: рівень значущості відмінностей $p < 0,05$.

– 43,2 (41,2; 48,9) мм. Розмір сечоводу у верхньому та в нижньому цистоїді у 20 (44,4 %) дітей із 1 групи та 17 (47,2 %) із 2 групи становив 23,6 (17,5; 28,2) мм; у 12 (26,6 %) хворих із групи та 9 (25,0 %) із 2 групи – 14,1 (10,5; 18,1) мм; у 13 (28,8 %) пацієнтів із 1 групи та 10 (27,7 %) із 2 групи – 28,6 (21,2; 35,8) мм. У 53 (65,4 %) хворих розмір паренхіми становив $4,5 \pm 1,4$ мм, у 28 (34,6 %) пацієнтів – $8,8 \pm 1,9$ мм.

Аналіз результатів екскреторної урографії показав, що розширення миски та чашок I–II ступенів виявлено у 14 (31,1 %) пацієнтів із 1 групи та у 9 (25,0 %) із 2 групи, III ступеня – у 31 (68,9 %) пацієнтів із 1 групи та 27 (75,0 %) дітей із 2 групи. Збільшення діаметра сечоводу понад 22,3 (18,2; 31,2) мм визначено у 25 (55,6 %) дітей із 1 групи та 21 (58,3 %) пацієнта із 2 групи ($p > 0,05$).

За даними цистоскопії визначено латеральне розміщення вічка сечоводу у 6 (13,3 %) пацієнтів із 1 групи та 4 (11,1 %) дітей із 2 групи, збільшення діаметра вічка зафіксовано у 13 (28,8 %) хворих із 1 групи та 8 (22,2 %) пацієнтів із 2 групи. З використанням ендоскопічного уретероцелю виявлено у 3 (6,6 %) дітей із 1 групи та 2 (5,5 %) пацієнтів із 2 групи.

У результаті аналізу типів мегауретера встановлено: обструктивний варіант вади діагностовано у 28 (62,2 %) дітей із 1 групи та 24 (66,7 %) пацієнтів із 2 групи, а рефлюксуючий – у 17 (37,8 %) обстежених у 1 групи та 12 (33,3 %) осіб із 2 групи. Порівняння типів мегауретера за ступенями показало, що III ступінь діагностовано у більшій кількості випадків, ніж I–II ступінь ($p < 0,05$) (рис. 1).

Здійснено оцінювання діагностованих коморбідних вроджених аномалій, встановлено, що мегауретер поєднувався з клапаном задньої уретри у 2,5 % випадків, контралатеральним вродженим гідронефрозом у 4,5 % і подвоєнням нирки у 14,8 % дітей.

У когорті обструктивного типу досліджуваної вади стентування сечоводу виконали 19 (67,8 %) пацієнтам із 1 групи. У 2 групі у 13 (54,1 %) хворих виконано формування уретерокутанеостомії. Уретероцистонеостомію за Політано–Лідбеттером виконано 21 (75,0 %) пацієнтові з 1 групи та 20 (83,3 %) хворим із 2 групи.

Аналіз показників у післяопераційному періоді (через 2 місяці) у дітей, яким виконано стентування, дав змогу встановити: зменшення миски та сечоводу зафіксовано у 15 (78,9 %) пацієнтів – 24,4 (13,9; 34,5) мм і 14,8 (12,6; 16,2) мм відповідно. У дітей, яким виконано формування уретерокутанеостомії, такі зміни визначено у 8 (61,5 %) випадках – 26,4 (12,7; 32,9) мм і 14,2 (12,9; 15,7) мм відповідно. У 5 (38,5 %) пацієнтів із 2 групи

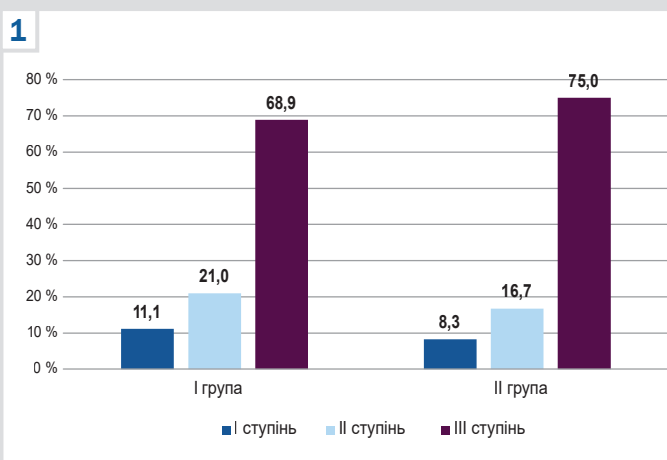


Рис. 1. Порівняння типів мегауретера у дітей.

розміри миски та сечоводів становили 28,9 (17,4; 38,5) мм і 18,2 (14,6; 24,2) мм відповідно.

Пацієнтам грудного віку з обох груп дослідження (зокрема 3 (6,6 %) дітям із 1 групи та 2 (5,5 %) із 2 групи), у яких виявлено первинний мегауретер, для зменшення гідродинамічного навантаження нирок і стінки сечоводів і з метою диференційної діагностики вади виконано катетеризацію сечового міхура катетером Фолея на строк до 1 місяця з пероральною антибактеріальною підтримкою.

У 4 (23,5 %) пацієнтів із 1 групи з рефлюксуючим типом мегауретера виконано ендоскопічну корекцію вади, у 6 (35,3 %) – ендоскопічну корекцію з накладанням уретерокутанеостомії за Caber. У 2 групі тільки корекцію вади за допомогою уретерокутанеостомії здійснили у 7 (58,3 %) пацієнтів. Уретероцистонеостомію за Політано–Лідбеттером виконано у 12 (70,6 %) хворих із 1 групи та 8 (66,6 %) дітей із 2 групи.

Серед випадків рефлюксуючого мегауретера клапан задньої уретри виявлено у 3 (10,3 %) дітей; визначено 3 тип клапана задньої уретри.

За даними аналізу показників, зафіксованих у післяопераційному періоді в пацієнтів із рефлюксуючим типом вади, встановлено: у 3 (17,6 %) дітей після ендоскопічного лікування виявлено зменшення миски та чашок нирок і сечоводу, що становило 18,1 (14,3; 26,4) мм і 12,6 (10,6; 15,8) мм відповідно; у 4 (40,0 %) пацієнтів розміри збиральної системи нирок істотно не зменшилися – 24,7 (17,2; 36,9) мм і 14,8 (13,8; 17,2) відповідно. На нашу думку, це прямо корелювало з високим ступенем

дисплазії стінки сечоводу, з іншого боку, ендоскопічна пластика формує замикальний механізм, який водночас зменшує уродинаміку. Цим дітям надалі виконано уретероцистонеостомію за Політано–Лідбеттером.

Порівняльний аналіз результатів лікування первинного мегауретера наведено в *таблиці 1*.

Ознаки інфекції сечових шляхів виявлено в обох групах пацієнтів ендоскопічного й оперативного лікування: у 4 (13,8 %) хворих, яким проведено ендоскопічне лікування мегауретера, та у 6 (30,0 %) випадках після відкритих оперативних втручань зафіксовано ознаки пієлонефриту; відмінності статистично достовірні ($p < 0,05$).

Обговорення

Серед пацієнтів із груп дослідження, у яких діагностовано первинний мегауретер, превалювали діти віком до 3 років. За результатами оцінювання первинної клінічної картини, більш ніж у третини пацієнтів із 1 групи дослідження зафіксовано симптоми інфекції сечового тракту, у 2 групі ці прояви превалювали і становили понад половину випадків. Враховуючи дані допологової діагностики, в 77,7 % обстежених із 1 групи діагностовано дилатацію верхніх сечових шляхів.

Ретроспективний аналіз чинників мегауретера дав змогу встановити, що диспластичні зміни стінки та стриктуру сечоводу виявлено у 78,0 % хворих, яким виконано уретерокутанеостомію та уретероцистонеостомію. Це призвело до порушення скоротливої функції сечоводу та порушення пасажу сечі по сечоводу. Порівняльний аналіз результатів гістологічного аналізу стінки сечоводу показав: у дітей у групі раннього віку ступінь порушення менший, ніж у дітей старшого віку ($p < 0,05$).

Визначено зворотно-пропорційну кореляцію між віком дитини та результатами лікування мегауретера. При обструктивному варіанті первинного мегауретера в 1 групі позитивну динаміку розмірів сечового тракту зафіксовано у 78,9 % випадків, а у 2 групі такі зміни визначено у 61,5 % пролікованих дітей; при рефлюксуючому варіанті патології – у 41,2 % пацієнтів із 1 групи та 29,4 % випадків 2 групи. Ці дані прямо корелювали з високим ступенем дисплазії стінки сечоводу, разом із тим, ендоскопічна пластика формує замикальний механізм, який порушує уродинаміку. На нашу думку, це зумовлено використанням мініінвазивних методів корекції вади на фоні раннього віку пацієнтів.

Отже, сукупність описаних позитивних впливів сприяла підвищенню ефективності хірургічного лікування первинного мегауретера у дітей, зокрема і внаслідок ранньої діагностики, а також суттєвому зменшенню інвазивності та травматичності оперативного втручання. Ці заходи дали змогу уникнути виникнення низки ускладнень у ранньому післяопераційному періоді та в віддаленні терміни після втручання, суттєво скоротити тривалість стаціонарного лікування та прискорити одужання пацієнтів.

Висновки

1. Визначено пряму кореляцію динаміки дилатації верхніх сечових шляхів з використанням ендоскопічного методу втручання.

2. Обрана ендоскопічна тактика лікування вади зумовила в 78,9 % випадках при обструктивному та в 41,2 % при рефлюксуючому мегауретері покращення уродинаміки, збільшення паренхіматозного шару нирки.

3. Лікування при первинному мегауретері у дітей передбачає різні варіанти індивідуальної хірургічної тактики, що залежить від типу вади, ступеня дилатації верхніх сечових шляхів, враховуючи дані пренатального періоду та наявність інфекції сечового тракту. Рання діагностика та раціональна терапія сприяли зменшенню кількості ускладнень при лікуванні первинного мегауретера у дітей.

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). Усі батьки (законні представники) дітей надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні та опрацювання персональних даних, публікацію анонімізованих даних у наукових працях.

Фінансування

Дослідження здійснено без фінансової підтримки.

Конфлікт інтересів:

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

Надійшла до редакції / Received: 27.02.2026

Після доопрацювання / Revised: 24.04.2026

Схвалено до друку / Accepted: 29.04.2026

Відомості про авторів:

Спахі О. В., д-р мед. наук, професор каф. дитячої хірургії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-7722-8730

Пахольчук О. П., канд. мед. наук, асистент каф. дитячої хірургії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-5955-7079

Кокоркін О. Д., канд. мед. наук, доцент каф. дитячої хірургії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-0216-3079

Information about the authors:

Spakhi O. V., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Pediatric Surgery, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Pakholchuk O. P., MD, PhD, Assistant at the Department of Pediatric Surgery, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Kokorkin O. D., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pediatric Surgery, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.



Олексій Кокоркін (Oleksii Kokorkin)
adkokorkin@ukr.net

References

- Rivetti G, Marzuillo P, Guarino S, Di Sessa A, La Manna A, Caldameone AA, et al. Primary non-refluxing megaureter: Natural history, follow-up and treatment. *Eur J Pediatr*. 2024;183(5):2029-36. doi: [10.1007/s00431-024-05494-7](https://doi.org/10.1007/s00431-024-05494-7)
- Ogunfusika OH, Adewoye AO. Radiological Discovery of Asymptomatic Megaureter: A Rare Urological Anomaly and Literature Review. *Cureus*. 2025;17(10):e93895. doi: [10.7759/cureus.93895](https://doi.org/10.7759/cureus.93895)
- Babu R. Minimally invasive options in the management of primary obstructive megaureter in children: a narrative review. *J Ped Endosc Surg*. 2024;6(4):163-9. doi: [10.1007/s42804-024-00234-y](https://doi.org/10.1007/s42804-024-00234-y)
- Buder K, Opher K, Mazzi S, Rohner K, Weitz M. Non-surgical management in children with non-refluxing primary megaureter: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Nephrol*. 2023;38(11):3549-58. doi: [10.1007/s00467-023-05938-6](https://doi.org/10.1007/s00467-023-05938-6)
- Hamid R, Bhat NA, Baba AA, Mufti GN, Sheikh KA, Bashir MI. Primary obstructive megaureter in children; 10 years' experience from a tertiary care center. *Urol Ann*. 2022;14(3):252-8. doi: [10.4103/UA.UA_77_20](https://doi.org/10.4103/UA.UA_77_20)
- Boswell TC. Advancements in Surgical Management of Megaureters. *Curr Urol Rep*. 2024;25(9):215-23. doi: [10.1007/s11934-024-01214-8](https://doi.org/10.1007/s11934-024-01214-8)
- Beiboo M, Jaber J, Raisin G, Chertin B, Kocherov S, Chertin L. Comparative outcomes of primary ureteral reimplantation vs. staged cutaneous ureterostomy in infants under one with primary obstructive megaureters and vesicoureteral reflux: a multi-center analysis. *Pediatr Surg Int*. 2025;41(1):316. doi: [10.1007/s00383-025-06220-6](https://doi.org/10.1007/s00383-025-06220-6)
- Shrateh ON, Nafea S, Khan F, Ali F, Faheem M, Sheikh N. Bilateral primary nonrefluxing unobstructed megaureter in an adult: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep*. 2025;19(1):551. doi: [10.1186/s13256-025-05603-6](https://doi.org/10.1186/s13256-025-05603-6)
- Isac GV, Danila GM, Ionescu SN. Spontaneous resolution and the role of endoscopic surgery in the treatment of primary obstructive megaureter: a review of the literature. *Pediatr Med Chir*. 2023;45(2). doi: [10.4081/pmc.2023.327](https://doi.org/10.4081/pmc.2023.327)
- Skott M, Gnech M, Hoen LA, Kennedy U, Van Uiter A, Zachou A, et al. Endoscopic dilatation/incision of primary obstructive megaureter. A systematic review. On behalf of the EAU paediatric urology guidelines panel. *J Pediatr Urol*. 2024;20(1):47-56. doi: [10.1016/j.jpuro.2023.09.005](https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2023.09.005)
- Boswell TC, Davis-Dao CA, Williamson SH, Chamberlin JD, Nguyen T, Chuang KW, et al. Endoscopic treatment of primary obstructive megaureter with high pressure balloon dilation in infants. *J Pediatr Urol*. 2024;20(1):67-74. doi: [10.1016/j.jpuro.2023.09.007](https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2023.09.007)
- Dogan HS. Megaureter. In: *Primer on Urology*. Cham: Springer Nature Switzerland; 2025. p. 1217-24. Available from: [10.1007/978-3-031-55405-6_93](https://doi.org/10.1007/978-3-031-55405-6_93)
- Cassart M. Fetal uropathies: pre- and postnatal imaging, management and follow-up. *Pediatr Radiol*. 2023;53(4):610-20. doi: [10.1007/s00247-022-05433-4](https://doi.org/10.1007/s00247-022-05433-4)
- Jude E, Deshpande A, Barker A, Khosa J, Samnakay N. Intravesical ureteric reimplantation for primary obstructed megaureter in infants under 1 year of age. *J Pediatr Urol*. 2017;13(1):47.e1-47.e7. doi: [10.1016/j.jpuro.2016.09.009](https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2016.09.009)
- Dekirmendjian A, Braga LH. Primary Non-refluxing Megaureter: Analysis of Risk Factors for Spontaneous Resolution and Surgical Intervention. *Front Pediatr*. 2019;7:126. doi: [10.3389/fped.2019.00126](https://doi.org/10.3389/fped.2019.00126)
- Isac GV, Ionescu NS. Endoscopic Balloon Dilation for Primary Obstructive Megaureter in Children: Early Outcomes and Complications-A Case Series. *Medicina (Kaunas)*. 2025;61(3):479. doi: [10.3390/medicina61030479](https://doi.org/10.3390/medicina61030479)
- Özcan Siki F, Sarıkaya M, Gündüz M, Sekmenli T, Çiftçi İ, Yılmaz İ, et al. Comparison of treatment methods of primary obstructive megaureter. *New Trends in Medicine Sciences*. 2023;4(Suppl Iss):187-91. doi: [10.56766/ntms.1358523](https://doi.org/10.56766/ntms.1358523)
- Angulo JM, Ortiz R, Burgos L, Fernández B, Ordoñez J, Parente A. Endoscopic Treatment of Primary Obstructive Megaureter. In: Esposito C, Subramaniam R, Varlet F, Masieri L, editors. *Minimally Invasive Techniques in Pediatric Urology*. Cham: Springer International Publishing; 2022. p. 261-9. Available from: [10.1007/978-3-030-99280-4_33](https://doi.org/10.1007/978-3-030-99280-4_33)
- Rohner K, Mazzi S, Buder K, Weitz M. Febrile Urinary Tract Infections in Children with Primary Non-Refluxing Megaureter: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Klin Padiatr*. 2022;234(1):5-13. English. doi: [10.1055/a-1303-4695](https://doi.org/10.1055/a-1303-4695)
- Faraj S, Loubersac T, Graveleau A, Alliot H, Camby C, Leclair MD. Postoperative JJ stent is not necessary after balloon high-pressure endoscopic dilatation of primary obstructive megaureter. *J Pediatr Urol*. 2022;18(3):369.e1-369.e7. doi: [10.1016/j.jpuro.2022.03.028](https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2022.03.028)
- Teklali Y, Robert Y, Boillot B, Overs C, Piolat C, Rabattu PY. Endoscopic management of primary obstructive megaureter in pediatrics. *J Pediatr Urol*. 2018;14(5):382-7. doi: [10.1016/j.jpuro.2018.05.027](https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2018.05.027)
- Li Z, Yang K, Li X, Chen S, Wang X, Li Z, Li X. Minimally invasive ureteral reimplantation or endoscopic management for primary obstructive megaureter: a narrative review of technical modifications and clinical outcomes. *Transl Androl Urol*. 2022;11(12):1786-97. doi: [10.21037/tau-22-448](https://doi.org/10.21037/tau-22-448)
- Randhawa H, Jones C, McGrath M, Braga LH. Non-refluxing Primary Megaureter in Children Resolves From Proximal to Distal. *Urology*. 2023;182:225-30. doi: [10.1016/j.urology.2023.09.005](https://doi.org/10.1016/j.urology.2023.09.005)
- Herthelius M. Antenatally detected urinary tract dilatation: long-term outcome. *Pediatr Nephrol*. 2023;38(10):3221-7. doi: [10.1007/s00467-023-05907-z](https://doi.org/10.1007/s00467-023-05907-z)

Дослідження гіпертрофії міокарда лівого шлуночка щурів при експериментальному цукровому діабеті 2 типу та при введенні амінокислот L-аргініну та N-ацетил-L-цистеїну

М. І. Ісаченко 

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

Ключові слова:

цукровий діабет 2 типу, ремоделювання, міокард, лівий шлуночок, морфометрія, L-аргінін, N-ацетил-L-цистеїн, щури.

Запорізький медичний журнал. 2026. Т. 28, № 4(157). С. 334-338

Мета роботи – морфометричний аналіз гіпертрофії міокарда лівого шлуночка щурів з експериментальним цукровим діабетом 2 типу і при введенні амінокислот L-аргініну та N-ацетил-L-цистеїну.

Матеріали і методи. Дослідження виконано на 42 щурах-самцях лінії Wistar. Цукровий діабет 2 типу (ЦД2) моделювали шляхом 8-тижневої високожирової дієти з наступним введенням стрептозотоцину (30 мг/кг). Тварин поділили на контрольну групу та три підгрупи з модельованим ЦД2: без амінокислот, з введенням L-аргініну та з введенням N-ацетил-L-цистеїну протягом 2 тижнів з питною водою (1,5 г/кг/л). Виконали гістологічне забарвлення гематоксиліном та еозином. Морфометрично в програмі ImageJ визначено середню площу та мінімальний діаметр кардіоміоцитів (КМЦ), їхню загальну площу в кадрі, середню площу і загальну площу в кадрі ядер; надалі обчислили ядерно-цитоплазматичний коефіцієнт (ЯЦК) і щільність клітин на 1 мм² тканини.

Результати. Розвиток ЦД2 спричинив виражену гіпертрофію: середня площа КМЦ збільшилася на 28 %, діаметр – на 23 % порівняно з контролем. Зафіксовано збільшення середньої площі ядер на 29 % на фоні зменшення ЯЦК на 12 % та щільності клітин на 15 %. Введення L-аргініну сприяло зменшенню середньої площі КМЦ на 8 % та відновленню щільності клітин на 18 % порівняно з групою без амінокислот. N-ацетил-L-цистеїн спричинив більш виражений ефект, ніж L-аргінін, статистично значучо змінивши показники середньої площі ядер (зменшення на 14 %), цитоплазми КМЦ (збільшення на 4 %), що позначилося на щільності клітин на 1 мм² тканини (збільшення на 12 %), $p < 0,05$.

Висновки. Розвиток експериментального цукрового діабету 2 типу призводив до вираженої гіпертрофічної структурної реорганізації міокарда лівого шлуночка з порушенням ядерно-цитоплазматичного співвідношення і зниженням щільності кардіоміоцитів. Введення L-аргініну чинило кардіопротективну дію, що проявлялося стримуванням процесів діабет-індукованого гіпертрофічного ремоделювання зі зменшенням ядерно-цитоплазматичного коефіцієнта та збільшенням щільності клітин на 1 мм² тканини. Застосування N-ацетил-L-цистеїну мало більш виражений ефект порівняно з L-аргініном, оптимізувавши баланс між ядерним і цитоплазматичним компартментами строми, ефективно відновивши гістологічну щільність клітин на 1 мм² тканини.

Keywords:

diabetes mellitus type 2, remodeling, myocardium, left ventricle, morphometry, L-arginine, N-acetyl-L-cysteine, rats.

Zaporozhye Medical Journal. 2026;28(4):334-338

Study of left ventricular myocardial hypertrophy in rats with experimental type 2 diabetes and following administration of L-arginine and N-acetyl-L-cysteine

M. I. Isachenko

Aim. To evaluate the morphometric parameters of left ventricular myocardial hypertrophy in rats with experimental type 2 diabetes mellitus (DM2) and with L-arginine and N-acetyl-L-cysteine administration.

Materials and methods. The study was conducted on 42 male Wistar rats. DM2 was modeled by an 8-week high-fat diet followed by the administration of streptozotocin (30 mg/kg). The animals were divided into a control group and three DM2subgroups: without amino acids, with L-arginine administration and with N-acetyl-L-cysteine administration for 2 weeks dissolved in drinking water (1.5 g/kg/l). Histological staining with hematoxylin and eosin was performed. Morphometrically, the mean area and minimum Feret diameter of cardiomyocytes (CMC), total CMC area, mean and total nuclear area were assessed using ImageJ with subsequent calculation of the nuclear-cytoplasmic ratio (NCR) and cell density per 1 mm² of the tissue.

Results. The development of DM2 led to pronounced hypertrophy: the mean area of CMC increased by 28 %, and minimum Feret diameter by 23 % compared to the control. An increase in mean nuclear area of 29 % was observed, alongside a decrease in NCR by 12 % and cell density by 15 %. Administration of L-arginine to DM2 animals contributed to a decrease in mean CMC area by 8 % and restoration of cell density by 18 % compared to the non-supplemented DM2 group. N-acetyl-L-cysteine demonstrated a more pronounced effect compared to L-arginine, with statistically significant reductions in mean nuclear area (14 %) and increases in CMC cytoplasmic area (4 %) and cell density (12 %), $p < 0.05$.

Conclusions. The development of experimental type 2 diabetes mellitus leads to pronounced hypertrophic structural reorganization of the left ventricular myocardium with impairment of the nuclear-to-cytoplasmic ratio and reduced cardiomyocyte density. Administration of L-arginine exerts a cardioprotective effect, manifested by attenuation of diabetes-induced hypertrophic remodeling, reduction of the nuclear-to-cytoplasmic ratio, and increased cell density per 1 mm² of the tissue. Administration of N-acetyl-L-cysteine demonstrates a more pronounced effect compared to L-arginine, optimizing the balance between the nuclear and cytoplasmic compartments of the myocardial parenchyma, successfully restoring histological cell density per 1 mm² of the tissue.

Цукровий діабет 2 типу (ЦД2) залишається однією з глобальних медико-соціальних проблем, оскільки досі визначають стрімке зростання захворюваності та високі ризики розвитку кардіоваскулярних ушкоджень, що потенційно можуть спричинити інвалідизацію. Особливе місце серед них посідає діабет-асоційована кардіоміопатія [1].

При ЦД2 кардіоміопатія має особливу патогенетичну специфіку, що зумовлена інсулінорезистентністю, ліпо-токсичністю та хронічним запаленням низької інтенсивності (порівняно із цукровим діабетом 1 типу). Ці чинники моделюють вираженість оксидативного стресу, що часто в міокарді супроводжується розладами газотрансмітерних систем (оксиду нітрогену (NO) та дигідросульфиду). Клінічні фенотипи кардіоміопатії при ЦД2 мають пряму залежність від структурного ремоделювання, що спричинене вираженістю гіпертрофії, фіброзу та інших стромальних змін міокарда [2].

Тому для вивчення патофізіологічних механізмів ЦД2-асоційованої кардіоміопатії доцільним стає застосування експериментальних моделей із використанням субстратів – донаторів/регуляторів газотрансмітерних систем.

Так, L-аргінін, за даними фахової літератури, визнають як модулятор дисфункції міокардіальної системи NO [3], а N-ацетил-L-цистеїн – субстрат для утворення глутатіону [4]. Ці дані дають підстави визначити названі амінокислоти як перспективні терапевтичні мішені кардіопротекції.

Особливий науковий інтерес становить їхній вплив на вираженість гіпертрофії кардіоміоцитів (КМЦ), оскільки саме вона є фундаментальним морфофункціональним субстратом ЦД2-асоційованої кардіоміопатії [5].

Мета роботи

Морфометричний аналіз гіпертрофії міокарда лівого шлуночка щурів з експериментальним цукровим діабетом 2 типу і при введенні амінокислот L-аргініну та N-ацетил-L-цистеїну.

Матеріали і методи дослідження

Усі дослідження проведено 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). Дослідження здійснили відповідно до національних і Європейських норм поводження з тваринами, яких використовують для наукових цілей, що підтверджено висновком локальної Комісії з питань біоетики при Запорізькому державному медико-фармацевтичному університеті (протокол від 15.03.2023 року № 2). Під час підготовки цієї статті матеріали, що у ній наведено, повторно розглянуто на засіданні Комісії з питань біоетики, порушень не виявлено (протокол від 11 червня 2026 року № 9).

Експеримент проведено на 42 щурах-самцях лінії Wistar віком 18–20 місяців. Тварин поділили на контрольну групу ($n = 7$) та групу з моделюванням ЦД2 ($n = 35$). Розвиток патології ініціювали шляхом 8-тижневого утримання на високожировій дієті (40 % жирів рослинного та тваринного походження, 30 г/добу на особину)

з наступним одноразовим внутрішньоочеревинним введенням стрептозотоцину (30 мг/кг, Sigma Aldrich) у цитратному буфері [6]. Тварини контрольної групи отримували еквівалентний об'єм буфера.

Щурів зі стійкою гіперглікемією (>15 ммоль/л) поділили на три підгрупи (по 7 тварин у кожній): без введення амінокислот (ЦД2-1), із введенням L-аргініну (ЦД2-2) або N-ацетил-L-цистеїну (ЦД2-3). Амінокислоти додавали до питної води (1,5 г/кг/добу) протягом 2 тижнів. Решту 14 тварин виведено з експерименту через невідповідність критерію залучення або летальність.

Наприкінці експерименту (8 тижнів) евтаназію щурів здійснили методом декапітації під тіопенталовим наркозом (120 мг/кг). Надалі в них брали фрагменти верхівок серця, які фіксували у розчині Буена, проводили стандартну гістологічну підготовку матеріалу з подальшим виготовленням 5 мкм зрізів на роторному мікроскопі і забарвленням гематоксиліном Карацці та еозином (Г & Е).

Морфометричне дослідження виконали на цифрових мікрофотографіях, що отримані за допомогою світлового мікроскопа PrimoStar («Carl Zeiss», Німеччина) та камери AxioCam 105 color («Carl Zeiss», Німеччина). Аналізували випадково обрані поля зору поперечних зрізів міокарда лівого шлуночка (об'єктив $\times 40$). Для кожної тварини обробляли по 20 полів зору, результати усереднювали. Сегментацію клітин і ядер виконували ручним методом у програмі ImageJ за допомогою інструмента «Polygon Selection». Вимірювали показники середньої площі та мінімального діаметра окремих КМЦ. За допомогою плагіна «Color Deconvolution» (вектор Г & Е) визначали загальну площу ядер і цитоплазми, а також кількість ядер у кадрі. На основі одержаних даних обчислювали ядерно-цитоплазматичний коефіцієнт (ЯЦК) і щільність клітин на 1 мм² тканини.

Статистичне опрацювання здійснили за допомогою однофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA) у програмі Statistica (ліцензія № JPZ804I382130ARCN10-J). Усі безперервні змінні перевірено на нормальний розподіл за допомогою W-тесту Шапіро-Вілка, у статті ці дані наведено як середнє $\pm$ середнє значення стандартної помилки ($M \pm m$). Усі параметри порівнювали за допомогою одностороннього дисперсійного аналізу, а потім, у разі значущості, – двостороннього тесту Тьюкі для численних порівнянь. Двостороннє значення $p < 0,05$ визначено як статистично вірогідне для всіх тестів.

Результати

Результати дослідження морфометричних параметрів щурів з експериментальних груп наведено на *рис. 1*.

У щурів на фоні розвитку ЦД2 сформувалася виражена гіпертрофія окремих КМЦ міокарда, що супроводжувалося збільшенням середньої площі КМЦ на 28 % та мінімального діаметра на 23 % порівняно з контролем. Виявлено також структурну гіпертрофічну реорганізацію міокарда лівого шлуночка, що підтверджено змінами ядерного апарату: середня площа ядер збільшилася на 29 %, а їхня площа в полі зору зменшилася на 25 %. Таке ремоделювання змінило ЯЦК і щільність клітин на 1 мм² тканини в бік статистично значущого зменшення порівняно з контролем (на 12 % і 15 % відповідно, $p < 0,05$) (*рис. 1, 2В*).

1

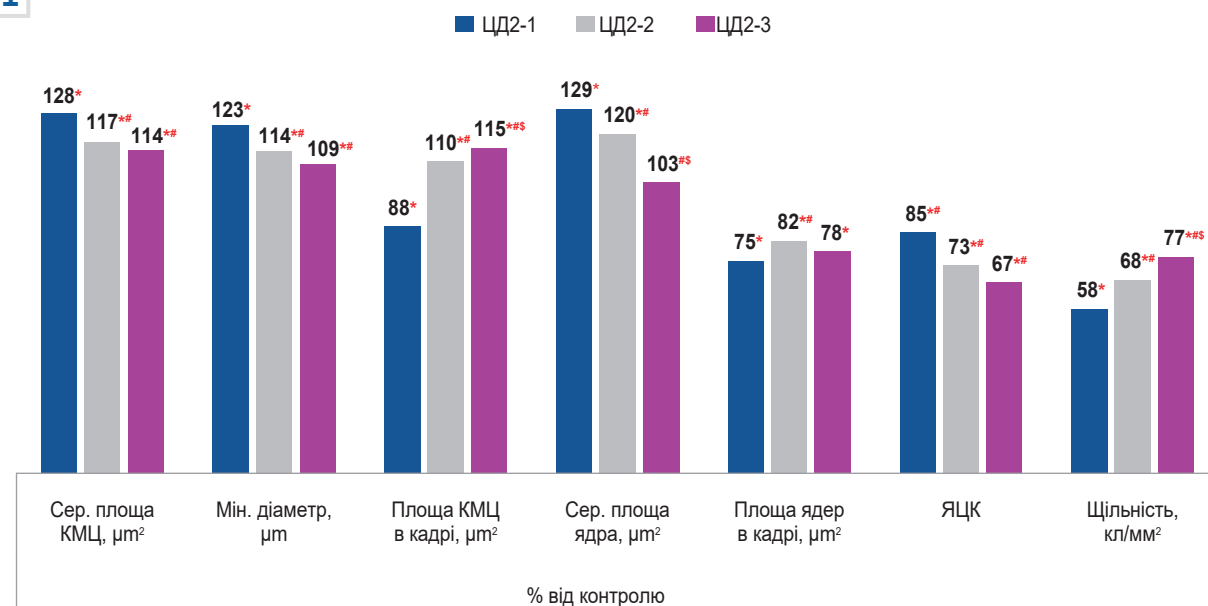


Рис. 1. Морфометричні параметри міокарда щурів з експериментальних груп, % від контролю.

*: статистично значущі відмінності порівняно з контролем, $p < 0,05$; #: статистично значущі відмінності груп корекції порівняно з ЦД2-1 (без корекції), $p < 0,05$; \$: статистично значущі відмінності групи ЦД2-3 (N-ацетил-L-цистеїн) порівняно з ЦД2-2 (L-аргінін), $p < 0,05$.

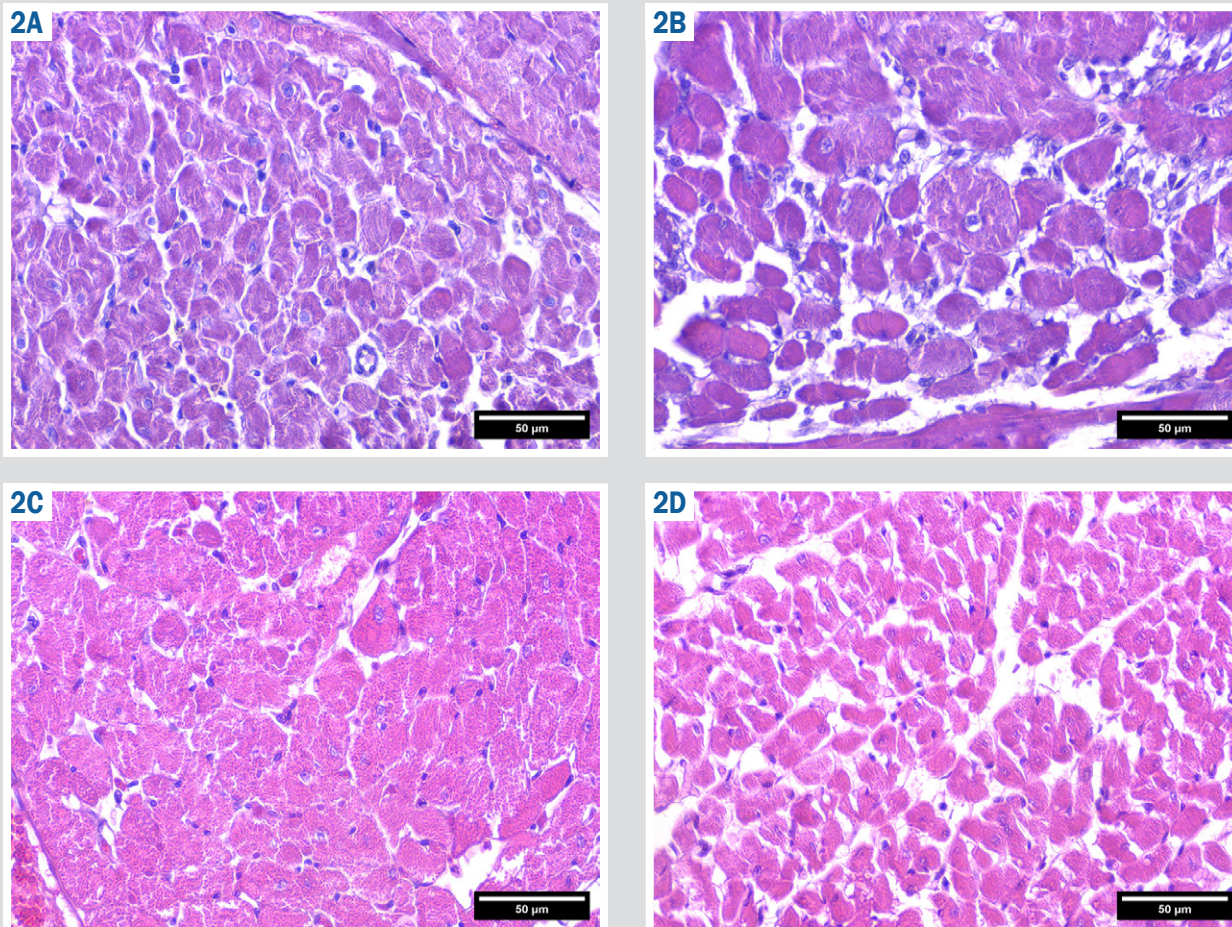


Рис. 2. Мікрофотографії міокарда щурів з експериментальних груп, Г & Е, зб. $\times 400$. А: контроль; В: ЦД2-1 без введення амінокислот; С: ЦД2-2 з L-аргініном, D: ЦД2-3 із N-ацетил-L-цистеїном.

Введення L-аргініну тваринам групи ЦД2-2 призвело до зменшення вираженості гіпертрофічних змін порівняно з групою ЦД2-1 без амінокислот (зменшення середньої площі КМЦ на 8 %, мінімального діаметра – на 7 % зі збільшенням площі цитоплазми КМЦ у кадрі на 26 %). Ядерний апарат КМЦ також зазнав статистично достовірних змін (зменшення на 7 % середньої площі ядер зі збільшенням їхньої площі в кадрі на 9 %, $p < 0,05$). У цій групі порівняно з ЦД2-1 без введення амінокислот визначено зменшення ЯЦК на 14 % та збільшення щільності на 18 % (рис. 1, 2С).

Додавання N-ацетил-L-цистеїну у групі ЦД2-3 мало більш виражений вплив на структурну організацію міокарда лівого шлуночка серця щурів із ЦД2 порівняно з групою введення L-аргініну (ЦД2-2). Це статистично значуще позначилося на показниках середньої площі ядер (зменшення на 14 %), цитоплазми КМЦ (збільшення на 4 %), а також на щільності клітин на 1 мм² тканини (збільшення на 12 %), $p < 0,05$ (рис. 1, 2D).

Обговорення

Згідно з результатами дослідження, на фоні розвитку експериментального ЦД2 у щурів сформувались структурно-геометричні зміни міокарда, що характеризує класичний патерн формування ЦД2-індукованої кардіоміопатії. Застосована під час дослідження експериментальна модель релевантно відтворила системну інсулінорезистентність і ліпотоксичність [6,7].

Зіставні висновки одержали F. Marino et al., які дослідили метаболічний фенотип ЦД2 і виявили ініціацію специфічних клітинних і молекулярних каскадів ремоделювання, на відміну від ЦД 1 типу, де провідним тригером є абсолютний дефіцит інсуліну [2]. Збільшення геометричних параметрів ядер КМЦ, очевидно, є компенсаторною реакцією, що спрямована на інтенсифікацію транскрипційних процесів в умовах хронічного енергетичного дефіциту та механічного перевантаження міокарда. Ці процеси детально описано у фундаментальному огляді Y. Tan et al. [8]. Втім, у віддаленій перспективі таке ремоделювання стає дезадаптивним, призводячи до порушень стромальної архітектури серця.

Патофізіологічно обґрунтованим кроком для стримування цих процесів є корекція редокс-стану та газотрансмітерного дисбалансу. Введення L-аргініну призвело до суттєвого обмеження гіпертрофічних змін клітин і часткового відновлення об'ємних характеристик цитоплазми КМЦ. Механізм цього ефекту пов'язаний із тим, що L-аргінін є незамінним субстратом для ендотеліальної NO-синтази (eNOS), а в умовах ЦД2 виникає її «роз'єднання» з підвищеною генерацією супероксид-радикала замість NO. Отже, насичення системи ендогенним субстратом відновлює фізіологічний синтез NO, що блокує прогіпертрофічні шляхи. Аналогічні ефекти описали M. R. Thakur & R. S. Turpe, наголосивши на його здатності знижувати утворення пероксинітриду та покращувати мікроциркуляцію міокарда [9].

Особливий науковий інтерес викликають результати порівняльного аналізу ефектів амінокислот. Так, встановлено, що N-ацетил-L-цистеїн мав більш виражену захисну дію щодо структурної та клітинної організації

міокарда лівого шлуночка. Пояснюємо це тим, що при вираженому діабетичному дистресі просте субстратне відновлення пулу NO може частково нівелюватися високим рівнем активних форм кисню. N-ацетил-L-цистеїн, діючи як прямий антиоксидант і ключовий прекурсор ендогенного глутатіону, ліквідує першопричину пошкодження – системний оксидативний стрес. Ефективно знижуючи внутрішньоклітинний редокс-потенціал, ця амінокислота блокує активацію редокс-чутливих транскрипційних факторів і прогіпертрофічних кіназних каскадів (Akt-mTOR, MAPK). Така здатність оптимізує ядерно-цитоплазматичний баланс у щурів із групи ЦД2-3 у межах нашого дослідження та корелює з даними, що отримали W. Li et al. щодо ролі N-ацетил-L-цистеїну у регуляції виживання клітин через модуляцію сигнальних шляхів PTEN/Akt [10]. Крім того, виражений антигіпертрофічний потенціал цієї амінокислоти *in vivo* узгоджується з результатами дослідження F. Altındağ & T. İgit, які підтвердили, що супресія окисного стресу за допомогою N-ацетил-L-цистеїну є однією з найбільш ефективних стратегій патогенетичної профілактики проявів ЦД-асоційованої кардіоміопатії [5].

Отже, цілеспрямоване застосування модифікаторів метаболізму газотрансмітерних систем дає змогу сповільнити процеси геометричної перебудови міокарда лівого шлуночка. При цьому пряме антиоксидантне втручання та підтримання тіолового статусу за допомогою N-ацетил-L-цистеїну має очевидні патогенетичні переваги над ізольованою субстратною стимуляцією NO-синтазного шляху в умовах глибоких метаболічних розладів, характерних для ЦД2. Зауважимо, що перспективами для подальших досліджень є комбіноване використання обох амінокислот за умов ЦД2.

Висновки

1. Розвиток експериментального цукрового діабету 2 типу призвів до вираженої гіпертрофічної структурної реорганізації міокарда лівого шлуночка з порушенням ядерно-цитоплазматичного співвідношення і зниженням щільності кардіоміоцитів.
2. Введення L-аргініну чинило кардіопротективну дію, що проявлялося стримуванням процесів діабет-індукованого гіпертрофічного ремоделювання зі зменшенням ядерно-цитоплазматичного коефіцієнта і збільшенням щільності клітин на 1 мм² тканини.
3. Застосування N-ацетил-L-цистеїну мало більш виражений ефект порівняно з L-аргініном, оптимізувавши баланс між ядерним і цитоплазматичним компартментами строми, ефективно відновивши гістологічну щільність клітин на 1 мм² тканини.

Фінансування

Дослідження профінансовано Національним фондом досліджень України в рамках проєкту «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: 08.04.2026

Після доопрацювання / Revised: 09.06.2026

Схвалено до друку / Accepted: 15.06.2026

Відомості про автора:

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

ORCID ID: 0000-0002-3026-1012

Information about the author:

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; ESC Member.



Марія Ісаченко (Mariia Isachenko)
fedotova@zsmu.pp.ua

References

1. Galis P, Bartosova L, Farkasova V, Bartekova M, Ferenczyova K, Rajtik T. Update on clinical and experimental management of diabetic cardiomyopathy: addressing current and future therapy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;15:1451100. doi: [10.3389/fendo.2024.1451100](https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1451100)
2. Marino F, Salerno N, Scalise M, Salerno L, Torella A, Molinaro C, et al. Streptozotocin-Induced Type 1 and 2 Diabetes Mellitus Mouse Models Show Different Functional, Cellular and Molecular Patterns of Diabetic Cardiomyopathy. *Int J Mol Sci*. 2023;24(2):1132. doi: [10.3390/ijms24021132](https://doi.org/10.3390/ijms24021132)
3. Dhar A, Venkadakrishnan J, Roy U, Vedam S, Lalwani N, Ramos KS, et al. A comprehensive review of the novel therapeutic targets for the treatment of diabetic cardiomyopathy. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2023;17:17539447231210170. doi: [10.1177/17539447231210170](https://doi.org/10.1177/17539447231210170)
4. Zhou D, Yang Y, Chen J, Zhou J, He J, Liu D, et al. N-acetylcysteine Protects Against Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury Through Anti-ferroptosis in Type 1 Diabetic Mice. *Cardiovasc Toxicol*. 2024;24(5):481-98. doi: [10.1007/s12012-024-09852-7](https://doi.org/10.1007/s12012-024-09852-7)
5. Altındağ F, İgit T. Does N-acetylcysteine alleviate diabetic cardiomyopathy in diabetic rats. *Neuro-Cell Mol Res*. 2025;2(2):34-8. doi: [10.5281/zenodo.16986801](https://doi.org/10.5281/zenodo.16986801)
6. Kolesnyk YM, Isachenko MI. [Modeling insulin resistance in Wistar rats induced by a combined high-fat diet as a predictor of type 2 diabetes (experimental phase 1 study)]. *Pathologia*. 2025;22(1):5-11. Ukrainian. doi: [10.14739/2310-1237.2025.1.314277](https://doi.org/10.14739/2310-1237.2025.1.314277)
7. Isachenko MI, Kolesnyk YM. [Assessment of changes in carbohydrate metabolism parameters in rats with experimental diabetes mellitus of different origins under L-arginine and N-acetyl-L-cysteine administration]. *Pathologia*. 2025;22(2):93-9. Ukrainian. doi: [10.14739/2310-1237.2025.2.337017](https://doi.org/10.14739/2310-1237.2025.2.337017)
8. Tan Y, Zhang Z, Zheng C, Wintergerst KA, Keller BB, Cai L. Mechanisms of diabetic cardiomyopathy and potential therapeutic strategies: preclinical and clinical evidence. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17(9):585-607. doi: [10.1038/s41569-020-0339-2](https://doi.org/10.1038/s41569-020-0339-2)
9. 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)
10. Li W, Li W, Leng Y, Xiong Y, Xue R, Chen R, et al. Mechanism of N-acetylcysteine in alleviating diabetic myocardial ischemia reperfusion injury by regulating PTEN/Akt pathway through promoting DJ-1. *Biosci Rep*. 2020;40(6):BSR20192118. doi: [10.1042/BSR20192118](https://doi.org/10.1042/BSR20192118)

Характеристика експресії COX-2 і NF-κB та ультраструктурні зміни в базальному магноцелюлярному ядрі головного мозку щурів після інтрацеребровентрикулярного введення колхіцину

М. В. Данукало^{id A-F}, С. І. Тертишний^{id B,C,E}

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 – надати комплексну оцінку експресії COX-2, NF-κB та ультраструктурних змін у базальному магноцелюлярному ядрі головного мозку щурів після інтрацеребровентрикулярного введення колхіцину.

Матеріали і методи. Дослідження виконано на 30 самцях щурів лінії Wistar віком 10–11 місяців, поділених на інтактну, хібнооперовану (інтрацеребровентрикулярне (ІЦВ) введення фізіологічного розчину) та колхіцинову (ІЦВ ін'єкція 15 мкг колхіцину) групи. Експресію COX-2 та NF-κB у базальному магноцелюлярному ядрі (БМЯ) головного мозку тварин через 2 тижні після ІЦВ введення колхіцину оцінювали методом імунофлуоресцентної мікроскопії за допомогою програми ImageJ з обчисленням скоригованої загальної флуоресценції клітин (CTCF), площі та їхньої щільності. Ультраструктурні зміни тканини головного мозку (нейродеструкцію, гліоз, пошкодження мієлінових оболонок) аналізували на трансмісійному електронному мікроскопі ПЕМ-100-01. Статистично дані опрацювали з застосуванням критеріїв One-Way ANOVA (або Краскала–Волліса), post-hoc аналізу Тьюкі (або Данна), кореляцій Пірсона (r), тау-Кендалла (τ), лінійної регресії, а також коваріаційного аналізу (ANCOVA) при рівні значущості $p < 0,05$.

Результати. У БМЯ щурів після ІЦВ введення колхіцину встановлено статистично значуще зменшення площі COX-2- та NF-κB-позитивних клітин, різке збільшення їхньої щільності та перебудову експресії досліджуваних маркерів. Для COX-2 характерне триразове збільшення кількості імунопозитивних клітин без підвищення інтегральної інтенсивності флуоресценції, а для NF-κB виявлено і збільшення щільності позитивних клітин, і зростання рівня експресії. Коваріаційний аналіз підтвердив незалежний вплив колхіцинового ушкодження на експресію обох маркерів. На ультраструктурному рівні виявлено виражену вакуолізацію нейропілю, активацію аутофагічно-лізосомних процесів, посилення фагоцитарної активності, деструкцію мієлінових оболонок і набряк аксонів.

Висновки. Колхіцин-індукована нейродегенерація супроводжується розвитком вираженого нейрозапального процесу в БМЯ, що проявляється активацією сигнальних шляхів COX-2 і NF-κB, морфометричною перебудовою клітинного складу та істотними ультраструктурними змінами нервової тканини. Виявлені зміни свідчать про важливу роль прозапальних механізмів у патогенезі колхіцин-індукованого нейродегенеративного ушкодження головного мозку.

Ключові слова:

нейрозапалення, COX-2, NF-κB, колхіцин, головний мозок, електронна мікроскопія.

Запорізький медичний журнал.
2026. Т. 28, № 4(157).
С. 339-347

COX-2 and NF-κB expression and ultrastructural alterations in the basal magnocellular nucleus of the rat brain following intracerebroventricular colchicine administration

M. V. Danukalo, S. I. Tertyshnyi

Aim. To provide a comprehensive assessment of cyclooxygenase-2 (COX-2) and nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells (NF-κB) expression as well as ultrastructural alterations in the basal magnocellular nucleus (BMN) of the rat brain following intracerebroventricular administration of colchicine.

Materials and methods. The study was conducted on 30 male Wistar rats aged 10–11 months, allocated into three groups ($n = 10$ per group): intact, sham-operated (intracerebroventricular administration of 0.9 % saline), and colchicine-treated (intracerebroventricular injection of 15 μg colchicine). The expression of COX-2 and NF-κB in the BMN was evaluated using immunofluorescence microscopy and ImageJ software by calculating corrected total cell fluorescence (CTCF), cell area, and cell density. Ultrastructural alterations in brain tissue, including neurodegeneration, gliosis, and myelin sheath damage, were examined using a PEM-100-01 transmission electron microscope. Statistical analysis was performed using one-way analysis of variance (ANOVA) or the Kruskal–Wallis test (applied according to normality test results), Tukey's or Dunn's post hoc test, Pearson's correlation coefficient (r), Kendall's tau (τ), linear regression analysis, and analysis of covariance (ANCOVA), with a significance level set at $p < 0.05$.

Results. In the BMN of rats subjected to intracerebroventricular colchicine administration, a significant decrease in the area of COX-2- and NF-κB-positive cells, a marked increase in their density, and substantial alterations in marker expression were observed. COX-2 expression was characterized by an approximately 3-fold increase in the number of immunopositive cells without a concomitant increase in integrated fluorescence intensity, whereas NF-κB demonstrated both an increased density of positive cells and enhanced expression levels. ANCOVA confirmed an independent effect of colchicine-induced injury on the expression of both markers. Ultrastructural examination revealed pronounced neuropil vacuolization, activation of autophagic–lysosomal processes, enhanced phagocytic activity, myelin sheath degeneration, and axonal edema.

Keywords:

neuroinflammation, COX-2, NF-κB, colchicine, brain, electron microscopy.

Zaporozhye Medical Journal.
2026;28(4):339-347

Conclusions. Colchicine-induced neurodegeneration is accompanied by the development of a pronounced neuroinflammatory response in the BMN, manifested by activation of the COX-2 and NF- κ B signaling pathways, morphometric remodeling of the cellular population, and profound ultrastructural alterations in nervous tissue. These findings indicate an important role of pro-inflammatory mechanisms in the pathogenesis of colchicine-induced neurodegenerative brain injury.

Дегенерація нейронів базального гангліоцелюлярного ядра (БМЯ) головного мозку є важливим компонентом у виникненні та прогресуванні деменцій при низці нейродегенеративних станів, як-от хвороби Альцгеймера та Паркінсона, деменція з тільцями Леві, хронічне травматичне ураження мозку [1,2,3,4].

Враховуючи важливе медико-соціальне значення цих патологій, вивчення патогенетичних шляхів загибелі нейронів на експериментальних тваринних моделях дає змогу оцінити здатність нових підходів до таргетної нейропротекції для збереження популяції холінергічних нейронів БМЯ. Це, своєю чергою, розширює та робить ефективнішими додаткові сучасні підходи до контролю цих хвороб, на зразок електрофізіологічної глибокої стимуляції мозку [5].

Одним зі способів відтворення деменції альцгеймерівського типу є тваринна модель з інтрацеребровентрикулярним (ІЦВ) введенням колхіцину [6]. Нині показано, що експериментальне колхіцин-індуковане ураження нейронів супроводжується розвитком нейрозапалення в БМЯ, що є спільною ланкою патогенезу між сформованим патологічним станом та хворобою Альцгеймера. Тому у низці праць науковий інтерес зосереджено на вивченні особливостей експресії прозапальних цитокінів, що впливають на розгортання та перебіг нейродегенерації через запалення при ІЦВ введенні колхіцину [7]. Проте досліджень, присвячених перебігу нейрозапалення в БМЯ за дії колхіцину, на сьогодні обмаль, оскільки у більшості праць описано інші структури, зокрема гіпокамп [8].

Актуальними в цьому контексті залишаються дослідження експресії циклооксигенази-2 (COX-2) та ядерного фактора каппа бі (NF- κ B), оскільки саме ця молекулярна вісь відіграє фундаментальну роль у хронізації запалення та запуску нейродегенерації [7,9,10]. На відміну від конститутивної ізоформи COX-1, що забезпечує базові фізіологічні функції, експресія COX-2 різко посилюється під впливом прозапальних стимулів і в нейронах, і в реактивній мікроглії [11]. Експериментальні дані свідчать, що ІЦВ введення колхіцину активує каскад, у якому інтенсивність нейродегенеративних зсувів і когнітивно-поведінкових розладів чітко корелює за часом із наростанням активності COX-2 і гіперпродукцією прозапального медіатора простагландину E2. Важливість цього ензиму підтверджена тим, що застосування і неспецифічних, і селективних інгібіторів COX-2 сприяє зниженню рівня оксидативного і нітрозативного стресу, зменшенню вираженості хроматолізу та запобігає деструкції нервової тканини [7,12].

Головним транскрипційним регулятором, що безпосередньо контролює індукцію гена COX-2 за умов нейрозапалення, є NF- κ B, зокрема його гетеродимер p50/p65. У фізіологічному стані NF- κ B міститься в цитоплазмі у зв'язаному з інгібіторними білками (I κ B) стані. Проте нейротоксична дія колхіцину, пов'язана з деполімеризацією мікротрубочок, колапсом аксоплазма-

тичного транспорту та генерацією активних форм кисню, ініціює фосфорилування та деградацію I κ B. Звільнений NF- κ B транслокується в ядро клітини, де зв'язується зі специфічними промоторними ділянками ДНК, активуючи масивну транскрипцію не лише COX-2, але й інших прозапальних генів, медіаторів (індуцибельної синтази оксиду азоту, iNOS) та мікроРНК (мікроРНК-146a та мікроРНК-155), що підтримують запальний фенотип клітин [9,13].

Попри ключове значення каскаду NF- κ B / COX-2 у розвитку нейроінтоксикації, просторово-топографічні особливості та кількісна динаміка їхньої експресії безпосередньо у структурі БМЯ за умов колхіцинової моделі деменції залишаються невідомими. Також недостатньо даних щодо ультраструктурних змін мікрооточення БМЯ, зокрема стану мієлінових оболонок та активації мікрогліоцитів із фагоцитарними включеннями, що безпосередньо взаємодіють із холінергічними макронейронами під час запального процесу.

Мета роботи

Надати комплексну оцінку експресії COX-2, NF- κ B та ультраструктурних змін у базальному гангліоцелюлярному ядрі головного мозку щурів після інтрацеребровентрикулярного введення колхіцину.

Матеріали і методи дослідження

У дослідженні використали 30 самців щурів лінії Wistar віком 10–11 місяців і з масою 250–350 г. Тварин утримували за стандартних умов віварію Навчально-наукового медико-лабораторного центру з віварієм Запорізького державного медико-фармацевтичного університету. Роботу виконано після отримання дозволу Комісії з питань біоетики при Запорізькому державному медико-фармацевтичному університеті (протокол від 15 березня 2023 року № 2) та відповідно до національних «Загальних етичних принципів роботи з лабораторними тваринами» (Україна, 2001), що відповідають Директиві ЄС 2010/63 від 22.09.2010 щодо захисту тварин, використаних під час наукових досліджень. Матеріали, наведені у цій статті, були повторно розглянуті на засіданні локальної Комісії з питань біоетики, порушень не виявлено (протокол від 11 червня 2026 року № 9).

Групи експериментальних тварин. Щурів рандомно поділили на 3 експериментальні групи по 10 особин у кожній. До 1 групи залучили інтактних тварин, що не зазнавали жодного впливу; до 2 групи – хібнооперованих тварин, яким ІЦВ вводили теплий (37 °C) фізіологічний розчин NaCl в об'ємі 3 мкл; до 3 групи – щурів з ІЦВ ін'єкцією колхіцину (15 мкг/3 мкл NaCl) (37 °C).

Маніпуляцію з ІЦВ введення колхіцину виконано в операційній Навчально-наукового медико-лабораторного центру з віварієм Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, дотримуючись правил асептики. Анестезію забезпечували внутріш-

ньоочеревинним введенням препарату «Телазол» (комбінація тілетаміну гідрохлориду та золазепаму гідрохлориду по 250 мг у флаконі) з розрахунку 0,1 мл на 100 г маси тіла.

Для операції ІЦВ введення застосовували цифровий стереотаксичний комплекс World Precision Instruments (США). У латеральний шлуночок мозку щурам вводили або фізіологічний розчин NaCl, або розчин колхіцину (залежно від групи) за такими координатами: 9,5 мм уперед від міжвушної лінії, 1,5 мм праворуч від серединної площини, 6 мм у глибину.

Точно місце ін'єкції визначали з використанням стереотаксичної системи орієнтації, що ґрунтується на зовнішніх анатомічних орієнтирах черепа та їхній відповідності даним стереотаксичного атласу мозку щура [14].

Підготовка тканини мозку до імунофлуоресцентного дослідження. Виведення тварин з експерименту відбувалось через 14 днів після процедури ІЦВ з наступною швидкою екстракцією головного мозку. Після цього в ділянці вентромедіального палідуму виділяли фрагменти тканини розміром $3 \times 3 \times 3$ мм. Отриманий матеріал піддавали стандартному гістологічному процесингу, який включав фіксацію, поетапну дегідратацію в серії етанолових розчинів із концентрацією, що збільшувалася. Надалі зразки обробили в сумішах абсолютного етанолу з хлороформом у співвідношеннях 2:1, 1:1 та 1:2, а також у чистому хлороформі й хлороформно-парапластовому середовищі. Після цього зразки інфільтрували та заливали в парапласт (McCormick, США). Із виготовлених парапластових блоків на мікротомі Microm-325 (Microm Corp., Німеччина) отримували серійні зрізи головного мозку завтовшки 7 мкм. Анатомічну локалізацію зрізів, що відповідали БМЯ, визначали з використанням стереотаксичного атласу мозку щура [14].

Експресію COX-2 і NF- κ B у нейронах БМЯ аналізували методом імунофлуоресцентної мікроскопії. Гістологічні препарати попередньо піддавали депарафінуванню та регідратації; наступний етап передбачав демаскування антигенів у модулі PT (ThermoScientific, США) з використанням цитратного буфера (pH 6,0) (ThermoScientific, США). Після підготовки зрізів на них наносили специфічні мишачі моноклональні антитіла, кон'юговані з флуорофором FITC (Santa Cruz Biotechnology, США), відповідно до рекомендацій виробника [15].

Імунофлуоресцентну візуалізацію здійснили в ультрафіолетовому діапазоні за допомогою світлофільтра 38HE з високою емісією на мікроскопі AxioImager-M2 («Carl Zeiss», Німеччина), що обладнаний камерою AxioCam-ERc 5s («Carl Zeiss», Німеччина). Отримані мікрофотознімки аналізували у програмі ImageJ, визначаючи такі параметри:

– скоригована загальна клітинна флуоресценція (corrected total cell fluorescence, CTCF) – показник, що характеризує кількість імунореактивного матеріалу в клітині. Значення наводили в умовних одиницях імунофлуоресценції ($OD_{\text{фл}}$) та обчислювали за формулою: $CTCF = ID_1 - (S \times ID_0)$, де ID_1 – інтегрована щільність сигналу від імунопозитивної клітини, визначена автоматично; S – площа клітини, що давала флуоресцентний сигнал; ID_0 – інтегрована щільність флуоресценції фону (клітин, що не проявляли специфічного світіння);

– щільність імунопозитивних клітин у площі кадру (кл/мм²) визначали як кількість імунопозитивних клітин на одиницю площі кадру (мм²);

– площа імунопозитивних клітин (AREA).

Підготовка тканини мозку до електронної мікроскопії та ультраструктурне дослідження головного мозку експериментальних тварин. Безпосередньо після зупинки серця у тварин вилучали головний мозок. Перед початком відбору біоматеріалу зразки витримували за температури 25 °C у базовому фіксаторі для електронної мікроскопії. Цей розчин містив 2,5 % глутаральдегіду (виробництва Alfa Aesar, Thermo Fisher Scientific), приготованого на 0,1 М фосфатному буфері, pH = 7,4.

З ділянки вентромедіального палідуму виділяли фрагменти тканини, розмір яких не перевищував $1 \times 1 \times 1$ мм. Далі блоки на 2 години поміщали у модифікований сахарозою аналогічний фіксувальний розчин, підтримуючи температуру 4 °C. Надалі об'єкти фіксували протягом 2 годин за допомогою 1 % чотириокису осмію у фосфатному буфері (при $t = 4$ °C).

Процедура дегідратації тканин передбачала послідовне проведення через серію розчинів етанолу з концентрацією, що підвищується (до 100 %). Контрастування зразків здійснювали за температури 4 °C упродовж 2 годин, використовуючи для цього 2,5 % спиртовий розчин уранілацетату.

Після зневоднення матеріал піддавали інфільтрації через градієнтні суміші ацетону та смоли Epon-812 у пропорціях 2:1, 1:1 та 1:2 відповідно. Кінцеву заливку проводили в епоксидну смолу Epon-812 (від Sigma-Aldrich Chemie, GmbH, Тауфкірхен, Німеччина). Процес полімеризації відбувався поетапно: спочатку при 36 °C протягом 12 годин, а потім – при 56 °C упродовж 24 годин. Виготовлення напівтонких (завтовшки 1–2 мкм) та ультратонких (завтовшки 55–65 нм) зрізів здійснювали на ультрамікротомі PowerTome RMC Bueckeler (виробництво США). Наступне контрастування тривало 30 хвилин за температури 25 °C із застосуванням цитрату свинцю за методом Рейнольдса. Ультратонкі зрізи аналізували під напругою 65 кВ за допомогою трансмісійного електронного мікроскопа ПЕМ-100-01 («Selmi», м. Суми, Україна). В отриманих у такий спосіб препаратах оцінювали наявність активованих мікрогліоцитів із фагоцитарними включеннями, нейродеструкції та ознак пошкодження мієлінової оболонки нервових волокон.

Статистичний аналіз отриманих результатів здійснювали з використанням пакета прикладних програм Statistica (ліцензія № JPZ804I382130ARCN10-J). Для перевірки типу розподілу кількісних значень застосовано критерії нормальності Шапіро–Вілка та Колмогорова–Смирнова (з поправкою Лілієфорса). Дані з нормальним розподілом наведено як середнє арифметичне значення та стандартна помилка середнього ($M \pm m$); якщо розподіл значень не відповідав критеріям нормальності, то дані наводили як медіану з інтерквартильним розмахом ($Me [Q1; Q3]$). Оцінювання міжгрупових відмінностей і порівняння кількох груп одночасно виконали за допомогою однофакторного дисперсійного аналізу (One-Way ANOVA) з наступним застосуванням критерію Тьюкі для даних із нормальним розподілом або непараметричного аналізу Краскела–Волліса з критерієм Данна, коли роз-

поділ не відповідав закону нормальності, для попарних *post-hoc* порівнянь і мінімізації помилки першого роду при множинних зіставленнях. Для встановлення характеру зв'язку між площею клітин (AREA) та інтегральною інтенсивністю їхнього світіння (CTCF) здійснили окремі для кожної експериментальної групи кореляційний аналіз з обчисленням коефіцієнтів Пірсона (r) та Кендалла (τ). Візуалізацію та оцінювання лінійної залежності параметрів виконали шляхом побудови двовимірних графіків розсіювання (2D Scatterplots) з накладанням лінійних регресійних моделей. Для остаточного нівелювання супутнього конфундувального впливу морфометричних змін на підсумкову інтенсивність флуоресценції застосовано одновимірний коваріаційний аналіз (ANCOVA) у межах загальних лінійних моделей (GLM). У побудованій моделі показник CTCF – залежна змінна, експериментальна група – категоріальний фактор (Predictor), а площа клітини (AREA) – безперервна коваріанта (Covariate). Критичний рівень статистичної значущості при перевірці нульових гіпотез встановлено як $p < 0,05$.

Результати

Через 14 днів після ІЦВ введення колхіцину в результаті флуоресцентного аналізу експресії COX-2 і NF- κ B встановлено чітку залежність морфометричних (площа імунопозитивних клітин) та оптичних (CTCF) параметрів експресії досліджуваних прозапальних цитокінів у БМЯ від характеру експериментального впливу.

При аналізі площі імунопозитивних до COX-2 клітин БМЯ виявлено, що у тварин з ІЦВ цей ензим експресується у клітинах зі статистично вірогідно меншою площею, ніж у тварин з інтактною та хібнооперованою груп. Так, середня площа імунопозитивних клітин у групі з ІЦВ введенням колхіцину характеризувалася статистично вірогідним зниженням на 38,3 % щодо групи інтактного контролю та на 41,5 % порівняно з групою хібнооперованих тварин. Своєю чергою, між показниками інтактних і хібнооперованих щурів статистично значущі відмінності не встановлені.

Кількісний аналіз накопичення імунореактивного матеріалу в клітинах показав групоспецифічні відмінності. Найвищий рівень CTCF зафіксовано у хібнооперованих щурів, де цей показник на 35,7 % перевищував значення інтактною групи. Проте в групі тварин з експериментальною нейродеструкцією цей параметр майже відповідав рівню інтактного контролю, але при цьому статистично вірогідно знизився (на 25,0 %) щодо групи хібнооперованих тварин.

Найсуттєвіші зміни під впливом колхіцинової нейротоксичності зафіксовано щодо кількості COX-2-позитивних клітин на одиницю площі БМЯ. У щурів, яким виконано ІЦВ ін'єкцію колхіцину, щільність імунопозитивних елементів порівняно з інтактними тваринами збільшилася на 228,6 % (більш ніж у 3,2 раза), а порівняно з хібнооперованими – на 203,8 % (утричі). Разом із тим, різниця між групами інтактних та хібнооперованих тварин за цим параметром статистично не вірогідна (табл. 1).

Аналіз кореляційної залежності між площею клітини та інтегральною інтенсивністю флуоресценції ЦОГ-2 (CTCF) дав змогу виявити статистично достовірний

($p < 0,05$) позитивний зв'язок в інтактних тварин ($r = 0,3$), хібнооперованих ($r = 0,60$), та в щурів з ІЦВ введенням колхіцину ($r = 0,71$). Зі збільшенням площі клітин виражали тенденцію до підвищення значень CTCF, що підтверджено позитивним нахилом ліній регресії. При цьому в колхіцинової групі зв'язок більш виражений, про що свідчить вищий коефіцієнт кореляції та більш чітке групування точок уздовж регресійної прямої. Крім того, у цій групі визначено більшу варіабельність значень CTCF, особливо серед клітин із великою площею (рис. 1).

Оскільки між площею клітини та інтенсивністю флуоресценції COX-2 виявлено позитивний кореляційний зв'язок, для усунення можливого конфундувального впливу морфометричних змін здійснили коваріаційний аналіз (ANCOVA), де CTCF – залежна змінна, експериментальна група – фіксований фактор, а площа клітини – коваріанта. Результати аналізу показали, що площа клітини є значущим предиктором рівня CTCF ($F = 166,93$, $p < 0,001$). Після корекції на площу клітини вплив експериментальної групи також залишався статистично значущим ($F = 10,73$, $p = 0,00029$). Отримані дані свідчать, що відмінності інтенсивності флуоресценції COX-2 між групами дослідження не можуть бути пояснені лише морфометричними змінами клітин і є наслідком самостійного ефекту експериментального впливу.

Аналіз імунофлуоресцентного маркування NF- κ B у структурі БМЯ щурів дав змогу виявити істотні топографічні та кількісні перебудови експресії цього транскрипційного регулятора під впливом експериментальної патології.

Оцінювання морфометричних параметрів NF- κ B-позитивних клітин БМЯ показало тенденцію до залежності розмірів клітинних тіл від характеру втручання. У групі хібнооперованих тварин середня площа клітин вірогідно знизилася на 14,5 % щодо рівня інтактного контролю. Найбільш виражені зміни цього параметра зафіксовано за умов колхіцинової нейротоксичності – зменшення на 42,0 % порівняно з інтактною групою та на 32,2 % щодо групи хібнооперованого контролю. Аналіз накопичення імунореактивного матеріалу NF- κ B в окремих клітинах показав, що максимальний рівень експресії транскрипційного фактора зафіксовано в групі з ІЦВ введенням колхіцину, у котрій показник CTCF статистично вірогідно більший на 29,1 % щодо інтактних тварин. При цьому порівняно з групою хібнооперованого контролю параметр CTCF статистично не відрізнявся.

Найбільш суттєві зміни виявлено у результаті обрахунку кількості NF- κ B-позитивних елементів на одиницю площі дослідженої зони БМЯ. Між групами інтактних і хібнооперованих тварин значущих відмінностей не виявлено. Введення колхіцину призводило до стрімкого збільшення щільності імунопозитивних клітин. У групі колхіцину цей показник збільшився на 214,1 % (у 3,1 раза) щодо інтактних щурів та на 237,9 % (у 3,4 раза) порівняно з хібнооперованою групою (табл. 2).

Аналіз взаємозв'язку між морфометричними й оптичними параметрами експресії NF- κ B у клітинах БМЯ за допомогою тау-кореляції Кендалла (τ) дав змогу виявити істотну перебудову регуляторних механізмів під впливом нейротоксичності. У групах інтактних і хібнооперованих тварин зафіксовано статистично

Таблиця 1. Показники експресії COX-2 у структурі БМЯ головного мозку щурів з експериментальних груп, $M \pm m$

Група	Площа імунопозитивних клітин, $\mu\text{м}^2$	СТСФ, $\text{O}_d_{\text{кф}}$	Щільність імунопозитивних клітин у площі кадру, $\text{кл}/\text{мм}^2$
Інтактна, $n = 10$	$107,3 \pm 7,4$	$3252,0 \pm 191,5$	49 ± 3
Хібнооперовані, $n = 10$	$113,2 \pm 6,9$	$4413,7 \pm 307,9^1$	53 ± 5
ІЦВ введення колхіцину, $n = 10$	$66,2 \pm 2,1^{1,2}$	$3310,7 \pm 158,4^2$	$161 \pm 14^{1,2}$

1: вірогідні відмінності показників ($p < 0,05$) щодо групи інтактних тварин; 2: вірогідні відмінності показників ($p < 0,05$) щодо групи хібнооперованих тварин.

значущий прямий зв'язок помірної сили ($r = 0,23$ та $r = 0,26$ відповідно, $p < 0,05$), що вказує на збереження базової фізіологічної залежності, за якої більші нейрони мають дещо вищий інтегральний рівень флуоресценції. Проте за умов колхіцинової моделі деменції зафіксовано стрімке та значуще збільшення коефіцієнта кореляції до сильного прямого зв'язку ($r = 0,76$; $p < 0,05$) на фоні різкого зсуву хмари точок у зону мінімальних значень площі клітин. Встановлений високий показник кореляції у групі колхіцину свідчить про активацію елементів глії, у яких інтенсивність прозапального сигналу безпосередньо та лінійно пов'язана з морфологічною трансформацією під час нейрозапалення (рис. 2).

З огляду на наявність кореляційного зв'язку між площею клітини та інтенсивністю флуоресценції NF-кВ, для виключення можливого конфундувального впливу морфометричних змін здійснили коваріаційний аналіз (ANCOVA) за умовами, що повторювали відповідний обрахунок COX-2. Результати аналізу показали, що площа клітини є статистично значущим предиктором рівня експресії NF-кВ ($F = 227,06$, $p < 0,001$). Після корекції на вплив площі клітини ефект експериментальної групи залишався значущим ($F = 40,20$, $p < 0,001$). Ці дані свідчать, що зміни експресії NF-кВ у групах дослідження не можуть бути пояснені лише морфометричними особливостями клітин і є наслідком самостійного впливу експериментального втручання.

На ультраструктурному рівні в тканині головного мозку щурів виявлено осередки виражених деструктивних змін клітинних елементів і навколишнього нейрона. В нейронах визначено конденсацію хроматину, який утворював електроннощільні агрегати, втрачався рівномірний розподіл еухроматину з переважанням грубих гетерохроматинових мас. Цитоплазма нейронів магноцелюлярного ядра характеризувалася вираженою деструкцією внутрішньоклітинних органел. У складі цитоплазматичного матеріалу визначено численні фрагментовані мембранні структури, дрібнозернистий матрикс і профілі цистерн гранулярної ендоплазматичної сітки, що почасти втрачала характерну паралельну орієнтацію, формуючи ділянки вакуолеподібної трансформації цитоплазми (рис. 3А). Такі зміни супроводжувалися зменшенням кількості мембраноз'язаних рибосом, що свідчило про порушення білок-синтетичної функції нейронів в умовах токсичного ушкодження, індукованого колхіцином. У цитоплазмі між вакуолями різного діаметра розташовувалися окремі мітохондрії, більшість із них структурно збережені, але інша частина мала ознаки важкого ушкодження, з набряком, просвітленням матриксу, фрагментацією та частковим зникненням крист. Виявлено також поодинокі електроннощільні лізосомоподібні тільця та мембранні концентричні структури.

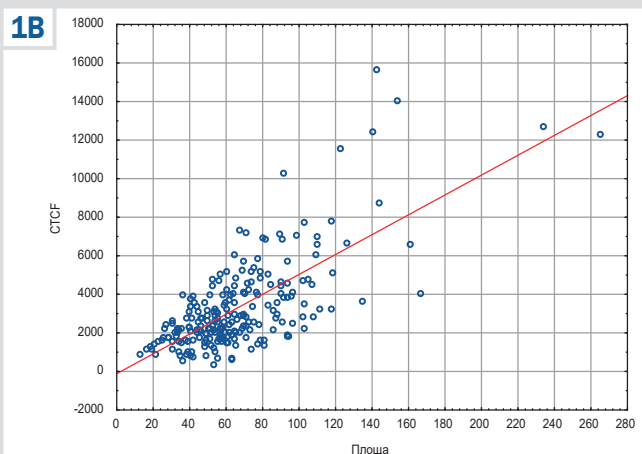
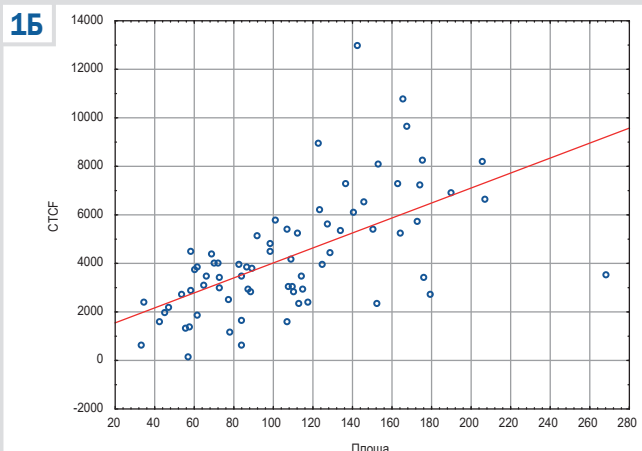
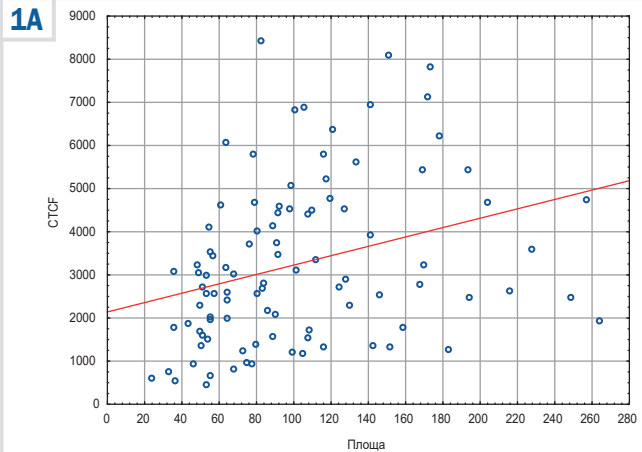


Рис. 1. Діаграми залежності показника інтенсивності флуоресценції від площі COX-2-позитивних клітин у БМЯ щурів експериментальних груп. А: у щурів з інтактної групи; Б: у хібнооперованих тварин; В: у щурів після ІЦВ введення колхіцину.

Таблиця 2. Показники експресії NF-кВ у структурі БМЯ головного мозку щурів з експериментальних груп, $M \pm m$

Група	Площа, $\mu\text{м}^2$	СТСФ, $\text{Oд}_{\text{ф}}$	Щільність імунопозитивних клітин у площі кадру, $\text{кл}/\text{мм}^2$
Інтактна, $n = 10$	$98,7 \pm 3,8$	$2694,9 \pm 173,1$	71 ± 8
Хібнооперовані, $n = 10$	$84,4 \pm 3,2^1$	$3216,5 \pm 204,7$	66 ± 5
ІЦВ введення колхіцину, $n = 10$	$57,2 \pm 4,1^{1,2}$	$3479,2 \pm 277,1^1$	$223 \pm 24^{1,2}$

1: вірогідні відмінності показників ($p < 0,05$) щодо групи інтактних тварин; 2: вірогідні відмінності показників ($p < 0,05$) щодо групи хібнооперованих тварин.

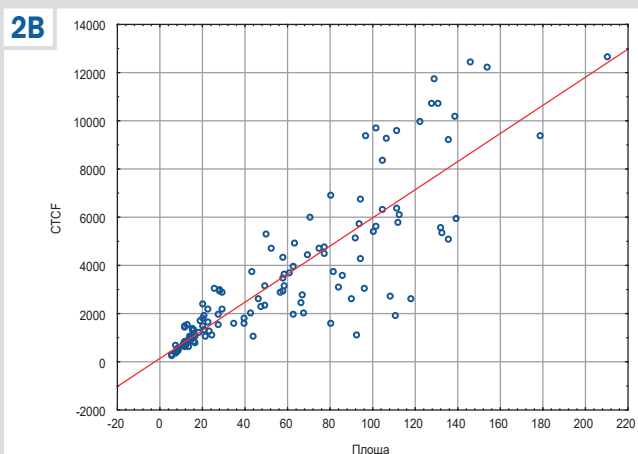
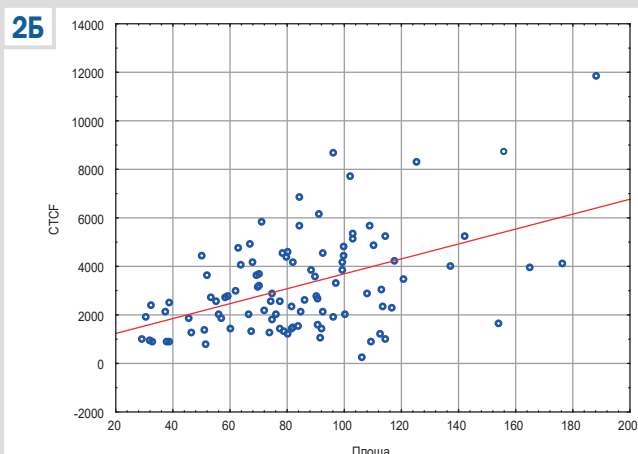
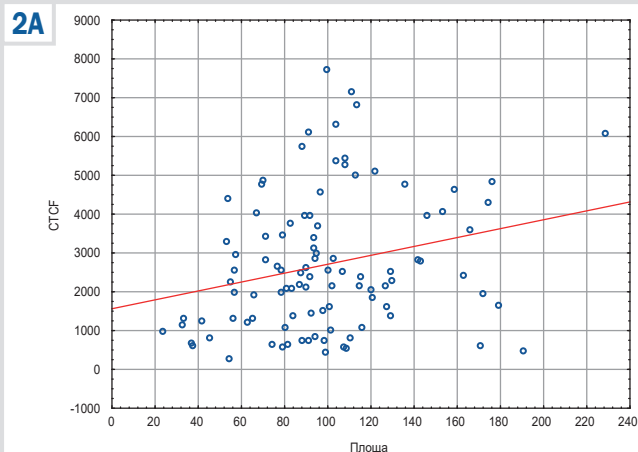


Рис. 2. Діаграми залежності показника інтенсивності флуоресценції від площі NF-кВ-позитивних клітин у БМЯ щурів з експериментальних груп. **А:** у щурів з інтактною групою; **Б:** у хібнооперованих тварин; **В:** у щурів після ІЦВ введення колхіцину.

Визначено виражену вакуолізацію нейропілю зі спонгіформною трансформацією, що зумовлена набряком і дегенерацією нейрональних відростків, які мали нерівномірно розширені контури внаслідок наявності вакуолеподібних порожнин різного розміру та спустошення аксоплазми (рис. 3Б). У багатьох профілях відростків цитоплазма малоструктурована, зі зниженою електронною щільністю, із втратою характерної організації внутрішньоклітинних компонентів та утворенням численних мембранних уламків і дрібних везикул. У відростках визначено поодинокі мітохондрії, частина з них мала ознаки набухання та просвітлення матриксу. Подекуди виявлено фрагментацію цитоскелетних структур і зменшення кількості впорядковано розташованих мікротрубочок. Нейротоксична дія колхіцину поширювалася і на синаптичний апарат. Зокрема, виявлено ознаки дезорганізації пресинаптичних терміналей із формуванням вакуолеподібних порожнин, зміною розподілу синаптичних везикул та їхньою агрегацією.

Серед багатьох профілів клітинних відростків і гліальних елементів чималу частину поля зору займали численні поперечні та косі зрізи мієлінізованих аксонів різного діаметра, оточених багат шаровими мієліновими оболонками. Мієлін, утворений концентричними електроннощільними ламелями, у більшості волокон зберігав характерну багат шарову структуру. Водночас у низці нервових волокон зафіксовано нерівномірність товщини мієлінових оболонок, локальні розшарування окремих ламел, а також появу світлих щілиноподібних просторів між шарами мієліну (рис. 3В). Аксоплазма більшості волокон мала низьку електронну щільність і містила дрібнозернистий матеріал. У просвітах окремих аксонів визначено поодинокі органели, переважно мітохондрії овальної або видовженої форми. Подекуди зафіксовано нерівномірність контурів аксонів і появу невеликих внутрішньоаксональних вакуолеподібних ділянок.

Частина мієлінізованих нервових волокон характеризувалася утворенням великих ділянок дезорганізації ламелярної структури мієліну. В таких аксонах зареєстровано виражені ознаки цитоскелетної дезорганізації, що визначені за редукцією та фрагментацією мікротрубочок, втратою їхнього впорядкованого розташування та порушенням структурної цілісності аксонального компартменту. Ці зміни супроводжувалися варикозною деформацією аксонів, накопиченням мембранних везикул, а також розвитком вакуолізації аксоплазми, що свідчило про тяжке порушення аксонального транспорту та прогресування нейродегенеративного процесу.

Окремі клітини містили електроннощільні структури, які характеризувалися високою осміофілією, нечіткими контурами та неоднорідною внутрішньою будовою. Вони розташовувалися безпосередньо біля каріолем

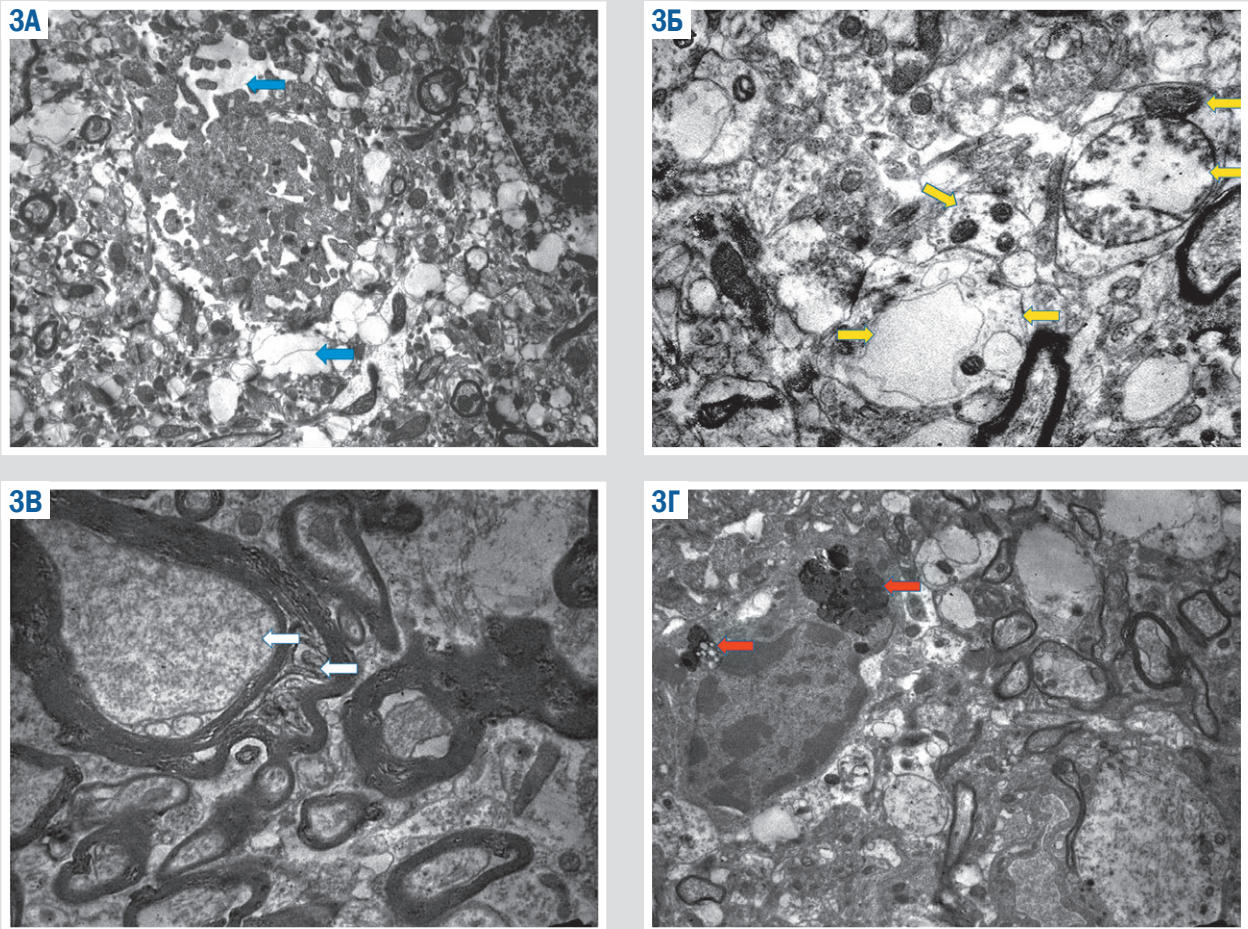


Рис. 3. Електроннограми головного мозку в ділянці БМЯ на 14 добу після ІЦВ введення колхіцину. **А:** фрагмент цитоплазми нейрона з ознаками ультраструктурної дезорганізації, вакуолізації нейропілю та профілів нервових відростків; **синя стрілка** вказує на ділянки вираженої вакуолізації та дегенеративних змін нейропілю; трансмісійна електронна мікроскопія (ТЕМ), зб. $\times 3000$. **Б:** вакуолізація та набряк нейрональних відростків, дезорганізація внутрішньоклітинних мембранних структур; втрата кількості мікротрубочок та утворення великих лакуноподібних порожнин, значне набухання мітохондрій із редукцією крист і навпаки – значне ущільнення матриксу мітохондрій у дендритах; редукція синаптичних везикул в аксонних терміналях (**жовті стрілки**); ТЕМ, зб. $\times 6000$. **В:** поперечні та косі зрізи мієлінізованих аксонів із локальним розшаруванням, деформацією мієлінових ламел і помірним просвітленням аксоплазми; редукція мікротрубочок у мієлінізованому аксоні (**біла стрілка**), розшарування мієлінового волокна (**біла стрілка**); ТЕМ, зб. $\times 6000$. **Г:** клітина мікрогліального типу з численними електроннощільними лізосомальними та фаголізосомальними включеннями; вакуолізація відростків і дезорганізація міжклітинного оточення; **червоні стрілки** вказують на електроннощільні фагосоми; ТЕМ, зб. $\times 3800$.

і становили значну частину перинуклеарної цитоплазми (рис. 3Г). У їхньому складі розрізняли ущільнений гранулярний матеріал, окремі мембранні фрагменти та дрібні світлі включення. Поруч із ними визначено поодинокі вакуолі та дрібні везикули. Такі електроннощільні утворення, ймовірно, відповідали скупченням деградованого цитоплазматичного матеріалу, вторинним лізосомам або залишковим тільцям, що формувалися внаслідок внутрішньоклітинних деструктивних процесів.

Обговорення

Результати дослідження свідчать, що колхіцин-індукована модель нейродегенерації асоційована з вираженою активацією прозапальних процесів у БМЯ, що виявляють за перебудовою характеру експресії і COX-2, і NF- κ B. Встановлене збільшення щільності COX-2- і NF- κ B-позитивних клітин більш ніж утричі порівняно з контролем свідчить про масове залучення дрібноклітинних елементів, як-от мікрогліальних, до реалізації запальної відповіді.

Ці дані збігаються з результатами експериментальних досліджень, де показано, що розвиток нейрозапалення супроводжувався накопиченням активованих гліальних клітин і посиленням експресії NF- κ B у нервовій тканині. Так, Н. Elsayed et al. виявили істотне збільшення кількості NF- κ B-позитивних клітин у спинному мозку тварин за умов експериментальної патології, що поєднувалося з ознаками нейродегенерації та реактивного гліозу [16].

Це може пояснити встановлене у низці досліджень стрімке підвищення рівнів COX-2 і прозапальних цитокінів (як-от TNF- α) у структурах головного мозку (зокрема в гіпокампі та корі) після введення колхіцину [7, 11, 12]. Втім, під час цих досліджень застосовано метод імуноферментного аналізу (ELISA) або вестерн-блотингу (Western Blot) для цільного гомогенату тканини або визначено загальну оптичну щільність усього гістологічного зрізу.

Дослідження, яке ми здійснили, ґрунтується на поклітинній морфометрії та денситометрії кожного окремого об'єкта (single-cell analysis). Оскільки COX-2 є downstream-геном, що безпосередньо регулюється

транскрипційним фактором NF- κ B, тотальна активація NF- κ B у відповідь на оксидативний і нітрозативний стрес активує каскад прозапальної транскрипції. Масивна інфільтрація БМЯ дрібними гліоцитами призводить до того, що сумарний вміст COX-2 у тканині ядра, як і за даними досліджень, що здійснила група науковців на чолі з S. Sil et al., є надвисоким внаслідок збільшення кількості клітин-продуцентів. Втім, у перерахунку на поодинокі клітини (параметр CTCF) сигнал у нашому експерименті нівелювався через малий об'єм цитоплазми реактивної глії. Це підтверджує критичну важливість розрізнення понять тканинної експресії та індивідуального клітинного профілю при нейрозапаленні.

Графічно та математично це доводить перехід синтезу маркерів на реактивні елементи глії: чим сильніше трансформується гліальна клітина в ході активації, тим вищою стає концентрація прозапального сигналу в її тілі. На важливій ролі такого гліального «перемикання» сигнальних каскадів при нейродегенерації наголосили також E. Sun et al., описавши хронічну активацію системи NF- κ B/COX-2 саме в реактивній мікроглії та астроцитах навколо осередків альтерації [17]. Разом із тим, застосований коваріаційний аналіз (ANCOVA) доводить, що зафіксовані зміни флуоресценції є свідченням самостійного біохімічного ефекту патологічної індукції прозапальних систем, а не просто наслідком оптичного уцільнення сигналу у зменшеному об'ємі цитоплазми.

Розвиток дегенеративних змін нейронів із пошкодженням відростків та одночасне залучення до експресії прозапальних маркерів дрібних реактивних клітин глії збігається з даними електронномікроскопічного дослідження, у результаті якого виявлено численні клітини з ознаками фагоцитарної активності, накопиченням фаголізосомальних структур і клітинного детриту, порушенням ламілярної структури мієліну. Такі зміни описано і в моделях хронічного нейрозапалення, індукованого ліпополісахаридом, де активація мікроглії асоційована з розвитком виражених ультраструктурних перебудов нервової тканини [18]. Так, наприклад, O. Egea et al. встановили, що нейрозапалення порушує аксональний транспорт мітохондрій, спричиняючи їх пошкодження [19]. Демієлінізацію та пошкодження аксонів на культурі нейронів мозочка при впливі оксидативного стресу та прозапальних цитокінів виявили також A. di Penta et al. [20].

Вакуолізація цитоплазми, локальне просвітлення нейропілю, зміни нейрональних відростків, дезорганізація мембранних структур та ознаки пошкодження мітохондрій можуть бути оцінені як морфологічний еквівалент порушення аксонального і дендритного транспорту. За сучасними даними, дефекти аксонального транспорту є ранньою та важливою ознакою нейродегенеративного процесу, оскільки вони порушують переміщення мітохондрій, синаптичних везикул, білкових комплексів і компонентів мембран до дистальних відділів нейрональних відростків [21]. У цьому контексті ультраструктурні зміни нейритів, зафіксовані у нашому дослідженні, можна інтерпретувати як прояв транспортної недостатності, спричиненої колхіцин-індукованою дезорганізацією мікротрубочкового цитоскелета.

На відміну від COX-2, експресія NF- κ B характеризувалася не лише збільшенням щільності позитивних клітин, але й підвищенням інтенсивності флуоресценції.

Оскільки NF- κ B – один із ключових транскрипційних факторів, що регулює експресію численних прозапальних генів, його активацію можна визначити як один із центральних механізмів розвитку запальної відповіді в умовах експериментальної нейродегенерації. Поєднання зменшення площі клітин і підвищення рівня NF- κ B свідчить про формування популяції дрібних реактивних клітин із високою функціональною активністю.

Водночас виявлено певне підсилення експресії прозапальних медіаторів у структурі БМЯ головного мозку хібнооперованих тварин, що мало локальний характер, оскільки не супроводжувалося збільшенням кількості імунопозитивних клітин. Такі зміни логічно пояснити механічним впливом під час процедури ІЦВ ін'єкції.

Висновки

1. У базальному магістоцелюлярному ядрі щурів колхіцин-індукована нейродегенерація асоційована зі статистично значущим зменшенням площі COX-2- та NF- κ B-позитивних клітин на фоні різкого збільшення їхньої щільності та перебудови рівня експресії досліджених маркерів. Для COX-2 характерним є триразове збільшення кількості імунопозитивних клітин без збільшення інтенсивності флуоресценції відносно інтактного контролю, а для NF- κ B визначено і збільшення щільності позитивних клітин, і підвищення рівня CTCF.

2. У мозку хібнооперованих тварин зафіксовано ознаки активації прозапальних процесів, що виявлено за підвищенням інтенсивності флуоресценції COX-2 щодо інтактного контролю, зменшенням площі NF- κ B-позитивних клітин і посиленням кореляційного зв'язку між морфометричними й оптичними параметрами клітин. Відсутність значущих змін щільності імунопозитивних клітин і значно менша вираженість виявлених відхилень порівняно з колхіциновою групою свідчать про розвиток обмеженої реактивної запальної відповіді, що зумовлена хірургічним втручанням, без формування вираженого нейродегенеративно-запального процесу.

3. Між площею клітин базального магістоцелюлярного ядра й інтенсивністю флуоресценції COX-2 і NF- κ B встановлено статистично значущий позитивний кореляційний зв'язок, який посилювався в умовах колхіцинової нейротоксичності. Коваріаційний аналіз показав, що площа клітини – значущий предиктор рівня експресії обох маркерів, однак ефект введення експериментальної групи залишався статистично достовірним. Це свідчить про незалежний вплив колхіцинового ушкодження на експресію COX-2 та NF- κ B, який не обмежується лише морфометричними змінами клітин.

4. Ультраструктурними ознаками реакції на введення колхіцину є вакуолізація цитоплазматичних структур, дезорганізація внутрішньоклітинних мембран, ушкодження мітохондрій, зміни нейритів і порушення ультраструктурної організації синаптичних контактів як наслідок порушення мікротрубочкового цитоскелета та пов'язаного з ним внутрішньоклітинного транспорту. В мікрогліоцитах та астроцитах через 2 тижні визначено накопичення вторинних лізосом та аутофагічних вакуолей, що свідчить про активацію лізосомно-аутофагічного шляху у відповідь на пошкодження внутрішньоклітинних структур.

Фінансування

Дослідження фінансоване МОЗ України в рамках НДР Запорізького державного медико-фармацевтичного університету: «Патогенетичні механізми нейродеструкції та гліальної дисфункції при енцефалопатіях: біомаркери та таргетна нейропротекція», державний реєстраційний № 0126U001479 (2026–2027).
Зв'язок із науковими темами: Дослідження виконано в рамках НДР Запорізького державного медико-фармацевтичного університету: «Дисфункція нейро-гуморальної регуляції в патогенезі метаболічних розладів та когнітивних порушень при експериментальній патології», державний реєстраційний номер № 0123U103051 (2023–2028).

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 08.04.2026

Після доопрацювання / Revised: 27.05.2026

Схвалено до друку / Accepted: 12.06.2026

Відомості про авторів:

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

ORCID ID: 0000-0003-3413-945X

Тертишній С. І., д-р мед. наук, професор, зав. каф. патологічної анатомії і судової медицини, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-3856-4234

Information about the authors:

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.

Tertyshnyi S. I., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.



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

References

- Mieling M, Meier H, Bunzeck N. Structural degeneration of the nucleus basalis of Meynert in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease – Evidence from an MRI-based meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* 2023;154:105393. doi: 10.1016/j.neubiorev.2023.105393
- Wilson H, de Natale ER, Politis M. Nucleus basalis of Meynert degeneration predicts cognitive impairment in Parkinson's disease. *Handb Clin Neurol.* 2021;179:189-205. doi: 10.1016/B978-0-12-819975-6.00010-8
- Schumacher J, Taylor JP, Hamilton CA, Firkbank M, Cromarty RA, Donaghy PC, et al. In vivo nucleus basalis of Meynert degeneration in mild cognitive impairment with Lewy bodies. *Neuroimage Clin.* 2021;30:102604. doi: 10.1016/j.nicl.2021.102604
- Mufson EJ, Kelley C, Perez SE. Chronic traumatic encephalopathy and the nucleus basalis of Meynert. *Handb Clin Neurol.* 2021;182:9-29. doi: 10.1016/B978-0-12-819973-2.00002-2
- Nazmuddin M, Philippens IHCHM, van Laar T. Electrical stimulation of the nucleus basalis of meynert: a systematic review of preclinical and clinical data. *Sci Rep.* 2021 Jun 3;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
- Sil S, Ghosh T. Role of cox-2 mediated neuroinflammation on the neurodegeneration and cognitive impairments in colchicine induced rat model of Alzheimer's Disease. *J Neuroimmunol.* 2016;291:115-24. doi: 10.1016/j.jneuroim.2015.12.003
- Sil S, Ghosh T, Gupta P, Ghosh R, Kabir SN, Roy A. Dual Role of Vitamin C on the Neuroinflammation Mediated Neurodegeneration and Memory Impairments in Colchicine Induced Rat Model of Alzheimer Disease. *J Mol Neurosci.* 2016;60(4):421-35. doi: 10.1007/s12031-016-0817-5
- Zhou Y, Cui C, Ma X, Luo W, Zheng SG, Qiu W. Nuclear Factor κB (NF-κB)-Mediated Inflammation in Multiple Sclerosis. *Front Immunol.* 2020;11:391. doi: 10.3389/fimmu.2020.00391
- Jin T, Leng B. Cynaropicrin Averts the Oxidative Stress and Neuroinflammation in Ischemic/Reperfusion Injury Through the Modulation of NF-κB. *Appl Biochem Biotechnol.* 2023;195(9):5424-38. doi: 10.1007/s12010-022-04060-x
- Sil S, Ghosh T. Cox-2 Plays a Vital Role in the Impaired Anxiety Like Behavior in Colchicine Induced Rat Model of Alzheimer Disease. *Behav Neurol.* 2016;2016:1501527. doi: 10.1155/2016/1501527
- Sil S, Goswami AR, Dutta G, Ghosh T. Effects of naproxen on immune responses in a colchicine-induced rat model of Alzheimer's disease. *Neuroimmunomodulation.* 2014;21(6):304-21. doi: 10.1159/000357735
- Lukiw WJ. NF-κB (p50/p65)-Mediated Pro-Inflammatory microRNA (miRNA) Signaling in Alzheimer's Disease (AD). *Front Mol Neurosci.* 2022;15:943492. doi: 10.3389/fnmol.2022.943492
- Paxinos G, Watson C. *The Rat Brain in stereotaxic coordinates.* London: Elsevier, Academic Press. 2018.
- Santa Cruz Biotechnology. Immunofluorescence Cell Staining [Internet]. SCBT. [cited 2026 May 12]. Available from: <https://www.scbt.com/resources/protocols/immunofluorescence-cell-staining>
- Elsayed H, Rabei MR, Elshaer M, El Nashar EM, Alghamdi MA, Al-Qahtani Z, et al. Suppression of neuronal apoptosis and glial activation with modulation of Nrf2/HO-1 and NF-κB signaling by curcumin in streptozotocin-induced diabetic spinal cord central neuropathy. *Front Neuroanat.* 2023;17:1094301. doi: 10.3389/fnana.2023.1094301
- Sun E, Motolani A, Campos L, Lu T. The Pivotal Role of NF-κB in the Pathogenesis and Therapeutics of Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci.* 2022;23(16):8972. doi: 10.3390/ijms23168972
- Hauss-Wegrzyniak B, Vannucchi MG, Wenk GL. Behavioral and ultra-structural changes induced by chronic neuroinflammation in young rats. *Brain Res.* 2000;859(1):157-66. doi: 10.1016/S0006-8993(00)01999-5
- Errea O, Moreno B, Gonzalez-Franquesa A, Garcia-Roves PM, Villoslada P. The disruption of mitochondrial axonal transport is an early event in neuroinflammation. *J Neuroinflammation.* 2015;12:152. doi: 10.1186/s12974-015-0375-8
- di Penta A, Moreno B, Reix S, Fernandez-Diez B, Villanueva M, Errea O, et al. Oxidative stress and proinflammatory cytokines contribute to demyelination and axonal damage in a cerebellar culture model of neuroinflammation. *PLoS One.* 2013;8(2):e54722. doi: 10.1371/journal.pone.0054722
- Berth SH, Lloyd TE. Disruption of axonal transport in neurodegeneration. *J Clin Invest.* 2023;133(11):e168554. doi: 10.1172/JCI168554

Історія методів коронарної реваскуляризації при хронічній ішемічній хворобі серця (огляд літератури)

В. О. Губка^{ID F}, Ю. М. Вайло^{ID B-E}, А. М. Матерухін^{ID A-E}

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:

ішемічна хвороба серця, реваскуляризація міокарда, аорто-вінцеве шунтування, коронарне стентування.

Запорізький
медичний журнал.
2026. Т. 28, № 4(157).
С. 348-357

Мета роботи – на основі відомостей фахової літератури висвітлити питання щодо виникнення, розвитку та сучасний стан методів коронарної реваскуляризації, які застосовують при хронічній ішемічній хворобі серця (ІХС), а також ефективність і безпеку процедур, що ґрунтуються на принципах доказової медицини.

Матеріали і методи. Під час дослідження застосовано бібліосемантичний метод. Здійснено пошук наукових статей в електронних базах даних медичних публікацій PubMed, Google Scholar, Scopus і Web of Science. Пошук здійснили за такими ключовими словами: coronary artery disease, myocardial revascularization, coronary artery bypass grafting, coronary stenting. До роботи додатково залучено праці, що мають історичне значення для дослідження цієї теми.

Результати. ІХС – поширене серцево-судинне захворювання, що прогресує та може загрожувати життю пацієнта навіть у разі стабільного перебігу. Головною причиною цього стану є критичне зниження вінцевого кровотоку через розвиток стенозуювальних атеросклеротичних бляшок у великих субепікардіальних вінцевих артеріях (ВА). Лікування ІХС передбачає призначення оптимальної медикаментозної терапії та виконання інвазивних втручань на ВА, як-от реваскуляризації міокарда. До методів реваскуляризації належать операції з аорто-вінцевого шунтування (АВШ) та інтервенційні процедури – черезшкірні коронарні втручання (ЧКВ). Методи реваскуляризації міокарда стали одними з найбільш поширених втручань у сучасній медицині. Так, АВШ – це оптимальний метод реваскуляризації міокарда, а ЧКВ є альтернативним мініінвазивним методом під час лікування пацієнтів з ІХС. Заходи з реваскуляризації ефективно зменшують прояви стенокардії, покращуючи якість життя, та позитивно впливають на прогноз пацієнтів. За останні роки технології хірургічних та інтервенційних втручань зазнали значних змін: постійно відбувається процес їх удосконалення й оптимізації, підвищується загальна доступність процедур.

Висновки. Враховуючи зниження якості життя, толерантності до фізичних навантажень і підвищений ризик виникнення несприятливих серцевих подій, що можуть призвести до смерті пацієнтів з ІХС, необхідною умовою є застосування ефективних методів лікування та профілактики цього захворювання. Реваскуляризація міокарда як доповнення до оптимальної медикаментозної терапії залишається ключовою стратегією лікування для полегшення симптомів, покращення якості життя та віддалених клінічних результатів у пацієнтів із хронічною ІХС.

Keywords:

coronary artery disease, myocardial revascularization, coronary artery bypass grafting, coronary stenting.

Zaporozhye
Medical Journal.
2026;28(4):348-357

History of coronary revascularization methods in chronic coronary artery disease (a literature review)

V. O. Hubka, Yu. M. Vailo, A. M. Materukhin

Aim. To describe the emergence, development, and current evidence base for coronary revascularization methods, and to evaluate their effectiveness and safety in patients with chronic coronary artery disease (CAD) in accordance with the principles of evidence-based medicine.

Materials and methods. A literature review was conducted using a bibliographic-semantic method. Electronic databases (PubMed, Google Scholar, Scopus, and Web of Science) were searched. Search terms included: coronary artery disease, myocardial revascularization, coronary artery bypass grafting, coronary stenting. Seminal historical publications relevant to the chronological development of revascularization techniques were also included.

Results. CAD is a prevalent, progressive cardiovascular disease that threatens patient's lives even during a stable course of the pathology and characterized by a critical reduction in coronary blood flow due to stenotic atherosclerotic plaques in the subepicardial coronary arteries (CA). Treatment of CAD encompasses optimal medical therapy and invasive myocardial revascularization, including coronary artery bypass grafting (CABG) and percutaneous coronary intervention (PCI). According to current evidence-based guidelines, CABG is the reference standard for complex multivessel or left main CAD, particularly in patients with diabetes or reduced left ventricular function, while PCI is an effective minimally invasive alternative for selected anatomical and clinical subgroups. Revascularization effectively reduces the burden of angina and improves health-related quality of life, with beneficial effects on long-term prognosis. Surgical and interventional technologies have undergone substantial evolution and advances in stent design and intravascular imaging guidance.

Conclusions. Given the decrease in the quality of life, exercise tolerance, and the risk of adverse cardiac events from which patients with CAD suffer and die, a necessary condition is the use of effective methods of treatment and prevention of this disease. Myocardial revascularization, as a complement to optimal medical therapy, remains a key treatment strategy for symptom relief and improvement of long-term clinical outcomes in patients with chronic CAD.

Ішемічна хвороба серця (ІХС) є найпоширенішим серцево-судинним захворюванням та однією з провідних причин смертності у всьому світі [1].

Морфологічним субстратом захворювання є розвиток атеросклеротичних бляшок у субепікардіальних (великих) вінцевих артеріях (ВА). На початкових стадіях хвороба клінічно має безсимптомний перебіг. Поступово бляшка збільшується (від 50 % до 70 % діаметра просвіту), звужуючи просвіт артерії, та призводить до зменшення кровотоку по ВА та появи відповідної ділянки ішемізованого міокарда з порушенням надалі його основної скоротливої функції – гіпокінезії, акінезії чи дискінезії окремих сегментів. Клінічно стенозуювальне ураження ВА виявляють за симптомами стенокардії напруження, а розрив бляшки може призвести до симптомів гострого інфаркту міокарда. Відповідно, перебіг ІХС має певну періодизацію, коли стабільний період (хронічний коронарний синдром) змінюється нестабільним (гострий коронарний синдром).

Захворювання має хронічний, прогресивний характер і може становити загрозу для життя пацієнта навіть у фазу відносно стабільного перебігу, без явних клінічних ознак. Вплинути на клініку та прогноз перебігу хвороби можна шляхом корекції факторів ризику, фармакологічної терапії та інвазивних втручань, спрямованих на досягнення стабілізації або регресу захворювання. Така корекція має на меті покращення якості життя та клінічне зменшення симптомів, профілактику серцево-судинних подій і підвищення виживаності пацієнтів.

Лікувальні стратегії при ІХС передбачають застосування лише оптимальної медикаментозної терапії (ОМТ) або її поєднання з методами реваскуляризації міокарда. До цих методів належать операції з аорто-вінцевого шунтування (АВШ) та інтервенційні процедури – черезшкірні коронарні втручання (ЧКВ).

Медикаментозна терапія є провідним елементом у лікуванні ІХС і може покращити якість життя та прогноз у багатьох пацієнтів. Цілі ОМТ включають контроль стенокардії, уповільнення прогресування атеросклеротичного процесу та зниження ризику атеротромботичних подій. Оптимальна медикаментозна терапія відіграє ключову роль під час лікування ІХС і показана усім пацієнтам, як наведено і в американських, і європейських рекомендаціях з лікування хронічних коронарних синдромів [2,3].

Реваскуляризація може бути запропонована додатково до ОМТ окремих пацієнтів для полегшення симптомів, поліпшення працездатності та якості життя або для покращення клінічних результатів лікування шляхом зменшення частки тяжких серцево-судинних подій [4]. Ключове завдання реваскуляризації міокарда – відновлення прохідності та адекватного кровопостачання ішемізованої ділянки міокарда, що виникає внаслідок тяжкого стенозу чи оклюзії ВА. Основною метою застосування цього методу є усунення симптомів стенокардії та/або покращення виживаності шляхом зниження ризику серцево-судинних подій. Реваскуляризація міокарда може значно ефективніше за ОМТ полегшити клініку стенокардії, зменшити використання антиангінальних препаратів, покращити якість життя, фізичну активність і позитивно вплинути на прогноз у пацієнтів із відповідними показаннями.

Разом із тим, жоден із методів реваскуляризації не впливає на прогресування та перебіг основної причини захворювання – атеросклероз [3].

Мета роботи

На основі відомостей фахової літератури висвітлити питання щодо виникнення, розвитку та сучасний стан методів коронарної реваскуляризації, які застосовують при хронічній ішемічній хворобі серця, а також ефективність і безпеку процедур, що ґрунтуються на принципах доказової медицини.

Матеріали і методи дослідження

Під час дослідження застосовано бібліосемантичний метод. Здійснено пошук наукових статей в електронних базах даних медичних публікацій PubMed, Google Scholar, Scopus і Web of Science. Пошук здійснили за такими ключовими словами: coronary artery disease, myocardial revascularization, coronary artery bypass grafting, coronary stenting. До роботи додатково залучено праці, що мають історичне значення для дослідження цієї теми.

Результати

Від часу впровадження методи реваскуляризації набули значної клінічної значущості у світі та посіли провідне місце серед найпоширеніших втручань на серці. АВШ є оптимальним методом реваскуляризації міокарда, а низька травматичність ЧКВ сприяє її альтернативному застосуванню у широкого кола пацієнтів із ІХС. В останні роки технології хірургічних та інтервенційних втручань істотно розвинулися.

У 1899 році F. Franck запропонував ідею лікування стенокардії перев'язкою симпатичних нервових шляхів, що призводило до зменшення больового синдрому. Через кілька десятиліть хірурги почали виконувати симпатектомію, що дійсно зменшувала клінічну симптоматику ішемії, але не виликувала пацієнта від ІХС [5].

У 1932 році група науковців на чолі з A. Moritz спричиняли виникнення спайок між перикардом та епікардом, механічно стираючи перикард або засипаючи в його порожнину абразивні речовини (тальк, азбест, пісок, перетерті яловичі кістки) [6]. Як джерело колатеральних судин також використовували тканини людини: грудний м'яз, великий чіпець, легені, ніжку кишківника. Ці органи підшивали до серця, шляхом неоангіогенезу утворювалися нові судини, які проникали в міокард і забезпечували додатковий кровотік до нього.

Усі ці операції були спрямовані на створення додаткових шляхів притоку крові до серця, втім більшість цих методів призводили лише до незначного покращення кровопостачання міокарда.

Технічну можливість проведення операцій з аорто-вінцевого шунтування довів A. Carrel в 1910 році, коли здійснив першу експериментальну спробу коронарної реваскуляризації, з'єднавши низхідну аорту з лівою ВА у собаки та використавши як кондукт частину її власної сонної артерії [7].

Хірург з Італії D. Fieschi в 1939 році застосував перев'язку *a. thoracica interna* (внутрішня грудна артерія,

ВГА) у другому міжребер'ї справа, щоб збільшити притік крові до серця через бічні гілки ВГА та наявні екстракоронарні анастомози. Для посилення ефективності процедури почали виконувати білатеральну перев'язку ВГА. Після проведення такого втручання 95 % пацієнтів відчували зменшення больової симптоматики [8].

У 1946 році хірург з Канади А. Vineberg уперше скелетував ВГА та вшив її в міокард поруч із передньою міжшлуночковою гілкою (ПМШГ). Через п'ять років спостереження майже у 70 % пацієнтів стан помітно покращився, і вони повернулися до роботи; рівень смертності був достатньо низький – 4,3 % [9].

У 1946 р. С. Бек застосував системний аорто-венозний анастомоз, накладаючи його між низхідною аортою та коронарним синусом за допомогою сегмента сонної артерії (перший етап, операція Бек-1), а потім через 2–3 тижні виконував перев'язку коронарного синуса (другий етап, операція Бек-2). Таким чином, кровотік до ВА відбувався у ретроградному напрямку – через вінцеві вени [10]. У 1953 році G. Murray запропонував застосовувати такий анастомоз не з коронарним синусом, а з ВА [11].

У 1953 році В. Деміхов успішно провів експериментальне накладення анастомозу між ВГА та ВА у собаки, а G. Murray виконав таке втручання на людині. У 1960 році R. Goetz та його колеги у шпиталі Ван Еттен, у Бронксі (Нью-Йорк), виконали анастомоз між правою ВА та правою ВА за допомогою безшовної техніки. Для з'єднання судин вони скористалися танталовим кільцем «Rosenak» малого діаметра. Час накладання такого анастомозу надзвичайно короткий – лише приблизно 17 секунд [12]. Однак, це була єдина така операція, яку здійснив R. Goetz.

Перші втручання на ВА виконали С. Bailey і колеги у 1957 році [13]. Це була методика ендартеректомії з ВА, за аналогією з ендартеректомією зі стенової артерії, яку вперше здійснив J. C. Dos Santos з Португалії у 1947 році. У 1961 році A. Senning, хірург зі Швеції, виконав пластику лівої ВА за допомогою перикардіальної латки, збільшивши просвіт стовбура лівої ВА [14]. Через кілька місяців у м. Клівленд (США) D. Effler застосував таку саму техніку перикардіальної патча до лівої та правої ВА [15]. На жаль, коронарна ендартеректомія та пластика не показали переконливих результатів у реваскуляризації міокарда.

Операцію з анастомозування ВГА з ВА з використанням шовної методики накладення анастомозу на серці, що працює, з використанням лівої передньої торакотомії уперше виконав В. Колесов 25 лютого 1964 року [16]. Згодом ця процедура отримала назву мамаро-вінцевий анастомоз, а В. Колесова визнано родоначальником методики прямої реваскуляризації міокарда – мамаро-вінцевого шунтування. З цього часу втручання, які покращували кровотік по ураженій ВА, визначають як прямі методи реваскуляризації міокарда, а інші, які посилюють колатеральне кровопостачання серця, – непрямі.

Пізніше ВГА визначено як золотий стандарт для трансплантації при АВШ, а застосування обох ВГА має перевагу над використанням тільки лівої ВГА. Так, у метааналізі показано: п'ятирічна виживаність трансплантата при білатеральному шунтуванні з залученням обох ВГА становила 85,15 %, а при використанні однієї ВГА – 80,77 %, і ця тенденція зберігалася до 15 років

спостереження; рівень смертності становив 2,41 % проти 1,71 % випадків відповідно, хоча з дещо вищими показниками повторних післяопераційних втручань через кровотечу (3,75 % проти 2,91 % відповідно) та інфекції рани грудини (3,02 % та 1,95 % відповідно) [17]. У рекомендаціях ESC / EACTS з реваскуляризації міокарда показано альтернативне (щодо променевої артерії) використання обох ВГА, яке слід розглядати у пацієнтів, які не мають високого ризику інфекції рани грудини [18].

У США 9 травня 1967 року хірург з Аргентини R. Favaloro виконав першу документально підтверджену операцію з шунтування із застосуванням великої підшкірної вени у 51-річної жінки з повною оклюзією проксимальної третини правої коронарної артерії. Це була операція «венозної інтерпозиції», коли уражену частину правої ВА резектували і протезували аутовеною, накладаючи анастомози за типом кінець у кінець. Особисто R. Favaloro виконав п'ятнадцять таких процедур. Під час п'ятнадцятої операції (19 жовтня 1967 року) йому довелося проксимальну ділянку аутовени вшити у висхідний відділ аорти через анатомічні особливості ураження ВА у пацієнта. Саме така техніка виявилася оптимальною методикою втручання [19]. Тому в галузі кардіохірургії саме R. Favaloro вважають першим хірургом, який почав системно застосовувати операцію аутовенозного АВШ із відтворенням результатом. Порівняно з ендартеректомією та пластикою ВА шматком вени чи перикарда ця операція дає змогу отримати сприятливіші результати.

Мікрохірургічну техніку операції із застосуванням інтраопераційного мікроскопа при накладанні мамаро-вінцевого анастомозу вперше використав G. Green у 1968 році в США [20]. Потім цю методику він поширив і на аутовенозне АВШ. Green G. уперше виконав накладення дистального анастомозу між кондуїтом і ВА за типом кінець у бік, що потім стало стандартом при операціях з шунтування ВА.

Для реваскуляризації під час АВШ може бути використаний венозний та/або артеріальний трансплантат, але віддалені результати прохідності цих кондуїтів відрізняються. Згідно з результатами дослідження F. Loop et al., десятирічна виживаність трансплантата у групі, яка отримувала ліву ВГА до ПМШГ, порівняно з групою, яка отримала аутовену, становила 93,4 % проти 88,0 % для пацієнтів з одностудинним ураженням, 90,0 % проти 79,5 % – з двостудинним ураженням, 82,6 % проти 71,0 % – із трестудинним ураженням. У пацієнтів, які мали лише венозні трансплантати зафіксовано вищі ризики смерті протягом 10 років – у 6,1 раза, пізнього інфаркту міокарда – в 1,41 раза, госпіталізації з приводу серцевих подій – в 1,25 раза, повторної операції – вдвічі, пізніх серцевих подій – в 1,27 раза порівняно з пацієнтами, котрі отримали ВГА як артеріальний графт [21]. Ці дані зумовили доцільність продовження пошуку інших джерел артеріальних трансплантатів.

У 1972 році A. Carpentier вперше використав променеву артерію (*a. radialis*) як трансплантат для АВШ [22]. Вона має показники прохідності до 92 % через рік та 80 % через 5 років, коли шунтована цільова ВА має стеноз понад 90 % [23]. У 15-річному рандомізованому дослідженні RAPCO повідомили про значно нижчі

показники смертності, інфаркту міокарда та повторної реваскуляризації у разі використання для АВШ променевої артерії порівняно з трансплантатами підшкірної вени та правої ВГА [24].

Згідно з рекомендаціями ACC / AHA / SCAI 2021 року з реваскуляризації вінцевих артерій, променевою артерією переважно використовують як трансплантат до другої за значущістю цільової вінцевої артерії після ПМШГ зі значним стенозом. Це зумовлено її вищою прохідністю, зниженням частоти несприятливих серцевих подій і кращою виживаністю [25].

У 1987 році Н. Suma повідомив про застосування правої шлунково-чепцевої артерії (*a. gastroepiploica dextra*) для реваскуляризації міокарда [26]. Її використання можливе для пацієнтів з атеросклеротичним ураженням висхідного відділу аорти та при повторних втручаннях на ВА із залученням мезентеріальних судин для реваскуляризації діафрагмальної поверхні серця. Ця артерія має високу доступність для АВШ, низьку частоту атеросклерозу, достатню пропускну здатність кровотоку та зберігає свою прохідність у 97,1 % випадків через 1 місяць, 92,3 % – через 1 рік, 85,5 % – через 5 років, 80,9 % – через 7 років і 66,5 % пацієнтів через 10 років після операції [27]. У 1990 році L. Puig застосував нижню надчеревну артерію (*a. epigastrica inferior*) та отримав зіставні результати, однак такі артеріальні графти використовують значно рідше, ніж ВГА та променевою артерію [28].

Нині взяття трансплантата для АВШ – мінімально інвазивна процедура з підтримкою ендоскопічної техніки для створення підшкірного тунелю, що дає змогу виконувати точну дисекцію судини, мінімізуючи травму графта та навколишніх тканин.

Ендоскопічний забір великої підшкірної вени вперше описали A. Lumsden et al. у 1996 році [29]. У систематичному огляді ISMICS встановлено, що ендоскопічний метод виокремлення підшкірної вени та променевої артерії як стандарт лікування порівняно з відкритою методикою має не меншу ефективність щодо прохідності, якості та тяжких несприятливих серцевих подій. У разі його використання визначено істотне зниження частоти ранових інфекцій і збільшення задоволеності пацієнтів щодо косметичного ефекту та низького рівня післяопераційного болю. Це дає підстави рекомендувати ендоскопічний забір підшкірної вени та променевої артерії як стандарт лікування порівняно з відкритим способом [30].

Розвиток ендоскопічної техніки отримання графтів призвів до впровадження атравматичного методу взяття підшкірної вени «без дотику» (no touch), що передбачає мінімізацію маніпуляцій із трансплантатом шляхом виділення вени разом із навколишніми периваскулярними тканинами. Згідно з результатами рандомізованого дослідження, виявлено статистично значуще покращення прохідності в групі пацієнтів із використанням техніки «без дотику» порівняно з традиційним методом отримання трансплантатів підшкірної вени, що зберігалось протягом 16 років (83 % проти 64 % випадків відповідно) та зіставне із прохідністю трансплантата лівої ВГА (88 %) [31]. Ця атравматична методика сприяє покращенню прохідності, зменшує гіперплазію інтими та прогресування атеросклерозу в шунті завдяки захисним властивостям оксиду азоту [32]. Цей спосіб виділен-

ня підшкірної вени передбачає також використання ультразвукового скальпеля, який зменшує термічне пошкодження трансплантата [33].

Для артеріальних і венозних кондуїтів характерні прогресивна гіперплазія інтими, спазм, запалення та подальший розвиток атеросклерозу в їхній стінці, виникнення тромбозу та непрохідності шунта, що асоційована з нефатальними серцевими подіями, а також зі смертністю після АВШ [34]. Тому методи забору кондуїтів, збереження їх до реімплантації в коронарний кровообіг і фармакологічна підтримка в інтра- та післяопераційному періоді є головними факторами для збереження структурної, функціональної цілісності та тривалої ефективної роботи графтів [35].

Нині розроблено та активно впроваджують у практику малоінвазивні методи АВШ із застосуванням мінідostępів, відеоасистенції, роботизованої техніки, гібридних підходів у хірургії ВА, виконанням операції на серці, що працює, без використання апарату штучного кровообігу тощо. Для уникнення довгих і травматичних розрізів груднини почали використовувати хірургічний доступ на основі торакотомії. Малоінвазивне пряме аорто-вінцеве шунтування (minimally invasive coronary artery bypass grafting, MIDCAB) розроблено у середині 1990-х років із застосуванням передньої мініторакотомії. Таку процедуру АВШ у 1996 році виконав A. Calafiore (Італія) у 155 пацієнтів з ізольованими ураженнями ПМШГ [36]. Пізніше методику операції MIDCAB стандартизовано й описано V. Subramanian у 2001 році [37]. АВШ з використанням техніки MIDCAB досі широко не застосовують, однак підтверджено безпечність методу та отримано сприятливі показники виживаності у ретельно відібраних пацієнтів. Ці дані обґрунтовують доцільність використання цієї техніки у великих спеціалізованих центрах [38].

Для істотнішого зниження рівня операційної травми кардіохірурги впровадили торакокопічну методику виконання операції АВШ, а згодом – роботизовані технології. Зокрема, розроблено методику операції TECAB (totally endoscopic coronary artery bypass grafting) – повністю ендоскопічне АВШ, коли всі етапи операції виконують у закритій грудній клітці під повним ендоскопічним контролем із роботизованою асистенцією. Вперше таке втручання виконала команда під керівництвом D. Loulmet у Франції в 1998 році [39].

Еволюція роботизованих систем у хірургії відбувалася послідовно від застосування автоматизованої ендоскопічної системи оптичного позиціонування (AESOP, робот-маніпулятор для управління ендоскопом), роботизованої хірургічної системи «Zeus» (робот із кількома маніпуляторами для лапароскопічних втручань), до сучасної та єдиної комерційної клінічно доступної роботизованої хірургічної платформи «da Vinci», що схвалена Управлінням з контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами (FDA) США у 2000 році. Проведення роботизованої процедури АВШ на серці, що працює, стало можливим завдяки успішній розробці хірургічного інструментарію, зокрема стабілізаторів серця та степлера, що роблять можливим і спрощують виконання надважливого для кардіохірургів етапу процедури АВШ – накладення дистального анастомозу між графтом і ВА. Ці заходи забезпечують високий ступінь прохідності трансплантата [40].

Такі малотравматичні хірургічні підходи до ревааскуляризації міокарда мають усі переваги мініінвазивної хірургії, зокрема пов'язані з уникненням стернотомії, меншими за довжиною розрізами, мінімізацією використання штучного кровообігу, зменшеною потребою в переливанні крові, нижчою частотою інфекцій у місці хірургічного втручання, швидшою реабілітацією та вищим рівнем комфорту пацієнта, коротшим періодом відновлення та повернення до повної фізичної активності. Разом із тим, застосування таких технологій обмежене високою вартістю процедур, технічними труднощами, можливостями закладів щодо їх впровадження та недостатністю рандомізованих контрольованих досліджень ефективності та безпеки цих технологій [41].

Порівняно з АВШ стентування є новою методикою ревааскуляризації. Лише через 10 років після застосування аутовенозного АВШ R. Favaloro, у 1977 році A. Grüntzig (Німеччина) описав абсолютно новий метод ревааскуляризації ВА шляхом ендovasкулярної дилатації балонним катетером стенотичного ураження стовбура лівої ВА [42]. Цьому передували роботи C. Dotter, який за допомогою коаксіальних катетерів виконував ендovasкулярну дилатацію стенозованих периферичних судин. Так, у 1964 році він виконав ангіопластику поверхневої стегнової артерії за допомогою системи коаксіальних катетерів і врятував пацієнтку від ампутації нижньої кінцівки [43]. Роботу у цьому напрямі продовжив саме A. Grüntzig, який у 1974 році розробив балонний катетер, що при роздуванні набував форми циліндра, а не кулі. Вибір матеріалу для стінок балона ґрунтувався на результатах численних експериментальних досліджень, які науковець виконав особисто у домашніх умовах. Таким матеріалом став не м'який латекс, як у балонному катетері Фоґарті, який уже широко використовували у судинній хірургії, а більш жорсткий полівінілхлорид. Діаметр цього балонного катетера був занадто великим для застосування у ВА, тому його використовували тільки для дилатації периферичних артерій: здухвинних, стегнових і ниркових. Кожен такий балонний катетер виготовляли вручну й індивідуально, під розмір цільової судини конкретного пацієнта.

Через три роки A. Grüntzig вдалося виготовити балонні катетери необхідного розміру для ВА. Ангіопластику ВА дослідник виконав 9 травня 1977 року безпосередньо перед АВШ: інтраопераційно, через відкриту грудну клітку пацієнтам проводили артеріотомію субепікардіальної ВА, всередину її просвіту заводили балонний катетер із наступним його розширенням. Першу черезшкірну коронарну ангіопластику A. Grüntzig виконав 16 вересня 1977 року пацієнтові віком 38 років зі стенозом стовбура лівої ВА, досягнуто сприятливих клінічних результатів [44].

На честь цієї події у 2022 році Організація Об'єднаних Націй проголосила 16 вересня Міжнародним днем інтервенційної кардіології. Таку процедуру A. Grüntzig назвав черезшкірною транслюмінальною коронарною ангіопластикою і запровадив низку щорічних курсів для кардіологів з усього світу за новою методикою ревааскуляризації ВА.

Проте невдовзі з'ясувалося, що результат ангіопластики є доволі короткотривалим через розвиток рестенозу у місці втручання. У його основі – процеси негативного

ремоделювання судини разом із проліферацією ендотелію, міграцією гладеньком'язових елементів у неоінтиму, а також прогресування атеросклерозу. Це зумовило необхідність застосування підтримувальних каркасів для судинної стінки після ангіопластики.

Так виникла нова процедура – стентування, що полягає у забезпеченні механічної підтримки стінок артерії шляхом імплантації стента в ділянці бляшки після балонної ангіопластики для збереження достатнього діаметра просвіту артерії, підтримки адекватного кровотоку по ВА, притиснення пошкодженої балоном інтими та запобігання можливому подальшому її відшаруванню через дисекцію, яка завжди виникає при дії балона з високим тиском на стінку судини.

Термін стент, імовірно, походить від імені британського стоматолога C. Stent, відомого за досягненнями в галузі виготовлення зубних зліпків і протезів. У 1964 році C. Dotter розробив концепцію ендovasкулярних шин, запропонував імплантувати їх для підвищення стабільності ураженої артерії та вперше назвав такі пристрої словом стент [45].

Перший коронарний стент, який спочатку називали «коронарний ендопротез», імплантований J. Puel в Університетській лікарні в м. Тулузі (Франція) 26 березня 1986 року та U. Sigwart, у Лозанні (Швейцарія) 12 червня 1986 року. Ці хірурги першими повідомили про клінічне використання стентів для запобігання гострій оклюзії та рестенозу після черезшкірної транслюмінальної ангіопластики [46]. Ускладнення стентування вперше описав також U. Sigwart: через 3 місяці після імплантації стента в ПМШГ у пацієнта відновився періодичний біль у грудях, а за даними коронарографії виявлено рестеноз у стенті.

У США у цей період також розробляли та випробовували такі пристрої. Інтервенційний радіолог J. Palmaz винайшов стент, що розширюється балоном. Цей винахід запатентовано та включено до списку 10 найважливіших винаходів людства. J. Palmaz і R. Schatz зменшили розміри стента Palmaz, щоб його можна було використовувати у ВА, та здійснили дослідження на тваринах [47]. У жовтні 1987 року J. Palmaz імплантував перший балонорозширюваний стент пацієнтові в Німеччині. У тому самому році в м. Сан-Паулу (Бразилія) імплантовано перший коронарний стент Palmaz–Schatz.

У цей самий час група вчених з Університету Еморі (Атланта, США) під керівництвом G. Roubin дослідила на тваринах саморозширюваний стент, розроблений S. Gianturco, винахідником оклюзійних спіралей із нітінолу [48]. У результаті досліджень STRESS і BENESTENT доведено, що імплантація стента може значно знизити частоту рестенозу після ангіопластики. Так, у результаті порівняння груп пацієнтів після ангіопластики та після стентування зафіксовано зменшення відсотка рестенозу – з 42,1% до 31,6 % у дослідженні STRESS і з 32 % до 22 % у BENESTENT відповідно. Виявлено зниження частоти небажаних клінічних подій через 6 місяців і зменшення необхідності у повторній ревааскуляризації, але зафіксовано більшу кількість судинних ускладнень у місці доступу (гематома, кровотеча) та триваліше перебування пацієнта в стаціонарі [49,50].

Після цих досліджень стент Palmaz–Schatz затверджено FDA у 1994 році для клінічного застосування, а

стент Gianturco–Roubin схвалений цією організацією лише у 2002 році [51].

Незважаючи на такі позитивні результати стентування ВА, відсоток рестенозу в стенті все одно становив 20–40 %. Клінічно це призводило до повторних ішемічних епізодів, що найчастіше потребують повторної реваскуляризації. Тригером рестенозу під час стентування є місцева запальна реакція у відповідь на баротравму стінки судини з агресивною гіперплазією ендотелію, гладеньком'язових клітин, фіброblastів. Вирішити цю проблему дослідники намагалися шляхом застосування інших матеріалів і сплавів для каркасу стента, зменшення товщини його балок, використання антипроліферативних речовин, які наносили на стент для тривалої місцевої цитостатичної дії на ендотелій судини і полімерних матеріалів, що сприяли поступовому контрольованому вивільненню фармакологічних препаратів у стінку судини.

Стенти можуть бути ефективними системами для цільової доставки ліків, оскільки забезпечують точкове, місцеве вивільнення активного інгредієнта в зону пошкодження стінки судини. Крім того, препарат, що вивільняється зі стента, може пригнічувати складний каскад подій, які призводять до покриття стента шаром неоінтими. Потенційними цілями такого впливу є обмеження проліферації клітин неоінтими та міграції гладеньком'язових клітин із медії (антипроліферативна й антиміграційна функції), пригнічення запальних механізмів (протизапальна функція), що пов'язані з процесом загоєння, а також стимуляція процесів відновлення судини (репаративна функція).

У 1999 році E. Sousa (Бразилія) імплантував перший стент із покриттям сиролімусом, який уже з 2002 року став клінічно доступним. Так з'явилися стенти з лікувальним покриттям (drug-eluting stent, DES), які пройшли кілька етапів розвитку, адже нині застосовують платформи третьої генерації, що вкриті біорозкладним полімером – біолімусом [52]. Запровадження в клінічну практику DES порівняно з голометалевими стентами (bare-metal stent, BMS) сприяло покращенню результатів ЧКВ, оскільки дало змогу знизити рівень рестенозу в стенті та частоту повторних реваскуляризацій [53].

Ще одним обмеженням стентування є наявність чужорідного металевго каркасу, який залишається всередині судини та безпосередньо контактує з її стінками та елементами крові, потенційно підвищуючи ризики гострого чи підгострого тромбозу стента. Подолання цього ризику обґрунтовує застосування й удосконалення антитромбоцитарних препаратів і призначення подвійної антитромбоцитарної терапії після процедури стентування як стандарту ведення пацієнтів після ЧКВ. Склад і тривалість подвійної антитромбоцитарної терапії значно змінилися за останні роки, трансформувалися в індивідуальну стратегію, що ґрунтується на визначенні ризику ішемії та кровотечі з індивідуальним балансуванням між ними [54].

Крім того, техніка імплантації стента з високим тиском у балоні різко знизилася частоту підгострого тромбозу стента. Використання сучасних технологічних методів внутрішньокоронарної візуалізації під час процедури ЧКВ дає змогу виявляти ускладнення під час імплантації стента, вживати заходів для усунення цих проблем; це також сприяє покращенню результатів стентування [55].

Як перспективні напрями розвитку технології стентування вивчали біодеградувальні стенти на основі полімолочної кислоти (Poly-L-lactic acid, PLLA), що могли би сприяти резорбції металевго каркаса з ВА та звільненню стінки судини від стороннього тіла для забезпечення її нормального фізіологічного функціонування. Однак, на жаль, вони асоційовані з високими показниками післяпроцедурних ускладнень. Такі стенти певний час використовували в клінічній практиці, але нині їх виробництво припинене, хоча експериментальні дослідження біодеградувальних каркасів із полімолочної, полігліколевої кислоти, магнію та його сплавів продовжуються [56].

Сучасні стент-системи мають нові технологічні платформи для доставки лікарського препарату, який поступово вивільняється завдяки біорозкладному полімеру. Вони мають вищі показники безпеки, керованості та доставки. Процедура стентування також зазнала значних змін, передбачає ретельну підготовку місця встановлення стента й оптимізацію його розширення після імплантації [57]. Застосування методів внутрішньокоронарної візуалізації рекомендоване під час ЧКВ у пацієнтів з ураженням стовбура лівої ВА й анатомічно складними змінами, незалежно від клінічного синдрому [58].

Окремо слід розглянути безстентову методику доставки ліків – елютовані балонні катетери (drug-eluting balloon, DEB). Мета лікування передбачає місцеву доставку ліків до судинної стінки за короткий проміжок часу, коли балон роздувається і притискається до інтими без імплантації постійного металевго каркасу в судину. Фактично, замість армування судини стентом ця технологія реалізує принцип «leave nothing behind» – не залишати нічого після себе (металу у стінці судини).

Забезпечуючи гомогенну доставку антипроліферативних препаратів без використання металевих і полімерних каркасів у ВА, DEB мають переваги над технологією DES, зокрема сприяють збереженню анатомії та функції судин, не спричиняють хронічного запалення й уповільненого загоєння ендотелію, а також забезпечують можливість позитивного ремоделювання ВА після такої «безстентової» процедури [59]. Такі балонні катетери повинні мати достатню гнучкість, тонкі стінки і високу механічну міцність.

Критичним параметром безпеки й ефективності нанесеного на балон лікарського препарату є те, що він має вивільнятися рівномірно з бажаною швидкістю за короткий період часу і без втрати ефективності. Успішне застосування DEB потребує також ретельної підготовки атеросклеротичного ураження перед аплікацією балонном із лікарським покриттям. Нині DEB застосовують для лікування ІХС *de novo*, рестенозів у стентах, захворювань дрібних судин, довгих, біфуркаційних і дифузних уражень, після реканалізації хронічних тотальних оклюзій ВА [60]. Крім того, пацієнти з високим ризиком кровотечі, діабетом і гострим коронарним синдромом також можуть отримати певну користь від ангіопластики з використанням DEB [61]. Втім, незважаючи на потенційні клінічні переваги платформи DEB, їх широке впровадження у повсякденну практику нині ускладнене, і головним чином через суттєво вищу вартість порівняно з DES.

Окремим напрямом розвитку стентів є створення на їхній основі ендопротезів з оболонкою – стент-графтів. Така конструкція дає змогу надійно відділяти від внутрішнього просвіту судини та кровотоку порожнину можливої аневризми чи зону пошкодженої стінки судини.

Видатний хірург із м. Харків професор М. Л. Володось у 1984 році першим у світі створив і запатентував модель самофіксувального синтетичного ендопротеза. Професор використав його у клінічній практиці 4 травня 1985 року під час дистанційного протезування лівої здухвинної артерії у пацієнта з атеросклеротичним стенозним ураженням. У прооперованого хворого досягнуто позитивних клінічних результатів. Це був так званий металевий Z-стент, який замкнутим кільцем розміщували на обох кінцях лінійного синтетичного судинного протеза для надійної фіксації до стінок судини. Під час процедури використано також оригінальну розробку транспортної системи, що необхідна для забезпечення доставки та розташування пристрою у просвіті ураженої судини [62]. Професор М. Л. Володось розробив та успішно виконав різні варіанти ендovasкулярного протезування при аневризмах і стенозних ураженнях аорти різних локалізацій і ґенезу.

Практичне використання стент-графтів набуває все більшого поширення у пацієнтів з аневризмою грудного / черевного відділу аорти та периферичних судин, при клапанних вадах серця, артеріо-венозних норицях, пошкодженнях стінки судин, зокрема і ВА. Імплантація ендопротезів має нижчий рівень травми, інфекції, болю та перипроцедурної смертності порівняно з відкритим хірургічним відновленням, хоча потребує ретельного відбору пацієнтів для виконання процедури за анатомічними критеріями та регулярного спостереження в післяопераційному періоді [63].

Крім стентів і балонів, розроблено технології транскатетерного лікування атеросклерозу ВА з використанням катетера, за допомогою якого можна руйнувати атеросклеротичні бляшки зсередини судини, застосовуючи механічну силу, лазерне опромінення чи ультразвук.

У 1988 році J. Simpson ввів поняття атеректомії (видалення атеросклеротичних мас), розробив методику прямої атеректомії та впровадив її в клінічну практику [64]. Високошвидкісна ротаційна атеректомія, що розроблена D. Hansen та D. Auth, виявилася ефективною при вираженій кальцифікації, ексцентричному, біфуркаційному та дифузному ураженні, звивистості та малому калібрі ВА, тобто при підвищеній складності ураження та ризиках інтервенційного втручання, хоча частота рестенозу була зрівняна з традиційною балонною ангіопластикою [65].

Останньою розробкою у цьому напрямі є технологія внутрішньосудинної літотрипсії «Shok-wave» із застосуванням балонного катетера, який діє на кальциновані бляшки у ВА шляхом ударно-хвильового впливу, руйнуючи кальцій у стінці судини [66]. Використання таких високотехнологічних методів розширює можливості інтервенційних кардіологів для лікування значно кальцинованих і складних уражень ВА під час процедури ЧКВ [67]. На жаль, обладнання є високовартісним, і використання цих пристроїв в Україні нині залишається обмеженим.

Реваскуляризація міокарда, яку виконують не за чіткими показаннями, може значно нашкодити пацієнту. Так, лікування гемодинамічно незначущих уражень за

допомогою АВШ може призвести до прогресування основної ІХС, а невідповідне використання ЧКВ може збільшити частку перипроцедурних інфарктів міокарда [68]. Реваскуляризацію рекомендують для пацієнтів із хронічним коронарним синдромом, які на фоні ОМТ мають симптоми стенокардії та/або у яких реваскуляризація може покращити прогноз. Така реваскуляризація є терапією другої лінії після того, як ОМТ виявилася недостатньою.

АВШ має переваги щодо ЧКВ у пацієнтів із тяжким атеросклеротичним ураженням (багатосудинна хвороба, стеноз стовбура лівої вінцевої артерії, супутній цукровий діабет), анатомічно більш складною ВА та з дисфункцією лівого шлуночка, а також у тих, хто не має тяжких супутніх захворювань, слабкості або обмеженої очікуваної тривалості життя [69]. Покращені результати внаслідок виконання АВШ значною мірою зумовлені зниженням ризику спонтанного інфаркту міокарда та повторної реваскуляризації порівняно з ЧКВ [70].

Відмінності між цими методами реваскуляризації за впливом на зниження частоти серцевих подій пов'язують із суттєвою різницею механізмів, за допомогою яких процедури покращують кровотік у цільовій судині. ЧКВ безпосередньо усуває звуження та збільшує просвіт лише в окремому, локальному сегменті ураженої ВА. Надалі процедура не впливатиме на запобігання прогресуванню атеросклерозу або розриву бляшки в інших уражених сегментах цієї ВА. Шунтування створює альтернативний шлях для крові, фактично забезпечуючи «хірургічну колатералізацію», збільшуючи вінцевий кровотік і захищаючи дистальні відділи міокарда від майбутнього можливого ішемічного впливу, зумовленого прогресуванням атеросклеротичного процесу або розривом бляшки у проксимальному сегменті шунтованої артерії [71].

ЧКВ є методом вибору для лікування гострого коронарного синдрому при гемодинамічній нестабільності. При хронічному коронарному синдромі ЧКВ рекомендоване для осіб, які мають надмірний хірургічний ризик, з обмеженою очікуваною тривалістю життя, тяжкими вихідними супутніми захворюваннями та слабкістю. Інвазивна стратегія у таких пацієнтів пов'язана з меншою кількістю реваскуляризацій і полегшенням симптомів стенокардії [72]. При цьому рішення про стентування треба ухвалювати за даними щодо критичності стенозу та його гемодинамічної значущості (стеноз ВА >90 % або фракційний резерв кровотоку $\leq 0,80$) [3].

Для отримання максимальної користі від реваскуляризації під час АВШ слід використовувати множинні артеріальні трансплантати, включно з ВГА та променевою артерією, а при ЧКВ рекомендована пункція променевої артерії та використання стентів із лікувальним покриттям під контролем внутрішньосудинної візуалізації [25,73].

Отже, реваскуляризація міокарда доцільна, коли очікувана користь щодо виживання пацієнта або клінічних результатів такого втручання (полегшення симптомів, поліпшення функціонального стану або якості життя) перевищує очікувані негативні наслідки процедури. Вибір методу втручання (ЧКВ або АВШ) має залежати від оцінки співвідношення ризику та користі цих видів лікування. Вибір між АВШ і ЧКВ залежить від анатомічної складності та функціональної тяжкості ІХС, а також від

супутніх захворювань, уподобань та очікувань пацієнта. Рішення щодо цього ухвалює мультидисциплінарна серцева команда (Heart Team) з інформуванням пацієнта про доступні процедури, їхні переваги та ризики; хворого залучають до цього процесу та враховують його індивідуальні особливості та побажання.

Висновки

1. Враховуючи зниження якості життя, толерантності до фізичних навантажень і ризик розвитку несприятливих серцевих подій, що призводять до погіршення стану та підвищення смертності пацієнтів із хронічною ІХС, необхідною умовою їх ведення є застосування ефективних методів лікування та профілактики цього захворювання.

2. Можливості покращення результатів лікування залежать від правильного вибору стратегії – лише консервативної або поєднаної з хірургічними методами корекції вінцевого кровотоку.

3. Реваскуляризація міокарда як доповнення до оптимальної медикаментозної терапії залишається ключовою стратегією лікування для полегшення симптомів, покращення якості життя та досягнення сприятливих віддалених клінічних результатів у пацієнтів із хронічною ІХС.

Перспективи подальших досліджень. Враховуючи поширеність і високий рівень смертності пацієнтів із ІХС, необхідно продовжити дослідження щодо вибору серцевою командою лікувальної стратегії, а також для визначення чітких показань до медикаментозного, хірургічного чи ендоваскулярного лікування.

Фінансування

Дослідження здійснено без фінансової підтримки.

Конфлікт інтересів:

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

Надійшла до редакції / Received: 23.01.2026

Після доопрацювання / Revised: 25.03.2026

Схвалено до друку / Accepted: 31.03.2026

Відомості про авторів:

Губка В. О., д-р мед. наук, професор, зав. каф. госпітальної хірургії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-6912-8577

Вайло Ю. М., асистент каф. госпітальної хірургії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-3132-1352

Матерухін А. М., канд. мед. наук, доцент каф. госпітальної хірургії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-2856-6703

Information about the authors:

Hubka V. O., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Hospital Surgery, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Vailo Yu. M., MD, Assistant of the Department of Hospital Surgery, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.
Materukhin A. M., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Hospital Surgery, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.



Юрій Вайло (Yurii Vailo)
vaylo.25@live.com

References

1. Timmis A, Vardas P, Townsend N, Torbica A, Katus H, De Smedt D, et al. European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics. *Eur Heart J*. 2021;43(8):716-99. doi: [10.1093/eurheartj/ehab892](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab892)
2. Virani SS, Newby LK, Arnold SV, Bittner V, Brewer LC, Demeter SH, et al. 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA Guideline for the Management of Patients With Chronic Coronary Disease: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2023;148(9):e9-e119. doi: [10.1161/CIR.0000000000001168](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001168)
3. Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC, Rossello X, Adamo M, Ainslie J, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2024;45(36):3415-537. doi: [10.1093/eurheartj/ehae177](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae177)
4. Pham V, Moroni A, Gall E, Benedetti A, Zivelonghi C, Picard F. Revascularization and Medical Therapy for Chronic Coronary Syndromes: Lessons Learnt from Recent Trials, a Literature Review. *J Clin Med*. 2023;12(8):2833. doi: [10.3390/jcm12082833](https://doi.org/10.3390/jcm12082833)
5. Head SJ, Milojevic M, Taggart DP, Puskas JD. Current Practice of State-of-the-Art Surgical Coronary Revascularization. *Circulation*. 2017;136(14):1331-1345. doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022572](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022572)
6. Moritz AR, Hudson CL, Orgain ES. Augmentation of the extracardiac anastomoses of the coronary arteries through pericardial adhesions. *J Exp Med*. 1932;56(6):927-31. doi: [10.1084/jem.56.6.927](https://doi.org/10.1084/jem.56.6.927)
7. Carrel A. On the Experimental Surgery of the Thoracic Aorta and Heart. *Ann Surg*. 1910;52(1):83-95. doi: [10.1097/00000658-191007000-00009](https://doi.org/10.1097/00000658-191007000-00009)
8. Battezzati M, Tagliaferro A, Cattaneo AD. Clinical evaluation of bilateral internal mammary artery ligation as treatment of coronary heart disease. *J Am Cardiol*. 1959;4(2):180-3. doi: [10.1016/0002-9149\(59\)90245-0](https://doi.org/10.1016/0002-9149(59)90245-0)
9. Vineberg A, Munro DD, Cohen H, Buller W. Four years' clinical experience with internal mammary artery implantation in the treatment of human coronary artery insufficiency including additional experimental studies. *J Thorac Surg*. 1955;29(1):1-36. doi: [10.1016/S0096-5588\(20\)30730-3](https://doi.org/10.1016/S0096-5588(20)30730-3)
10. Beck CS, Stanton E, et al. Revascularization of heart by graft of systemic artery into coronary sinus. *J Am Med Assoc*. 1948;137(5):436-42. doi: [10.1001/jama.1948.02890390014003](https://doi.org/10.1001/jama.1948.02890390014003)
11. Murray G, Hilario J, Porcheron R, Roschlau W. Surgery of coronary heart disease. *Angiology*. 1953;4(6):526-31. doi: [10.1177/000331975300400608](https://doi.org/10.1177/000331975300400608)
12. Goetz RH, Rohman M, Haller JD, Dee R, Rosenak SS. Internal mammary-coronary artery anastomosis: A nonsuture method employing tantalum rings. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1961;41(3):378-86. doi: [10.1016/S0022-5223\(20\)31701-3](https://doi.org/10.1016/S0022-5223(20)31701-3)
13. Bailey CP, May A, Lemmon WM. Survival after coronary endarterectomy in man. *J Am Med Assoc*. 1957;164(6):641-46. doi: [10.1001/jama.1957.02980060017005](https://doi.org/10.1001/jama.1957.02980060017005)
14. Senning A. Strip grafting in coronary arteries. Report of a case. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1961;41(4):542-9. doi: [10.1016/S0022-5223\(20\)31685-8](https://doi.org/10.1016/S0022-5223(20)31685-8)
15. Effler DB, Groves LK, Sones Jr FM, Shirey EK. Endarterectomy in the treatment of coronary artery disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1964;47(1):98-108. doi: [10.1016/S0022-5223\(19\)33522-6](https://doi.org/10.1016/S0022-5223(19)33522-6)
16. Kolessov VI. Mammary artery-coronary artery anastomosis as method of treatment for angina pectoris. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1967;54(4):535-44. doi: [10.1016/S0022-5223\(19\)43061-4](https://doi.org/10.1016/S0022-5223(19)43061-4)
17. Parissis H, Ahmed S, Al Nasir J, Kha, J, Ferwana M. Bilateral versus single internal mammary artery in diabetic patients: systematic review and meta-analysis. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2023;31(9):781-94. doi: [10.1177/02184923231209364](https://doi.org/10.1177/02184923231209364)
18. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2018;40(2):87-165. doi: [10.1093/eurheartj/ehy394](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394)
19. Favaloro RG. Saphenous vein autograft replacement of severe segmental coronary artery occlusion: operative technique. *Ann Thorac Surg*. 1968;5(4):334-9. doi: [10.1016/s0003-4975\(10\)66351-5](https://doi.org/10.1016/s0003-4975(10)66351-5)
20. Green GE, Stertzer SH, Gordon RB, Tice DA. Anastomosis of the internal mammary artery to the distal left anterior descending coronary artery. *Circulation*. 1970;41(5 Suppl), II79-II85. doi: [10.1161/01.cir.41.5s2.ii-79](https://doi.org/10.1161/01.cir.41.5s2.ii-79)
21. Loop FD, Lytle BW, Cosgrove DM, Stewart RW, Goormastic M, Williams GW, et al. Influence of the internal-mammary-artery graft on 10-year survival and other cardiac events. *N Engl J Med*. 1986;314(1):1-6. doi: [10.1056/NEJM198601023140101](https://doi.org/10.1056/NEJM198601023140101)
22. Carpentier A, Guemnonprez JL, Deloche A, Frechette C, DuBost C. The aorta-to-coronary radial artery bypass graft. A technique avoiding

- pathological changes in grafts. *Ann Thorac Surg.* 1973;16(2):111-21. doi: [10.1016/s0003-4975\(10\)65825-0](https://doi.org/10.1016/s0003-4975(10)65825-0)
23. Maestri F, Formica F, Galligani A, Gripsi F, Nicolini F. Radial Artery Versus Saphenous Vein as Third Conduit in Coronary Artery Bypass Graft Surgery for Multivessel Coronary Artery Disease: a Ten-Year Literature Review. *Acta Biomed.* 2022;93(2):e2022049. doi: [10.23750/abm.v93i2.11370](https://doi.org/10.23750/abm.v93i2.11370)
 24. Hamilton GW, Raman J, Moten S, Matalanis G, Rosalion A, Dimagli A, et al. Radial artery vs. internal thoracic artery or saphenous vein grafts: 15-year results of the RAPCO trials. *Eur Heart J.* 2023;44(26):2406-8. doi: [10.1093/eurheartj/ehad108](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad108)
 25. Lawton JS, Tamis-Holland JE, Bangalore S, Bates ER, Beckie TM, Bischoff JM, et al. 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2022;145(3):e18-e114. doi: [10.1161/CIR.0000000000001038](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001038)
 26. Suma H, Fukumoto H, Takeuchi A. Coronary artery bypass grafting by utilizing in situ right gastroepiploic artery: basic study and clinical application. *Ann Thorac Surg.* 1987;44(4):394-7. doi: [10.1016/s0003-4975\(10\)63799-x](https://doi.org/10.1016/s0003-4975(10)63799-x)
 27. Suma H, Tanabe H, Takahashi A, Horii T, Isomura T, Hirose H, et al. Twenty years experience with the gastroepiploic artery graft for CABG. *Circulation.* 2007;116(11 Suppl):1188-1191. doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.106.678813](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.678813)
 28. Gaudino M, Bakaeen FG, Sandner S, Aldea GS, Arai H, Chikwe J, et al. Expert systematic review on the choice of conduits for coronary artery bypass grafting: endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and The Society of Thoracic Surgeons (STS). *Eur J Cardiothorac Surg.* 2023;64(2):ezad163. doi: [10.1093/ejcts/ezad163](https://doi.org/10.1093/ejcts/ezad163)
 29. Lumsden AB, Eaves FF 3rd, Ofenloch JC, Jordan WD. Subcutaneous, video-assisted saphenous vein harvest: report of the first 30 cases. *Cardiovasc Surg.* 1996;4(6):771-6. doi: [10.1016/s0967-2109\(96\)00055-5](https://doi.org/10.1016/s0967-2109(96)00055-5)
 30. Ferdinand FD, MacDonald JK, Balkhy HH, Bisleri G, Hwang HY, Northrup P, et al. Endoscopic Conduit Harvest in Coronary Artery Bypass Grafting Surgery: An ISMICS Systematic Review and Consensus Conference Statements. *Innovations (Phila).* 2017;12(5):301-19. doi: [10.1097/IMI.0000000000000410](https://doi.org/10.1097/IMI.0000000000000410)
 31. Samano N, Geijer H, Liden M, Fremes S, Bodin L, Souza D. The no-touch saphenous vein for coronary artery bypass grafting maintains a patency, after 16 years, comparable to the left internal thoracic artery: A randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015;150(4):880-8. doi: [10.1016/j.jtcvs.2015.07.027](https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2015.07.027)
 32. Saito T, Kurazumi H, Suzuki R, Matsunaga K, Tsubone S, Lv B, et al. Perivascular Adipose Tissue Is a Major Source of Nitric Oxide in Saphenous Vein Grafts Harvested via the No-Touch Technique. *J Am Heart Assoc.* 2022;11(3):e020637. doi: [10.1161/JAHA.120.020637](https://doi.org/10.1161/JAHA.120.020637)
 33. Sakurai H, Someya T, Yamamoto S, Kasahara I, Kuroki H, Shirai T. Short-Term Evaluation of a Novel No-Touch Technique for Harvesting Saphenous Veins With Long-Shafted Ultrasonic Scalpel. *Innovations (Phila).* 2022;17(1):56-63. doi: [10.1177/15569845221074463](https://doi.org/10.1177/15569845221074463)
 34. Gaudino M, Di Franco A, Bhatt DL, Alexander JH, Abbate A, Azzalini L, et al. The association between coronary graft patency and clinical status in patients with coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2021;42(14):1433-41. doi: [10.1093/eurheartj/ehab096](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab096)
 35. Sandner S, Antoniadou C, Caliskan E, Czerny M, Dayan V, Fremes SE, et al. Intra-operative and post-operative management of conduits for coronary artery bypass grafting: a clinical consensus statement of the European Society of Cardiology Working Group on Cardiovascular Surgery and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery Coronary Task Force. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2024;66(6):eae400. doi: [10.1093/ejcts/ezae400](https://doi.org/10.1093/ejcts/ezae400)
 36. Calafiore AM, Giammarco GD, Teodori G, Bosco G, D'Annunzio E, Barsotti A, et al. Left anterior descending coronary artery grafting via left anterior small thoracotomy without cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 1996;61(6):1658-65. doi: [10.1016/0003-4975\(96\)00187-7](https://doi.org/10.1016/0003-4975(96)00187-7)
 37. Subramanian VA, Patel NU. Current status of MIDCAB procedure. *Curr Opin Cardiol.* 2001;16(5):268-70. doi: [10.1097/00001573-200109000-00002](https://doi.org/10.1097/00001573-200109000-00002)
 38. Sef D, Thet MS, Hashim SA, Kikuchi K. Minimally Invasive Coronary Artery Bypass Grafting for Multivessel Coronary Artery Disease: A Systematic Review. *Innovations (Phila).* 2024;19(4):351-9. doi: [10.1177/15569845241265867](https://doi.org/10.1177/15569845241265867)
 39. Loulmet D, Carpentier A, d'Attellis N, Berrebi A, Cardon C, Ponzio O, et al. Endoscopic coronary artery bypass grafting with the aid of robotic assisted instruments. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1999;118(1):4-10. doi: [10.1016/S0022-5223\(99\)70133-9](https://doi.org/10.1016/S0022-5223(99)70133-9)
 40. Balkhy HH, Wann LS, Krienbring D, Arnsdorf SE. Integrating coronary anastomotic connectors and robotics toward a totally endoscopic beating heart approach: review of 120 cases. *Ann Thorac Surg.* 2011;92(3):821-7. doi: [10.1016/j.athoracsur.2011.04.103](https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2011.04.103)
 41. Fatehi Hassanabad A, Kang J, Maitland A, Adams C, Kent W. Review of Contemporary Techniques for Minimally Invasive Coronary Revascularization. *Innovations (Phila).* 2021;16(3):231-43. doi: [10.1177/15569845211010767](https://doi.org/10.1177/15569845211010767)
 42. Grüntzig AR, Senning A, Siegenthaler WE. Nonoperative dilatation of coronary-artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med.* 1979;301(2):61-8. doi: [10.1056/NEJM197907123010201](https://doi.org/10.1056/NEJM197907123010201)
 43. Dotter CT, Judkins MP. Transluminal treatment of arteriosclerotic obstruction: description of a new technic and a preliminary report of its application. *Circulation.* 1964;30(5):654-70. doi: [10.1161/01.cir.30.5.654](https://doi.org/10.1161/01.cir.30.5.654)
 44. Barton M, Grüntzig J, Husmann M, Rösch J. Balloon Angioplasty – The Legacy of Andreas Grüntzig, M.D. (1939-1985). *Front Cardiovasc Med.* 2014;1:15. doi: [10.3389/fcvm.2014.00015](https://doi.org/10.3389/fcvm.2014.00015)
 45. Dotter CT, Buschmann RW, McKinney MK, Rösch J. Transluminal expandable nitinol coil stent grafting: preliminary report. *Radiology.* 1983;147(1):259-60. doi: [10.1148/radiology.147.1.6828741](https://doi.org/10.1148/radiology.147.1.6828741)
 46. Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, Joffe F, Kappenberger L. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Engl J Med.* 1987;316(12):701-6. doi: [10.1056/NEJM198703193161201](https://doi.org/10.1056/NEJM198703193161201)
 47. Schatz RA, Palmaz JC, Tio FO, Garcia F, Garcia O, Reuter SR. Balloon-expandable intracoronary stents in the adult dog. *Circulation.* 1987;76(2):450-7. doi: [10.1161/01.cir.76.2.450](https://doi.org/10.1161/01.cir.76.2.450)
 48. Roubin GS, Robinson KA, King SB 3rd, Gianturco C, Black AJ, Brown JE, et al. Early and late results of intracoronary arterial stenting after coronary angioplasty in dogs. *Circulation.* 1987;76(4):891-7. doi: [10.1161/01.cir.76.4.891](https://doi.org/10.1161/01.cir.76.4.891)
 49. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. *N Engl J Med.* 1994;331(8):489-95. doi: [10.1056/NEJM199408253310801](https://doi.org/10.1056/NEJM199408253310801)
 50. Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I, et al. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med.* 1994;331(8):496-501. doi: [10.1056/NEJM199408253310802](https://doi.org/10.1056/NEJM199408253310802)
 51. Roguin A. Stent: the man and word behind the coronary metal prosthesis. *Circ Cardiovasc Interv.* 2011;4(2):206-9. doi: [10.1161/CIRCINTERVENTIONS.110.960872](https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.110.960872)
 52. Condello F, Spaccarotella C, Sorrentino S, Indolfi C, Stefanini GG, Polimeni A. Stent Thrombosis and Restenosis with Contemporary Drug-Eluting Stents: Predictors and Current Evidence. *J Clin Med.* 2023;12(3):1238. doi: [10.3390/jcm12031238](https://doi.org/10.3390/jcm12031238)
 53. Frederiks P, Castaldi G, McCutcheon K, Bennett J. Platinum chromium everolimus-eluting stents for the treatment of (complex) coronary artery disease; from SYNERGY™ to the MEGATRON™. *Expert Rev Med Devices.* 2024;21(7):601-11. doi: [10.1080/17434440.2024.2353722](https://doi.org/10.1080/17434440.2024.2353722)
 54. Landi A, De Servi S, De Luca L. Aspirin-free strategies after percutaneous coronary intervention: Old habits, consolidated evidence and future perspectives. *Eur J Intern Med.* 2025;133:35-8. doi: [10.1016/j.ejim.2025.01.012](https://doi.org/10.1016/j.ejim.2025.01.012)
 55. Mitsis A, Eftychiou C, Kadoglou NPE, Theodoropoulos KC, Karagiannis E, Nasoufidou A, et al. Innovations in Intracoronary Imaging: Present Clinical Practices and Future Outlooks. *J Clin Med.* 2024;13(14):4086. doi: [10.3390/jcm13144086](https://doi.org/10.3390/jcm13144086)
 56. Bergmann MW. Incremental Steps Toward the Holy Grail of Contemporary PCI: Leave Nothing Behind! *JACC Asia.* 2025;5(12):1587-9. doi: [10.1016/j.jacasi.2025.09.007](https://doi.org/10.1016/j.jacasi.2025.09.007)
 57. Parker W. Evolution of coronary stents: innovations, antithrombotic strategies and future directions. *Heart.* 2025;111(16):753-62. doi: [10.1136/heartjnl-2024-324744](https://doi.org/10.1136/heartjnl-2024-324744)
 58. McGarvey M, Silva K, Keeble TR, Johnson TW, O'Kane P, Ali ZA, et al. Lesion stratification with intracoronary imaging. *EuroIntervention.* 2026;22(2):e74-e89. doi: [10.4244/EIJ-D-25-00266](https://doi.org/10.4244/EIJ-D-25-00266)
 59. Marchetta M, Sasso S, Paragliola V, Maffi V, Chiricolo G, Massaro G, et al. Leaving Nothing Behind: Expanding the Clinical Frontiers of Drug-Coated Balloon Angioplasty in Coronary Artery Disease. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2025;12(5):176. doi: [10.3390/jcdd12050176](https://doi.org/10.3390/jcdd12050176)
 60. Lu K, Ye X, Chen Y, Wang P, Gong M, Xuan B, et al. Research progress of drug eluting balloon in arterial circulatory system. *Front Cardiovasc Med.* 2024;11:1287852. doi: [10.3389/fcvm.2024.1287852](https://doi.org/10.3389/fcvm.2024.1287852)
 61. Camaj A, Leone PP, Colombo A, Vinayak M, Stone GW, Mehran R, et al. Drug-Coated Balloons for the Treatment of Coronary Artery Disease: A Review. *JAMA Cardiol.* 2025;10(2):189-98. doi: [10.1001/jamacardio.2024.4244](https://doi.org/10.1001/jamacardio.2024.4244)
 62. Volodos NL. Historical perspective: The first steps in endovascular aortic repair: how it all began. *J Endovasc Ther.* 2013;20 Suppl 1:I3-I23. doi: [10.1583/1545-1550-20.sp1.1-3](https://doi.org/10.1583/1545-1550-20.sp1.1-3)
 63. Ali Z, Kim L, Gupta K. Endovascular Abdominal Aortic Aneurysm Repair. *Interv Cardiol Clin.* 2025;14(2):173-90. doi: [10.1016/j.iccl.2024.11.005](https://doi.org/10.1016/j.iccl.2024.11.005)

64. Simpson JB, Selmon MR, Robertson GC, Cipriano PR, Hayden WG, Johnson DE, et al. Transluminal atherectomy for occlusive peripheral vascular disease. *Am J Cardiol.* 1988;61(14):96G-101G. doi: [10.1016/s0002-9149\(88\)80040-7](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(88)80040-7)
65. Hansen DD, Auth DC, Hall M, Ritchie JL. Rotational endarterectomy in normal canine coronary arteries: preliminary report. *J Am Coll Cardiol.* 1988;11(5):1073-7. doi: [10.1016/s0735-1097\(98\)90067-5](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(98)90067-5)
66. Wang Q, Ma W, Zhang D, Zhang W, An J, Dou K, et al. Effectiveness and Safety of a Novel Intravascular Lithotripsy System for Severe Coronary Calcification: The CALCI-CRACK Trial. *Can J Cardiol.* 2024;40(9):1657-67. doi: [10.1016/j.cjca.2024.04.012](https://doi.org/10.1016/j.cjca.2024.04.012)
67. Jurado-Román A, Gómez-Menchero A, Rivero-Santana B, Amat-Santos IJ, Jiménez-Valero S, Caballero-Borrego J, et al. Rotational Atherectomy, Lithotripsy, or Laser for Calcified Coronary Stenosis: The ROLLER COASTR-EPIC22 Trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2025;18(5):606-18. doi: [10.1016/j.jcin.2024.11.012](https://doi.org/10.1016/j.jcin.2024.11.012)
68. Ueki Y, Kuwahara K. Periprocedural myocardial infarction in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *J Cardiol.* 2023;81(4):364-72. doi: [10.1016/j.jjcc.2022.11.005](https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2022.11.005)
69. Zivkovic S, Mandic A, Krupnikov K, Obradovic A, Misevic V, Farkic M, et al. Myocardial Revascularization in Patients with Diabetes and Heart Failure-A Narrative Review. *Int J Mol Sci.* 2025;26(7):3398. doi: [10.3390/ijms26073398](https://doi.org/10.3390/ijms26073398)
70. Coerkamp CF, Hoogewerf M, van Putte BP, Appelman Y, Doevendans PA. Revascularization strategies for patients with established chronic coronary syndrome. *Eur J Clin Invest.* 2022;52(8):e13787. doi: [10.1111/eci.13787](https://doi.org/10.1111/eci.13787)
71. Spadaccio C, Nenna A, Rose D, Piccirillo F, Nusca A, Grigioni F, et al. The Role of Angiogenesis and Arteriogenesis in Myocardial Infarction and Coronary Revascularization. *J Cardiovasc Transl Res.* 2022;15(5):1024-48. doi: [10.1007/s12265-022-10241-0](https://doi.org/10.1007/s12265-022-10241-0)
72. Shah R, Nayyar M, Le FK, Labroo A, Nasr A, Rashid A, et al. A meta-analysis of optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention in patients with stable coronary artery disease. *Coron Artery Dis.* 2022;33(2):91-7. doi: [10.1097/MCA.0000000000001041](https://doi.org/10.1097/MCA.0000000000001041)
73. Klein LW, Nathan S, Maehara A, Messenger J, Mintz GS, Ali ZA, et al. SCAI Expert Consensus Statement on Management of In-Stent Restenosis and Stent Thrombosis. *J Soc Cardiovasc Angiogr Interv.* 2023;2(4):100971. doi: [10.1016/j.jscai.2023.100971](https://doi.org/10.1016/j.jscai.2023.100971)

Лікування обструктивної форми гіпертрофічної кардіоміопатії: роль сучасної візуалізації та місце хірургії в епоху інгібіторів міозину

М. О. Трегубова^{1,2,A,B,C,D}, К. В. Руденко^{1,2,E,F}, М. М. Ткаченко^{1,E,F},
П. А. Данченко^{2,B,E}, А. О. Бей^{2,D,E}

¹Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна;

²ДУ «Національний науковий центр серцево-судинної хірургії та спадкової патології імені М. М. Амосова НАМН України», м. Київ, Україна

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

Ключові слова:

гіпертрофічна кардіоміопатія, септальна мієктомія, мультимодальна візуалізація, МРТ серця, КТ серця, інгібітори міозину, мавакамтен.

Запорізький медичний журнал.
2026. Т. 28, № 4(157).
С. 358-364

Мета роботи – оцінити сучасні підходи до передопераційного планування септальної мієктомії у пацієнтів з обструктивною формою гіпертрофічної кардіоміопатії (ГКМП), визначити роль мультимодальної візуалізації (ехокардіографії, магнітно-резонансної томографії, комп'ютерної томографії) та місце хірургічного лікування у період стрімкого розвитку та клінічного впровадження селективних інгібіторів міозину.

Матеріали і методи. Виконано аналітичний огляд актуальних клінічних рекомендацій, результатів основних клінічних досліджень щодо інгібіторів міозину, а також фундаментальних публікацій, щодо принципів радіологічного планування та хірургічної техніки при обструктивній формі ГКМП. Пошук літератури проведено у наукометричних базах PubMed, Scopus і Google Scholar за ключовими словами: hypertrophic cardiomyopathy, septal myectomy, preoperative planning, cardiac CT, cardiac MRI, myosin inhibitors.

Результати. Сучасна мультимодальна візуалізація є незамінним етапом передопераційного оцінювання, що дає змогу хірургу спланувати оптимальний обсяг резекції, сприяє мінімізації тривалості штучного кровообігу та значному зниженню рівня післяопераційних ускладнень. Хоча інгібітори міозину призводять до істотного зниження систолічного градієнта тиску на вихідному тракті лівого шлуночка і покращення клінічного стану, складна морфологічна природа обструкції, що включає залучення папілярних м'язів, підклапанних структур мітрального клапана та передній систолічний рух передньої стулки мітрального клапана, часто обмежує можливість повної корекції лише шляхом медикаментозної терапії.

Висновки. Септальна мієктомія, виконана у високоспеціалізованих експертних центрах, залишається оптимальним методом для пацієнтів із симптоматичною обструктивною ГКМП, рефрактерною до комплексної медикаментозної терапії. Успіх і безпека цього втручання мають пряму кореляцію з точністю й детальністю передопераційного планування, що ґрунтується на даних сучасних кардіовізуалізаційних методів.

Keywords:

hypertrophic cardiomyopathy, septal myectomy, multimodality imaging, cardiac MRI, cardiac CT, myosin inhibitors, mavacamten.

Zaporozhye Medical Journal.
2026;28(4):358-364

Treatment of obstructive hypertrophic cardiomyopathy: the role of modern imaging and the place of surgery in the era of myosin inhibitors

M. O. Tregubova, K. V. Rudenko, M. M. Tkachenko, P. A. Danchenko, A. O. Bei

Aim. To evaluate modern approaches to preoperative planning of septal myectomy in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy (HCM), to define the role of multimodality imaging (echocardiography, magnetic resonance imaging (MRI), computed tomography (CT)) and the place of surgical treatment in the era of rapid development and clinical implementation of selective myosin inhibitors.

Materials and methods. An analytical review of current clinical guidelines, results of major clinical trials on myosin inhibitors, and fundamental publications on the principles of radiological planning and surgical techniques in obstructive HCM was performed. A literature search was conducted in PubMed, Scopus, and Google Scholar databases with the following keywords: hypertrophic cardiomyopathy, septal myectomy, preoperative planning, cardiac CT, cardiac MRI, myosin inhibitors.

Results. Modern multimodality imaging represents an essential stage of preoperative assessment, providing the surgeon with the ability to optimally plan the extent of resection, minimize cardiopulmonary bypass time, and significantly reduce postoperative complications. Although myosin inhibitors demonstrate a marked reduction in left ventricular outflow tract gradients and improvement in clinical status – the complex morphological nature of obstruction, involving papillary muscles, subvalvular structures of the mitral valve, and systolic anterior motion of the anterior leaflet of the mitral valve – often limits the possibility of complete correction by medical therapy alone.

Conclusions. Septal myectomy, when performed in highly specialized expert centers, remains the gold standard for patients with symptomatic obstructive HCM refractory to optimal medical therapy. The success and safety of this intervention are directly correlated with the precision and detail of preoperative planning, based on the modern cardiac imaging arsenal.

Гіпертрофічна кардіоміопатія (ГКМП) – відносно поширене, часто спадкове захворювання серця, яке у загальній популяції виявляють з частотою 1:200 – 1:500. Захворювання характеризується складними фенотиповим і генетичним проявами [1,2,3]. В Україні орієнтовна кількість пацієнтів становить близько 75 000, однак національні дані залишаються обмеженими [4].

ГКМП характеризується гіпертрофією лівого, а в деяких випадках і правого шлуночка, дезорганізацією саркомерів і розвитком міжклітинного фіброзу. У 48–69 % пацієнтів розвивається динамічна обструкція вихідного тракту лівого шлуночка (ВТЛШ), що є незалежним фактором ризику серцевої недостатності, синкопе та раптової серцевої смерті [5].

Лікування обструктивної форми ГКМП еволюціонує від медикаментозної терапії до класичної базальної септальної резекції, і врешті – до розширеної септальної мієктомії та комбінованих реконструкцій мітрального апарату. Сучасний підхід передбачає індивідуалізоване передопераційне планування та навігацію з використанням методів мультимодальної візуалізації [6,7,8].

Нині лікування обструктивної ГКМП вступило в новий етап розвитку. З появою селективних інгібіторів міозину (мавакактен, афікактен) постало питання про те, чи може фармакотерапія замінити хірургічне втручання. Проте складна морфологічна природа обструкції, що включає залучення мітрального клапана та підклапанних структур, часто обмежує можливість повної корекції лише з використанням медикаментозної терапії [9,10,11,12].

Успішність хірургічної корекції значною мірою залежить від детального передопераційного планування. У цьому контексті особливої уваги потребує роль мультимодальної візуалізації у формуванні анатомічної моделі серця: точне визначення обсягу і поширення гіпертрофії, морфофункціональних особливостей мітрального апарату, підклапанного апарату та варіантів відходження і поширення коронарних артерій дасть змогу персоналізувати втручання та мінімізувати ризики [13,14,15,16].

Мета роботи

Оцінити сучасні підходи до передопераційного планування септальної мієктомії у пацієнтів з обструктивною формою ГКМП, визначити роль мультимодальної візуалізації (ехокардіографії, магнітно-резонансної томографії, комп'ютерної томографії) та місце хірургічного лікування у період стрімкого розвитку та клінічного впровадження селективних інгібіторів міозину.

Матеріали і методи дослідження

Для досягнення основної мети дослідження реалізовано такі завдання: проаналізувати актуальні настанови АНА/ACC (2024) та ESC (2023) щодо ведення пацієнтів із ГКМП; оцінити роль передопераційної візуалізації в оптимізації хірургічного підходу; визначити сучасну позицію септальної мієктомії порівняно з алкогольною абляцією та терапією селективними інгібіторами міозину.

Здійснили цільовий пошук літератури у наукометричних базах даних PubMed, Scopus і Google Scholar за

ключовими словами: hypertrophic cardiomyopathy, septal myectomy, preoperative planning, cardiac CT, cardiac MRI, myosin inhibitors.

До аналізу включено сучасні клінічні рекомендації (АНА/ACC 2024, ESC 2023) [1,2]; ключові клінічні випробування селективних інгібіторів міозину: EXPLORER-HCM, VALOR-HCM, REDWOOD-HCM [9,10,11,12]; дані метааналізів і реєстрів щодо віддалених результатів мієктомії [17,18,19]; публікації з передопераційного планування мієктомії за допомогою методів візуалізації [20,21]. З-поміж понад 200 релевантних джерел обрано 42 найбільш цитованих і клінічно значущих.

Особливу увагу приділено матеріалам, де описано методики мультимодальної візуалізації (ехокардіографія (ЕхоКГ), магнітно-резонансна томографія (МРТ), комп'ютерна томографія (КТ)) для передопераційного моделювання.

Результати

Сучасні рекомендації та алгоритми лікування. Відповідно до настанов АНА/ACC (2024) [1] (рис. 1) та ESC (2023) [2], пацієнтам з обструктивною формою ГКМП рекомендований поетапний підхід, що передбачає:

1. Базову медикаментозну терапію: β-блокатори, недигідропіридинові антагоністи кальцію;
2. Інгібітори міозину (мавакактен, афікактен) – для симптомних пацієнтів із градієнтом ВТЛШ ≥ 50 мм рт. ст., які не відповідають на традиційну терапію;
3. Хірургічну мієктомію або алкогольну септальну абляцію (АСА) виконують, якщо симптоми зберігаються або обструкція анатомічно виражена.

Однак у 2024 році в оновлених мультидисциплінарних настановах з ведення гіпертрофічної кардіоміопатії [1], зазначено: в окремих пацієнтів остаточне усунення анатомічного субстрату обструкції можливе лише хірургічним шляхом, а точність планування операції визначає її ефективність.

Роль візуалізації в передопераційному плануванні. Візуалізація дає змогу оцінити морфофункціональні особливості лівого шлуночка, клапанного апарату та підклапанних структур. Сучасний підхід до передопераційного ведення пацієнтів із ГКМП передбачає поєднання ЕхоКГ-, КТ- і МРТ-обстежень, але кожен із методів має і переваги, й обмеження (табл. 1).

ЕхоКГ залишається першим етапом оцінювання в пацієнта, в якого є дані про можливий розвиток ГКМП. Цей метод дає змогу оцінити товщину міжшлуночкової перетинки, локалізацію та поширення гіпертрофії, виявити систолічний передній рух мітрального клапана (systolic anterior motion, SAM), виміряти градієнт у ВТЛШ у спокої та під час навантаження, візуалізувати супутні зміни мітрального апарату. Однак метод обмежений суб'єктивністю та складністю оцінювання апікальних сегментів. Передопераційна череззривна ехокардіографія дає змогу інтраопераційно оцінити ефективність втручання та виявити негайні потенційні післяопераційні ускладнення, як-от дефект міжшлуночкової перетинки [22].

МРТ є високоефективним методом морфофункціонального аналізу серця, що має такі основні можливості:

- Late Gadolinium Enhancement (LGE) і прогностична цінність – дає змогу виявляти ділянки фіброзу,

1

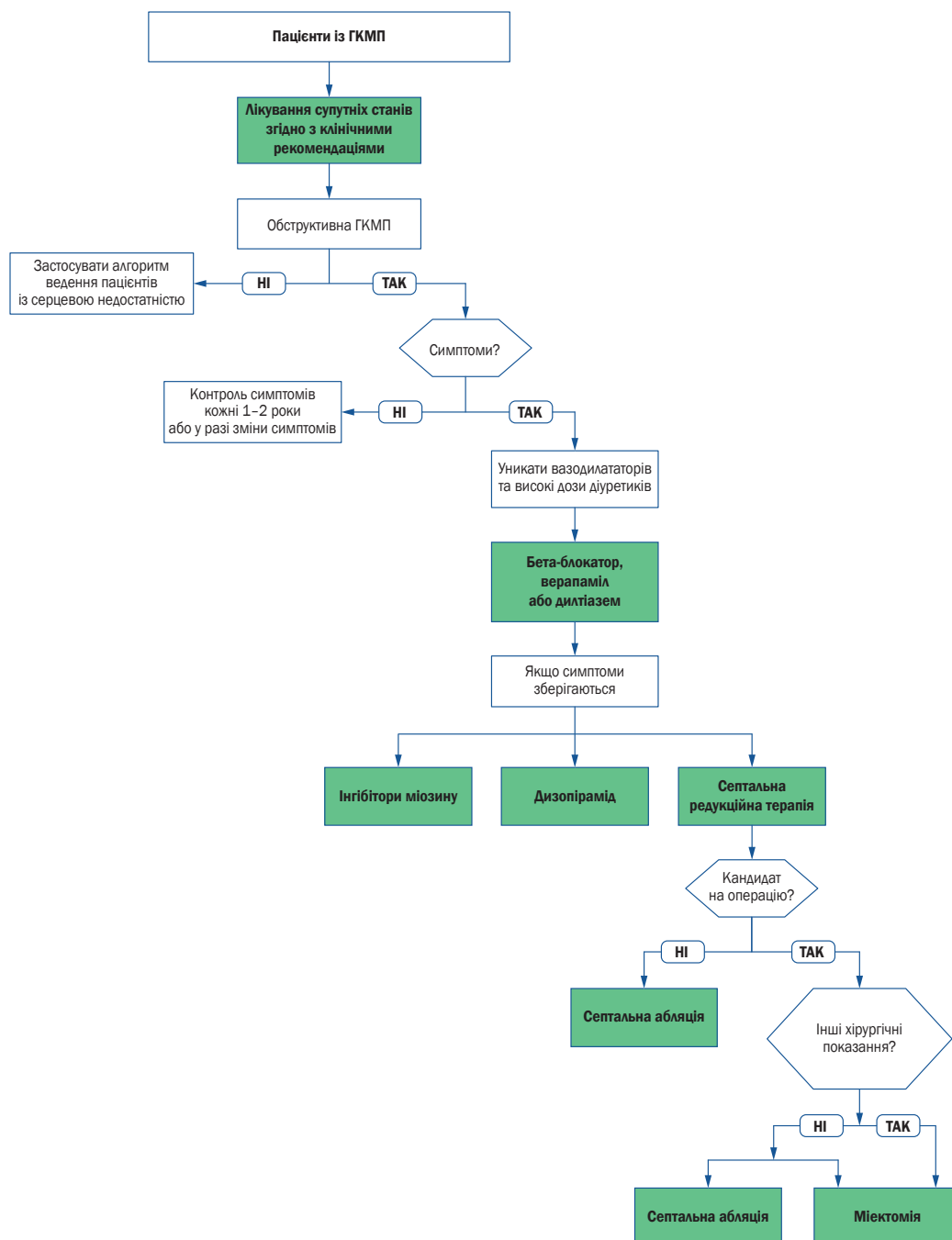


Рис. 1. Алгоритм ведення пацієнтів із ГКМП (перекладено та адаптовано з [1]).

що асоціюються з аритміями і є одним із компонентів під час оцінки ризику раптової серцевої смерті (РРСС); наявність LGE >15 % від маси лівого шлуночка, а також апікальної аневризми (як ускладнення середньошлуночкової форми ГКМП) асоціюється з підвищеним РРСС;

- морфофункціональний аналіз і розподіл гіпертрофії по лівому, а в окремих випадках і по правому шлуночку: МРТ дає змогу з високою точністю оцінити функції обох шлуночків, кількісно та якісно визначити наявність обструкції у ВТЛШ, SAM;

- T1- та T2-мапінг: кількісне оцінювання тканинних змін, виявлення набряку та інтерстиціального фіброзу, диференціація з фенотиповими масками ГКМП;

- ECV: непрямої показник ремоделювання міокарда, підвищення його значення свідчить про міжклітинний фіброз або інфільтрацію.

МРТ-дослідження дає змогу візуалізувати анатомію мітрального клапана та підклапанного апарату як критично важливих елементів для точного визначення зони резекції [16,19,23]. Це високочутливий і високоспе-

Таблиця 1. Порівняльна характеристика методів візуалізації при гіпертрофічній кардіоміопатії

Метод	Основні можливості	Обмеження	Типові клінічні показання
ЕхоКГ	Визначення градієнта ВТЛШ, наявності SAM, мітральної регургітації; оцінювання градієнта тиску у ВТЛШ, діастолічної функції; основний метод для первинного скринінгу	Обмежена просторовою роздільною здатністю, оператор-залежна; складність визначення апікальних варіантів і поширення гіпертрофії на правий шлуночок	Початкове оцінювання, динамічний моніторинг під час та після терапії або втручання
КТ серця	Точна анатомія перетинки, мітрального та підклапанного апаратів; візуалізація середньошлуночкової та апікальної форми ГКМП, оцінювання поширення гіпертрофії на правий шлуночок, 3D-моделювання для планування мієктомії; визначення точної сегментарної товщини лівого шлуночка, коронарної анатомії, функції та маси міокарда	Радіаційне навантаження, потреба у використанні йодовмісного контрасту; не визначає тканинні властивості*	Передопераційне моделювання, складна анатомія та топографія гіпертрофії, необхідність одночасного оцінювання коронарної анатомії / прохідності коронарних артерій, наявність протипоказань до МРТ
МРТ серця (LGE, T1/T2 mapping)	Оцінювання фіброзу, тканинних характеристик, диференціація апікальної або середньошлуночкової гіпертрофії; визначення точної сегментарної товщини лівого шлуночка, градієнта тиску у ВТЛШ, функції та маси міокарда; індивідуальне моделювання серця і попереднє планування перебігу операції	Наявність протипоказань (МР-несумісних пристроїв, металевих уламків, клаустрофобія), тривалість дослідження	Передопераційне моделювання, складна анатомія та топографія гіпертрофії, детальна морфофункціональна характеристика; стратифікація ризику; диференційна діагностика з вторинною гіпертрофією

*: на сучасних детекторних системах, зокрема фотон-каунтинг КТ, а також на новітніх сканерах зі спектральним аналізом можливе непряме дослідження тканинних характеристик міокарда з визначенням фіброзу й оцінюванням його ступеня; метод перебуває на етапі клінічної валідації.

цифічний метод, з використанням якого можна точно діагностувати та диференціювати різні морфологічні фенотипи ГКМП. Визначення морфологічного фенотипу гіпертрофічної кардіоміопатії є ключовим етапом при визначенні оптимальної стратегії лікування, зокрема під час планування септальної мієктомії [24].

МРТ відіграє визначальну роль для виявлення й оцінювання факторів РРСС у пацієнтів із ГКМП: дає змогу ідентифікувати осіб із підвищеним РРСС, які можуть отримати користь від превентивних втручань, зокрема імплантації кардіовертера-дефібрилятора [25].

Сучасна мультиспіральна КТ з високою просторовою роздільною здатністю є одним з основних методів анатомічного планування мієктомії. Як основні переваги методу визначають:

- оцінку трансаортального доступу – завдяки мультипланарним реконструкціям із виглядом з боку аортального клапана можна відтворити інтраопераційну перспективу трансаортального доступу; це дає змогу оцінити особливості доступу та анатомію в зоні втручання;

- вимірювання відстані від фіброзного кільця до максимально потовщеної ділянки перетинки, завдяки чому можна чітко визначити оптимальний обсяг резекції;

- визначення безпечної глибини резекції;
- оцінювання варіантів відходження і поширення коронарних артерій (наявність інтраміокардіальних містків, що досить часто асоціюються з ГКМП, а також наявності септальних гілок передньої міжшлуночкової гілки лівої коронарної артерії, які знаходяться у зоні передбачуваної резекції), анатомії та функції мітрального клапана та підклапанного апарату;

- можливість створення 3D пацієнт-специфічних тривимірних моделей серця, що дають змогу детально вивчити анатомію ВТЛШ, мітрального клапана, просторове розташування та інсерцію папілярних м'язів, аберантних хорд.

ГКМП визначають як генетично зумовлене захворювання серця з вираженою фенотиповою варіабельністю. Завдяки високій просторовій роздільній здатності мультиспіральна КТ є точним діагностичним методом, що дає змогу комплексно оцінити морфофункціональний стан лівого шлуночка, мітрального клапана та підклапанного апарату, а також проаналізувати

анатомію та ступінь звуження коронарних артерій у пацієнтів із ГКМП [13].

Септальна редукційна терапія. Септальна мієктомія (операція Морроу) впроваджена Andrew Glenn Morrow для лікування обструктивної форми ГКМП на початку 1960-х років у Меріленді (США). Класична методика операції Морроу передбачала резекцію базальної частини міжшлуночкової перетинки, аби зменшити градієнт у ВТЛШ і полегшити пов'язані з цим симптоми. Ця операція викликала справжній резонанс і вже за кілька років була впроваджена у провідних американських, зокрема Mayo Clinic, та міжнародних клініках [6].

З розвитком візуалізації, методів діагностики та покращенням розуміння складної природи цієї нозології, оригінальна операція Морроу зазнала певних модифікацій. Порівняно з класичною, модифікована техніка Морроу показала вищу ефективність у пацієнтів з обструктивною формою ГКМП завдяки розширенню протяжності резекції та можливості одночасної корекції супутніх аномалій мітрального клапана та підклапанного апарату. Розширена мієктомія дає змогу ефективніше усунути SAM-феномен, сприяє значному зниженню градієнта у ВТЛШ та регресії мітральної регургітації. У модифікованій техніці Морроу особливу увагу приділяють аномаліям мітрального клапана та підклапанного апарату, адже саме вони можуть бути причиною резидуальної обструкції після класичної мієктомії. Модифікована техніка втручання асоційована з низьким рівнем ускладнень (повна атріовентрикулярна блокада та дефект міжшлуночкової перетинки), сприяє зменшенню ризику резидуальної обструкції й повторних втручань [26].

Алкогольна септальна абляція є варіантом септальної редукційної терапії в пацієнтів похилого віку та осіб із високим хірургічним ризиком. Проте порівняно з мієктомією, вона має вищу частоту таких ускладнень, як утворення післяпроцедурного рубця, що є субстратом для виникнення повної атріовентрикулярної блокади, а також розвитку повторної обструкції протягом 5 років.

КТ і МРТ серця дають змогу оцінити морфофункціональний стан лівого шлуночка та визначити зменшення товщини міжшлуночкової перетинки за наявності фіброзу, що зумовлений АСА [27].

Дані найбільшого мультицентрового аналізу пацієнтів з обструктивною ГМКП ($n = 3859$), пролікованих у високоспеціалізованих центрах, показали, що септальна мієктомія показала кращі віддалені результати виживаності, ніж АСА. Хоча пацієнти, яким виконували АСА, були старшими та мали більше супутніх захворювань. Скоригований аналіз показав, що АСА асоційована з вищою загальною смертністю порівняно з мієктомією [28,29].

Незалежними предикторами несприятливих серцево-судинних подій після модифікованої операції Морроу є старший вік, нижча розрахункова швидкість клубочкової фільтрації, підвищений тиск у легеневій артерії, більша товщина міжшлуночкової перетинки, наявність відстроченого контрастного підсилення за даними МРТ і післяопераційний лейкоцитоз [30]. При цьому септальна мієктомія забезпечує ефективне зниження градієнта тиску на ВТЛШ та усунення мітральної регургітації у переважної більшості пацієнтів. Внутрішньолікарняна летальність становить менше ніж 1 % випадків. Для цього втручання характерна низька частота тяжких ускладнень, безпосередньо асоційованих із виконанням мієктомії [4].

Отже, септальна мієктомія є пріоритетним методом септальної редукації при обструктивній формі ГМКП, якщо виконана в експертному центрі, характеризується нижчими показниками післяопераційних ускладнень і значно кращою десятирічною виживаністю [31,32].

Фармакологічна терапія: інгібітори міозину. Мавакамтен – перший препарат, що модифікує скоротливість міокарда, селективно пригнічуючи активність кардіального міозину [33]. У дослідженні EXPLORER-HCM показано: лікування цим препаратом сприяло клінічно значущому та стійкому покращенню градієнтів у ВТЛШ, рівнів NT-proBNP і функціонального класу NYHA [9,34]. За результатами дослідження VALOR-HCM, мавакамтен дав змогу уникнути септальної терапії у понад 80 % пацієнтів, яким вона була запланована [10,35].

Афікамтен, новіший представник селективних інгібіторів міозину, має коротший період напіввиведення і більш контрольовану фармакокінетику [36].

Обговорення

Згідно з оновленими американськими та європейськими рекомендаціями, стратегія ведення пацієнтів з обструктивною формою ГМКП базується на першочерговій необхідності використання медикаментозної терапії для корекції симптомів. У разі збереження симптомів при максимально допустимих дозах медикаментозної терапії слід оцінити доцільність одного з варіантів септальної редукаційної терапії [1,2].

Селективні інгібітори міозину – новий етап у веденні пацієнтів з обструктивною формою ГМКП, адже мали високу клінічну ефективність: зниження градієнта у ВТЛШ, покращення толерантності до навантаження та якості життя. Препарати цієї групи, як-от мавакамтен та афікамтен, дали змогу істотно знизити частоту хірургічних втручань. Втім, згідно з результатами досліджень EXPLORER-HCM та VALOR-HCM, навіть коли досягнуто вираженого гемодинамічного покращення у значній частині пацієнтів, в окремих випадках зберігаються такі

структурні детермінанти обструкції, як SAM, елонгація передньої стулки мітрального клапана, аномальні хорди тощо [9,10]. У таких випадках усунення обструкції можливе лише хірургічним шляхом [1].

Отже, у пацієнтів із вираженою гіпертрофією перетинки, що асоційована з аномаліями мітрального клапана та підклапанного апарату, модифікована операція Морроу залишається єдиним методом, що сприяє усуненню субстрату динамічної обструкції. Показник виживаності понад 90 % через 10 років і мінімальна післяпроцедурна смертність (<1 %) у разі виконання корекції у високоспеціалізованих центрах підтверджують, що оптимальні результати досяжні тоді, коли операцію виконує досвідчена мультидисциплінарна команда. Разом із тим, дані щодо збільшення частоти повної АВ-блокади, повторних інтервенцій і менш сприятливих віддалених результатів після алкогольної септальної абляції підтверджують необхідність уважного відбору пацієнтів та збереження принципу щодо першочерговості хірургічної корекції у молодих пацієнтів та в анатомічно складних випадках [17,18,19,28].

Передопераційне планування розширеної септальної мієктомії при обструктивній формі ГМКП нині є не просто одним із діагностичних етапів, але й ключовою складовою вибору терапевтичної стратегії. З появою селективних інгібіторів міозину роль візуалізації лише посилилась, адже саме вона дає змогу визначити, чи є обструкція у ВТЛШ потенційно оборотною медикаментозно, чи потребує септальної редукаційної терапії [15,37].

Комбінація таких сучасних методів діагностики, як ЕхоКГ, КТ і МРТ дає змогу сформувати комплексне уявлення про морфофункціональні особливості кожного випадку. У провідних світових референтних центрах використовують стандартизовані проколи передопераційного МРТ- і КТ-сканування, а результати обговорюють на мультидисциплінарному консиліумі – так звана Heart Team [3,16,20,38].

Передопераційне обстеження передбачає визначення анатомічного типу гіпертрофії та її протяжності, вимірювання товщини гіпертрофованих сегментів під час діастолі; встановлення відстані від аортального кільця до ділянки максимальної гіпертрофії; визначення анатомо-морфологічних особливостей мітрального клапана та підклапанних структур; стратифікацію ризику аритмій й оцінювання необхідності імплантації кардіовертера-дефібрилятора.

Цифрова трансформація кардіовізуалізації відкриває новий етап у передопераційній підготовці. Автоматизоване 3D-сегментування, машинне навчання для реконструкції та оцінювання морфології вихідного тракту лівого шлуночка, а також моделі прогнозування залишкової обструкції – перспективні інструменти передопераційного планування [39]. КТ-сканери з об'ємним зчитуванням фотонів дають змогу покращити контрастність м'яких тканин, наближаючись до можливостей МРТ в оцінюванні міжклітинного фіброзу як критичного параметра для стратифікації ризику та визначення тактики лікування [40].

Гетерогенність проявів гіпертрофічної кардіоміопатії, як і динамічна еволюція гемодинамічних параметрів і клінічних ускладнень, зумовлює необхідність збалансованого мультидисциплінарного підходу з залучен-

ням лікарів первинної ланки, фахівців із кардіальної візуалізації та функціональної діагностики, кардіологів, генетиків і кардіохірургів [41].

Не менш важливим компонентом сучасного підходу є генетична стратифікація. У носіїв мутацій МУН7 і МУВРС3 визначено більш виражений фенотип, раніший початок і більшу ймовірність розвитку фіброзу та аритмій. Дані щодо фенотип-генотип асоціацій підтверджують необхідність включення генетичного тестування в алгоритм передопераційного оцінювання: виявлення високоризикових мутацій може сприяти ранньому спрямуванню пацієнта до експертних центрів з лікування ГКМП та визначення доцільності первинної профілактики раптової смерті [4].

Для визначення етіології та уточнення диференційного діагнозу гіпертрофічної кардіоміопатії необхідне впровадження генетичного аналізу, спрямованого на ідентифікацію патогенних варіантів генів. Таке дослідження є критично важливим компонентом діагностичного, прогностичного та терапевтичного процесів [42].

Висновки

1. Сучасний підхід до лікування обструктивної ГКМП змістив фокус від універсальної хірургічної тактики до персоналізованої стратегії, обґрунтованої візуалізацією та фізіологією. Фармакологічна терапія розширює можливості ведення, проте не усуває потреби у хірургічному лікуванні в окремих категоріях хворих, а навпаки – допомагає ретельніше обирати пацієнтів. Хоча інгібітори міозину відкрили нову еру медикаментозного лікування та знизили загальну потребу в септальній редукційній терапії, хірургічна мієктомія, виконана в експертному центрі, залишається оптимальною технікою для рефрактерних до медикаментозного лікування форм обструктивної ГКМП.

2. Передопераційне планування септальної мієктомії при обструктивній ГКМП за допомогою сучасних методів візуалізації є ключовим етапом, що безпосередньо впливає на успішність і безпеку втручання. Мультимодальна візуалізація (ЕхоКГ, КТ, МРТ) сприяє точному оцінюванню анатомії, індивідуалізації підходу, скороченню тривалості операції та зниженню частоти ускладнень.

3. Поєднання фармакотерапії, септальної редукційної терапії, генетики, можливостей штучного інтелекту та нових діагностичних методів формує основу для персоналізованої кардіології, де кожне рішення буде точним, доказовим і адаптованим до конкретного пацієнта.

Фінансування

Дослідження здійснено без фінансової підтримки.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 13.04.2026

Після доопрацювання / Revised: 02.06.2026

Схвалено до друку / Accepted: 12.06.2026

Відомості про авторів:

Трегубова М. О., аспірант каф. радіології та радіаційної медицини, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця; лікар-рентгенолог, зав. відділення променевої діагностики, ДУ «Національний науковий центр серцево-судинної хірургії та спадкової патології імені М. М. Амосова НАМН України», м. Київ. ORCID ID: 0000-0002-9758-0018

Руденко К. В., д-р мед. наук, професор, лікар-кардіохірург, заступник генерального директора з науково-координаційної роботи, ДУ «Національний науковий центр серцево-судинної хірургії та спадкової патології імені М. М. Амосова НАМН України», м. Київ; член-кореспондент НАМН України. ORCID ID: 0000-0002-1508-9293

Ткаченко М. М., д-р мед. наук, професор, зав. каф. радіології та радіаційної медицини, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна. ORCID ID: 0000-0003-4210-1566

Данченко П. А., лікар-кардіохірург відділення хірургічного лікування патології міокарда, трансплантації та механічної підтримки серця і легень, ДУ «Національний науковий центр серцево-судинної хірургії та спадкової патології імені М. М. Амосова НАМН України», м. Київ. ORCID ID: 0000-0002-2111-7510

Бей А. О., лікар-інтерн хірург відділення хірургічного лікування патології міокарда, трансплантації та механічної підтримки серця і легень, ДУ «Національний науковий центр серцево-судинної хірургії та спадкової патології імені М. М. Амосова НАМН України», м. Київ. ORCID ID: 0009-0003-5610-0123

Information about the authors:

Tregubova M. O., Postgraduate student, Department of Radiology and Radiation Medicine, Bogomolets National Medical University; Radiologist, Head of the Department of Radiation Diagnostics, State Institution "National Scientific Center of Cardiovascular Surgery and Hereditary Pathology named after M. M. Amosov of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

Rudenko K. V., MD, PhD, DSc, Professor, Cardiac Surgeon, Deputy General Director for Scientific and Coordination Work, State Institution "National Scientific Center of Cardiovascular Surgery and Hereditary Pathology named after M. M. Amosov of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv; Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine.

Tkachenko M. M., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Radiology and Radiation Medicine, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Danchenko P. A., Cardiac Surgeon, Department of Surgical Treatment of Myocardial Pathology, Transplantation and Mechanical Support of the Heart and Lungs, State Institution "National Scientific Center of Cardiovascular Surgery and Hereditary Pathology named after M. M. Amosov of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

Bei A. O., Intern Surgeon, Department of Surgical Treatment of Myocardial Pathology, Transplantation and Mechanical Support of the Heart and Lungs, State Institution "National Scientific Center of Cardiovascular Surgery and Hereditary Pathology named after M. M. Amosov of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.



Анна Бей (Anna Bei)
bejanna128@gmail.com

References

- Ommen SR, Ho CY, Asif IM, Balaji S, Burke MA, Day SM, et al. 2024 AHA/ACC/AMSSM/HRSP/PACES/SCMR Guideline for the Management of Hypertrophic Cardiomyopathy: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2024;149(23):e1239-e1311. doi: 10.1161/CIR.0000000000001250
- Arbello E, Protonotarios A, Gimeno JR, Arbustini E, Barriales-Villa R, Basso C, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. *Eur Heart J*. 2023;44(37):3503-626. doi: 10.1093/eurheartj/ehad194
- Maron BJ, Desai MY, Nishimura RA, Spirito P, Rakowski H, Towbin JA, et al. Diagnosis and Evaluation of Hypertrophic Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(4):372-89. doi: 10.1016/j.jacc.2021.12.002

4. Danchenko P, Rudenko K, Rzhanyi M, Hrubak L, Ishchenko M, Kozhanov M. Contemporary surgical treatment of hypertrophic obstructive cardiomyopathy: insights from the Ukrainian National Referral Center. *Indian J Thorac Cardiovasc Surg.* 2026;42(2):282-90. doi: [10.1007/s12055-025-02125-0](#)
5. Schultze M, Zema C, Carroll R, Hurst M, Borchert J, Zhong Y, et al. Population estimates of obstructive and non-obstructive hypertrophic cardiomyopathy in the UK and Germany. *Eur Heart J.* 2022;43(Suppl_2):ehac544.1747. doi: [10.1093/eurheartj/ehac544.1747](#)
6. Maron BJ, Roberts WC. The Father of Septal Myectomy for Obstructive HCM, Who Also Had HCM: The Unbelievable Story. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(24):2900-3. doi: [10.1016/j.jacc.2016.05.002](#)
7. Maron MS, Rosing DR, Braunwald E, Rastegar H, Koethe B, Roberts WC, et al. Sixty-Year Evolution of Surgical Myectomy for Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy with Insights From the Historic NIH Surgical Experience to Present. *Am J Cardiol.* 2022;172:107-8. doi: [10.1016/j.amjcard.2022.02.035](#)
8. Stefano P, Argirò A, Bacchi B, Iannone L, Bertini A, Zampieri M, et al. Does a standard myectomy exist for obstructive hypertrophic cardiomyopathy? From the Morrow variations to precision surgery. *Int J Cardiol.* 2023;371:278-86. doi: [10.1016/j.ijcard.2022.09.036](#)
9. Olivetto I, Oreziak A, Barriales-Villa R, Abraham TP, Masri A, Garcia-Pavia P, et al. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2020;396(10253):759-69. doi: [10.1016/S0140-6736\(20\)31792-X](#)
10. Desai MY, Wolski K, Owens A, Geske JB, Saberi S, Wang A, et al. Mavacamten in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy Referred for Septal Reduction: Week 128 Results From VALOR-HCM. *Circulation.* 2025;151(19):1378-90. doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.124.072445](#)
11. Masri A, Sherrid MV, Abraham TP, Choudhury L, Garcia-Pavia P, Kramer CM, et al. Efficacy and Safety of Aficamten in Symptomatic Nonobstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: Results From the REDWOOD-HCM Trial, Cohort 4. *J Card Fail.* 2024;30(11):1439-48. doi: [10.1016/j.cardfail.2024.02.020](#)
12. Maron BJ, Maron MS, Sherrid MV, Rowin EJ. Future Role of New Negative Inotropic Agents in the Era of Established Surgical Myectomy for Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc.* 2022;11(9):e024566. doi: [10.1161/JAHA.121.024566](#)
13. Tregubova MO, Rudenko KB, Lazoryshynets VV, Fedkiv SV, Trembovetskaya OM, Danchenko PA, et al. [The place of cardiac computed tomography in preoperative planning of extended septal myectomy in patients with obstructive form of hypertrophic cardiomyopathy]. *Problems of Radiation Medicine and Radiobiology.* 2020;25:592-606. Ukrainian. doi: [10.33145/2304-8336-2020-25-592-606](#)
14. Shimahara Y, Honda S, Fujiyoshi T, Kamiya K, Nakano Y, Komatsu I, et al. Preoperative planning for transaortic septal myectomy using cardiac computed tomography in patients with subaortic septal hypertrophy associated with aortic stenosis: case series. *Eur Heart J Case Rep.* 2023;7(8):ytad276. doi: [10.1093/ehjcr/ytad276](#)
15. Takayama H, Yu SN, Sorabella R, Leb J, Pulveritz TC, Cooper C, et al. Virtual septal myectomy for preoperative planning in hypertrophic cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2019;158(2):455-63. doi: [10.1016/j.jtcvs.2018.10.138](#)
16. Spirito P, Binaco I, Poggio D, Zyrianov A, Grillo M, Pezzoli L, et al. Role of Preoperative Cardiovascular Magnetic Resonance in Planning Ventricular Septal Myectomy in Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2019;123(9):1517-26. doi: [10.1016/j.amjcard.2019.01.041](#)
17. Maron MS, Rastegar H, Dolan N, Carpino P, Koethe B, Maron BJ, et al. Outcomes Over Follow-up ≥10 Years After Surgical Myectomy for Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2022;163:91-7. doi: [10.1016/j.amjcard.2021.09.040](#)
18. Ommen SR, Maron BJ, Olivetto I, Maron MS, Cecchi F, Betocchi S, et al. Long-term effects of surgical septal myectomy on survival in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(3):470-6. doi: [10.1016/j.jacc.2005.02.090](#)
19. Kim K, Lee SA, Kim HR, Yoo JS, Kim JB, Choo SJ, et al. Long-term outcomes and risk factors for mortality of patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy undergoing septal myectomy. *J Thorac Dis.* 2022;14(12):4624-32. doi: [10.21037/jtd-22-1045](#)
20. Koo HJ, Lee SA, Jung SH, Kang JW, Yang DH. Tailored Planning of Surgical Myectomy in Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *Radiographics.* 2024;44(1):e230050. doi: [10.1148/rg.230050](#)
21. Abraham MR, Abraham TP. Role of Imaging in the Diagnosis, Evaluation, and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2024;212S:S14-S32. doi: [10.1016/j.amjcard.2023.10.081](#)
22. Moreno Garjón J, Ibáñez C, Perdomo JM, Abel MD, Meineri M. Preintervention imaging and intraoperative management care of the hypertrophic obstructive cardiomyopathy patient. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2022;30(1):35-42. doi: [10.1177/02184923211047126](#)
23. Maron BJ, Desai MY, Nishimura RA, Spirito P, Rakowski H, Towbin JA, et al. Management of Hypertrophic Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79(4):390-414. doi: [10.1016/j.jacc.2021.11.021](#)
24. Romaniuk O, Ishchenko M, Lutsiv S, Rudenko K, Tregubova M. Role of CMR in diagnosis and differentiation of various morphological phenotypes of HCM. *European Congress of Radiology; 2025. Poster No. C-17168.* doi: [10.26044/ecr2025/C-17168](#)
25. Ishchenko MS, Rudenko KV, Lazoryshynets VV, Vitkovskiy YI, Tregubova MO, Danchenko PA. [The role of cardiac MRI in risk stratification for sudden cardiac death in patients with hypertrophic cardiomyopathy]. *Zaporozhye Medical Journal.* 2024;26(3):171-7. Ukrainian. doi: [10.14739/2310-1210.2024.3.301523](#)
26. Song B, Dong R. Comparison of Modified With Classic Morrow Septal Myectomy in Treating Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(2):e2326. doi: [10.1097/MD.0000000000002326](#)
27. Tregubova M, Rudenko K, Tkachenko M, Danchenko P. Left ventricular remodeling evaluation by cardiac CT and MRI after alcohol septal ablation in HCM patients. *ECR 2023. Poster No. C-15417.* doi: [10.26044/ecr2023/C-15417](#)
28. Cui H, Schaff HV, Wang S, Lahr BD, Rowin EJ, Rastegar H, et al. Survival Following Alcohol Septal Ablation or Septal Myectomy for Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79(17):1647-55. doi: [10.1016/j.jacc.2022.02.032](#)
29. Karaarslan M, Beyazal OF, Yanartaş M. Comparison of Early and Mid-Term Outcomes After Classic and Modified Morrow Septal Myectomy in Patients with Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy. *Braz J Cardiovasc Surg.* 2024;39(1):e20230205. doi: [10.21470/1678-9741-2023-0205](#)
30. Zeng X, Wu H, Wang R, Huang P, Xu X, Zeng Y, et al. Major adverse cardiovascular events after modified morrow surgery in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: A 12-year cohort study. *Int J Cardiol.* 2025;421:132864. doi: [10.1016/j.ijcard.2024.132864](#)
31. Maron BJ, Nishimura RA. Surgical septal myectomy versus alcohol septal ablation: assessing the status of the controversy in 2014. *Circulation.* 2014;130(18):1617-24. doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011580](#)
32. Yokoyama Y, Shimoda T, Shimada YJ, Shimamura J, Akita K, Yasuda R, et al. Alcohol septal ablation versus surgical septal myectomy of obstructive hypertrophic cardiomyopathy: systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2023;63(3):ezad043. doi: [10.1093/ejcts/ezad043](#)
33. Masri A, Olivetto I. Cardiac Myosin Inhibitors as a Novel Treatment Option for Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: Addressing the Core of the Matter. *J Am Heart Assoc.* 2022;11(9):e024656. doi: [10.1161/JAHA.121.024656](#)
34. Rader F, Oreziak A, Choudhury L, Saberi S, Fermin D, Wheeler MT, Abraham TP, et al. Mavacamten Treatment for Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: Interim Results From the MAVA-LTE Study, EXPLORER-LTE Cohort. *JACC Heart Fail.* 2024;12(1):164-77. doi: [10.1016/j.jchf.2023.09.028](#)
35. Desai MY, Okushi Y, Wolski K, Geske JB, Owens AT, Wang Q, et al. Long-Term Favorable Cardiac Remodeling in Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy Patients Treated With Mavacamten for Up to 128 Weeks: Insights From the VALOR-HCM Trial. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2025;18(12):1300-11. doi: [10.1016/j.jcmg.2025.07.019](#)
36. Saberi S, Abraham TP, Choudhury L, Barriales-Villa R, Elliott PM, Nassif ME, et al. Aficamten Treatment for Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: 48-Week Results From FOREST-HCM. *JACC Heart Fail.* 2025;13(8):102496. doi: [10.1016/j.jchf.2025.03.040](#)
37. Dentamaro I, Dicorato MM, Falagario A, Cicco S, Dentamaro S, Correale M, et al. The Evolving Role of Cardiac Imaging in Hypertrophic Cardiomyopathy: Diagnosis, Prognosis, and Clinical Practice. *Biomedicines.* 2025;13(9):2138. doi: [10.3390/biomedicines13092138](#)
38. Pelliccia F, Alfieri O, Calabrò P, Cecchi F, Ferrazzi P, Gragnano F, et al. Multidisciplinary evaluation and management of obstructive hypertrophic cardiomyopathy in 2020: Towards the HCM Heart Team. *Int J Cardiol.* 2020;304:86-92. doi: [10.1016/j.ijcard.2020.01.021](#)
39. Marey A, Saad AM, Killeen BD, Gomez C, Tregubova M, Unberath M, et al. Generative Artificial Intelligence: Enhancing Patient Education in Cardiovascular Imaging. *BJR Open.* 2024;6(1):tzae018. doi: [10.1093/bjro/tzae018](#)
40. Gkizas C, Longere B, Bechrouri S, Ridon H, Musso AR, Haidar M, et al. Photon-counting CT myocardial extracellular volume: A non-invasive biomarker for fibrosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Diagn Interv Imaging.* 2026;107(1):17-24. doi: [10.1016/j.diii.2025.09.001](#)
41. Rudenko KV, Danchenko PA, Rzhanyi MI, Chyzhevska OO, Bei AO, Kovalyova OM. Multidisciplinary management of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Ukrainian Journal of Cardiology.* 2026;33(1):75-85. doi: [10.31928/2664-4479-2026.1.7585](#)
42. García Hernández S, de la Higuera Romero L, Fernández A, Luisa Peña Peña M, Mora-Ayestaran N, Basurte-Elorz MT, et al. Redefining the Genetic Architecture of Hypertrophic Cardiomyopathy: Role of Intermediate-Effect Variants. *Circulation.* 2025;152(15):1060-75. doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.125.074529](#)

The significance of endothelial dysfunction biomarker assessment in the management of patients with hypertension

Ye. V. Sid^{1,A,C,F}, T. P. Sitalenko^{2,D,E}, O. V. Soloviov^{1,B}

¹Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine;

²Municipal Non-Profit Enterprise "Clinic "Family Doctor" of the Shyrokye Village Council, 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 analyze the significance of endothelial dysfunction biomarker assessment in the management of patients with arterial hypertension.

Materials and methods. A systematic review of scientific literature on the stated topic was conducted using the scientometric databases PubMed, Scopus, and Web of Science for the period 2020–2025. To identify sources addressing the significance of biomarkers of endothelial dysfunction in the management of patients with arterial hypertension, various combinations of the following keywords were used: "hypertension", "endothelial dysfunction", "biomarker", "hypertensive crisis", "hypertensive urgency", "hypertensive emergency", and "cardiovascular diseases". The most relevant were selected on the basis of publication date, journal reputation, and citation count. Foundational works published prior to 2020 were selectively included where no equivalent contemporary evidence was available, in order to provide essential mechanistic and historical context for the discussed pathophysiological processes. After reviewing abstracts and full texts, 51 articles were selected for in-depth analysis.

Results. Modern research has moved beyond the traditional perception of the endothelium as a simple barrier. Current understanding recognizes the endothelium as an active regulator of vascular tone, inflammation, and hemostasis, with endothelial dysfunction (ED) serving as an early and pivotal factor in the development and progression of arterial hypertension and its complications. ED develops long before clinical symptoms appear and is maintained by a vicious cycle of interaction with elevated blood pressure. Biomarkers of ED, such as nitric oxide, endothelin-1, asymmetric dimethylarginine, von Willebrand factor, soluble adhesion molecules, endothelial microparticles, and circulating endothelial cells, reflect the degree of endothelial injury and activation. They may assist in predicting complications of hypertensive crisis and in monitoring treatment efficacy. The main limitations include the lack of standardized measurement methods, low specificity of certain markers, rapid metabolism, high cost, and limited availability. Despite these challenges, early identification of ED biomarkers has the potential to improve risk stratification, detect subclinical target organ damage, and enable timely intervention in hypertensive crisis.

Conclusions. Endothelial dysfunction is a key mechanism in the progression of hypertensive crisis and target organ damage. Its biomarkers help assess the risk of cardiovascular events and monitor treatment effectiveness; however, their widespread use is limited by low specificity and rapid metabolism, necessitating further research.

Keywords:

hypertension, endothelial dysfunction, biomarker, hypertensive crisis, hypertensive urgency, hypertensive emergency, cardiovascular diseases.

Zaporozhye
Medical Journal.
2026;28(4):365-370

Значення оцінювання біомаркерів ендотеліальної дисфункції у веденні пацієнтів з артеріальною гіпертензією

Є. В. Сідь, Т. П. Сіталенко, О. В. Соловійов

Мета роботи – проаналізувати значення оцінювання біомаркерів ендотеліальної дисфункції у веденні пацієнтів з артеріальною гіпертензією.

Матеріали і методи. За допомогою пошуку в наукометричних базах PubMed, Scopus і Web of Science проведено ретроспективний аналіз наукових публікацій з обраної тематики за 2020–2025 рр. Для виявлення джерел, що висвітлюють значення біомаркерів ендотеліальної дисфункції у веденні пацієнтів з артеріальною гіпертензією, використовували різні комбінації ключових слів: «hypertension», «endothelial dysfunction», «biomarker», «hypertensive crisis», «hypertensive urgency», «hypertensive emergency», «cardiovascular diseases». До аналізу включено найбільш релевантні публікації, відібрані за датою виходу, авторитетністю видання та рівнем цитування. Фундаментальні праці, опубліковані до 2020 року, вибірково включено, коли не було еквівалентних сучасних доказових джерел, щоб забезпечити належний історичний контекст для патофізіологічних процесів, які аналізували. Після ознайомлення з анотаціями та повними текстами для детального аналізу відібрано 51 статтю.

Результати. Сучасні дослідження виходять за межі традиційного сприйняття ендотелію як простого бар'єра. За сучасними уявленнями, ендотелій – це активний регулятор судинного тону, запалення та гемостазу. Ендотеліальна дисфункція (ЕД) є ранньою та ключовою ланкою у розвитку та прогресуванні артеріальної гіпертензії та її ускладнень. ЕД формується задовго до появи клінічних ознак і підтримується «хибним колом» взаємодії з підвищеним тиском. Біомаркери ЕД (оксид азоту, ендотелін-1, асиметричний диметиларгінін, фактор фон Віллебранда, розчинні молекули адгезії, ендотеліальні мікрочастинки, циркулюючі ендотеліальні клітини) характеризують ступінь пошкодження та активації ендотелію, можуть допомагати у прогнозуванні ускладнень гіпертензивного кризу та моніторингу лікування. Основні обмеження – відсутність стандартизації методів, низька специфічність окремих маркерів, швидкий метаболізм, висока вартість та обмежена доступ-

Ключові слова:

артеріальна гіпертензія, ендотеліальна дисфункція, біомаркер, гіпертензивний криз, неускладнений гіпертензивний криз, ускладнений гіпертензивний криз, серцево-судинні захворювання.

Запорізький
медичний журнал.
2026. Т. 28, № 4(157).
С. 365-370

ність. Незважаючи на це, раннє визначення біомаркерів ЕД має потенціал для покращення стратифікації ризику, виявлення субклінічного ураження органів-мішеней і своєчасного втручання при гіпертензивному кризі.

Висновки. Ендотеліальна дисфункція є ключовим механізмом прогресування гіпертензивного кризу та ураження органів-мішеней. Її біомаркери допомагають оцінювати ризик серцево-судинних подій і контролювати ефективність лікування, проте їх широке застосування обмежують низька специфічність і швидкий метаболізм, що потребує подальших досліджень.

Arterial hypertension (AH) is a chronic disease characterized by elevated blood pressure. It is a major modifiable risk factor for cardiovascular diseases and remains a significant global contributor to morbidity and mortality. Hypertension represents a considerable public health burden both globally and in Ukraine, underscoring the critical need for advanced prognostic tools to guide disease management [1,2].

The development of endothelial dysfunction (ED) is a key pathophysiological process underlying the onset and progression of numerous disorders, particularly cardiovascular diseases. This ubiquity highlights the universal, albeit nonspecific, nature of ED in the pathogenesis of many diseases and pathological conditions. Impaired bioavailability of nitric oxide (NO) is considered the principal manifestation of ED and is central to understanding its underlying mechanisms [3,4].

ED plays a pivotal role in the pathogenesis and progression of hypertension and its cardiovascular complications. It frequently precedes the clinical manifestation of AH, making it a critical target for early diagnosis and intervention. ED is associated with a reduction in NO bioavailability, which impairs endothelial vasodilatory function and promotes vasoconstriction. This creates a pro-hypertensive environment marked by increased vascular resistance, activation of inflammatory pathways, and subsequent vascular remodeling. Identifying biomarkers of ED may support personalized prevention strategies for hypertension and its complications [5,6].

A common complication of AH is a hypertensive crisis (HC), characterized by a sudden and significant increase in blood pressure. HC is classified into two distinct clinical entities: hypertensive urgency, defined as a severe elevation of blood pressure without evidence of acute target organ damage, and hypertensive emergency, which involves acute damage to target organs. These two clinical scenarios require fundamentally different approaches to emergency management and ongoing care [7,8].

In the context of hypertensive urgency, the acute elevation of blood pressure induces substantial mechanical stress on the vascular walls. This stress directly injures the endothelium and triggers a pro-inflammatory response, leading to ED. The ensuing cascade includes increased vascular permeability, platelet activation, and heightened coagulation, culminating in fibrin deposition and reduced tissue perfusion in target organs. This hypoperfusion ultimately leads to tissue and organ ischemia – a hallmark of hypertensive emergency. Although biomarkers of ED are well-studied, their clinical role in the management of hypertensive patients, particularly during HC, remains a matter of ongoing debate [9,10].

Aim

To analyze the significance of endothelial dysfunction biomarker assessment in the management of patients with arterial hypertension.

Materials and methods

A systematic review of scientific literature related to the stated topic was conducted using the scientometric databases PubMed, Scopus, and Web of Science, primarily covering the period from 2020 to 2025. During the search for available studies concerning the significance of assessing biomarkers of ED in the management of patients with AH, various combinations of the following keywords were used: “hypertension”, “endothelial dysfunction”, “biomarker”, “hypertensive crisis”, “hypertensive urgency”, “hypertensive emergency”, and “cardiovascular diseases”. The most relevant sources addressing the research question were selected for analysis. The main selection criteria included publication date, journal authority, and citation count. Foundational works published prior to 2020 were selectively included where no equivalent contemporary evidence was available, in order to provide essential mechanistic and historical context for the discussed pathophysiological processes. After reviewing abstracts and full texts, a total of 51 scientific articles were selected for in-depth analysis.

Results

Modern research has moved beyond the traditional perception of the endothelium as a mere barrier. According to current understanding, the endothelium is recognized as an independent, dynamically active endocrine, paracrine, and autocrine organ. It weighs approximately 1 kg and has a total surface area of about 4000–7000 m², lining the entire vascular system. This updated view of endothelial function implies that ED is not simply a localized injury but a disruption of the functions of a vital, systemically regulatory organ. This perspective explains why biomarkers of ED are critical for evaluating a patient's overall health status, assessing disease risk, and predicting complications [11,12].

Moreover, scientific evidence indicates that ED can develop in the early stages of various pathological processes, even before the appearance of clinical or morphological signs of disease. For instance, ED can begin within hours following surgery or the onset of an acute condition. Endothelial impairment also precedes clinical and morphological manifestations of diseases such as atherosclerosis (Fig. 1). These facts emphasize that ED is not merely a consequence but an early and fundamental event that actively contributes to the development and progression of conditions like atherosclerosis and arterial hypertension. This underscores the importance of early diagnosis of ED using biomarkers, particularly in preventive medicine and timely therapeutic intervention [13,14,15].

The relationship between ED and AH is complex and bidirectional, forming a self-perpetuating vicious cycle. Elevated blood pressure induces vascular wall changes and inflammation, which in turn exacerbate ED. This worsening of endothelial function further contributes to increased arterial pressure. Such an understanding goes beyond

1

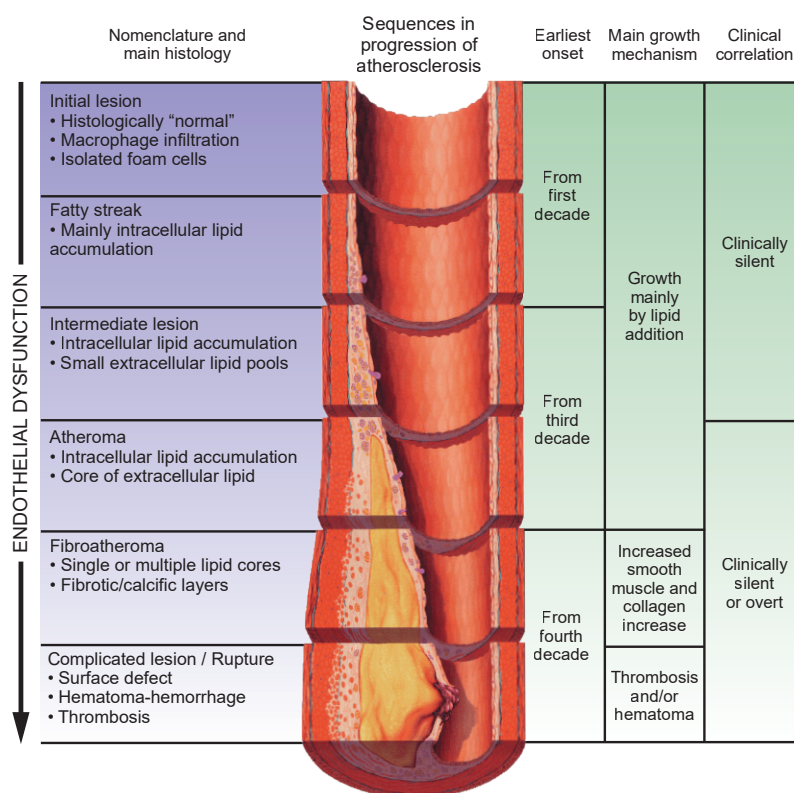


Fig. 1. Relationship between the stages of atherosclerosis progression and endothelial dysfunction [14].

a simplified linear cause-and-effect model. It implies that effective management of AH requires a multifaceted approach, one that not only controls blood pressure but also actively targets the elimination or reversal of ED in order to break this pathological cycle. Clinically, this suggests that early interventions aimed at preserving or restoring endothelial function may represent a crucial strategy for preventing the progression of AH and the development of its complications [16,17].

A healthy endothelium acts as a central regulator of homeostasis and blood pressure control, fulfilling essential antioxidant, anti-inflammatory, and antithrombotic functions. Several key pathophysiological mechanisms underlie the development of ED and are associated with either increased or decreased levels of specific biomarkers [18,19].

Imbalance of vasoactive molecules. One of the hallmark features of ED is the altered synthesis or bioavailability of vasoactive substances. This includes a reduction in vasodilators such as NO, alongside an increase in vasoconstrictors such as endothelin-1. NO, synthesized by endothelial NO-synthase (eNOS) from L-arginine, induces vasodilation, inhibits vascular smooth muscle cell proliferation, and prevents platelet and leukocyte adhesion, thereby exerting anti-atherosclerotic effects [20,21].

Inflammation and oxidative stress. Chronic inflammation and oxidative stress are closely interconnected mechanisms that play a central role in the development of both ED and AH. Current evidence shows that inflammatory mediators, including interleukin-6 and C-reactive protein, reduce the production or bioavailability of NO, directly contributing

to ED. Additionally, vasoactive agents such as angiotensin and the mineralocorticoid aldosterone induce inflammation and generate reactive oxygen species, further exacerbating ED and promoting the progression of AH [22,23].

Vascular remodeling and arterial stiffness. ED significantly contributes to the structural and functional changes observed in the resistance arteries. These changes include increased peripheral vascular resistance, vascular remodeling, and arterial stiffness. Vascular remodeling involves degradation of the extracellular matrix, which is mediated by an imbalance between matrix metalloproteinase activity and their tissue inhibitors (TIMPs) [24,25].

Endothelial activation. In the setting of AH, endothelial cells become activated, leading to increased expression of specific adhesion molecules on their surface. These molecules are key mediators in leukocyte recruitment to the vascular endothelium, a fundamental step in the early stages of atherosclerosis. The most studied adhesion molecules include E-selectin (endothelial-leukocyte adhesion molecule-1), P-selectin, intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), and vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1). Upregulation of adhesion molecules (ICAM-1, VCAM-1, E-selectin) on the endothelial surface promotes increased vascular permeability, facilitating inflammatory responses and creating a prothrombotic state [26,27].

Platelet activation and coagulation cascade. A healthy endothelium possesses antithrombotic properties, actively modulating the coagulation cascade and preventing unwanted thrombus formation. In contrast, ED shifts the hemostatic balance toward a prothrombotic state, promoting platelet

aggregation and activating the coagulation cascade, which may contribute to thrombosis [28,29].

There is a direct link between acute mechanical stress caused by elevated blood pressure, endothelial injury, and subsequent target organ damage. ED is not merely a passive consequence of AH; it acts as an active participant, and potentially a key driver, of target organ damage during the development of a HC. Therefore, biomarkers that accurately reflect the severity of ED could be valuable for risk stratification of complications, including impending target organ injury, even before overt clinical symptoms appear [30,31].

Biomarkers of endothelial dysfunction can be broadly classified into two main categories: circulating soluble biomarkers and cellular ones. These indicators may hold significant potential for improving risk stratification in patients with uncomplicated HC. They provide insight into the underlying pathophysiological processes occurring at the vascular wall level during acute blood pressure elevations. Below, we outline key biomarkers of ED that may be clinically useful in patients with AH during a HC [32,33].

Nitric oxide is a key endothelium-derived relaxing factor that plays a central role in maintaining vascular tone and homeostasis. Reduced NO bioavailability is a hallmark mechanism of ED. However, as NO is an unstable molecule with a short half-life in plasma, its direct measurement in clinical practice is challenging. Therefore, the assessment of endogenous NO production typically relies on the measurement of its stable metabolites, nitrates and nitrites [34,35].

Endothelin-1 (ET-1) is one of the most potent vasoconstrictor peptides and plays a crucial role in vascular tone regulation, vascular remodeling, and the pathogenesis of both ED and AH. ET-1 production by endothelial cells increases during HC, promoting vasoconstriction, inflammation, and oxidative stress. Studies have demonstrated significantly elevated serum levels of ET-1 in hypertensive patients compared to normotensive individuals. However, despite its well-established pathophysiological role, ET-1 is not always a reliable circulating biomarker for assessing ED during HC. This limitation is attributed to its very short plasma half-life and the fact that ET-1 secretion by endothelial cells is predominantly directed toward adjacent vascular smooth muscle cells. Therefore, the utility of ET-1 as a biomarker for ED in HC requires further clarification [36,37].

Asymmetric dimethylarginine (ADMA) is an endogenous competitive inhibitor of NOS, the enzyme responsible for NO production. Elevated plasma levels of ADMA are associated with decreased NO synthesis and the development of ED. ADMA is generated through methylation of arginine residues followed by proteolysis and is primarily eliminated through degradation by the enzyme dimethylarginine dimethylaminohydrolase (DDAH). High ADMA concentrations have been closely linked to various cardiovascular and metabolic disorders, including AH and hypercholesterolemia. ADMA is currently recognized as a strong independent predictor of mortality and future cardiovascular events. However, despite its prognostic value, current laboratory methods for ADMA determination are not yet standardized for routine clinical use, which presents certain challenges for researchers [38,39].

Von Willebrand factor (vWF) is a large multimeric glycoprotein synthesized by endothelial cells and megakaryocytes. It plays a central role in hemostasis by mediating

platelet adhesion and aggregation. Elevated levels of vWF are widely recognized as a biomarker of endothelial injury and dysfunction, commonly observed in patients with AH and other cardiovascular diseases such as coronary artery disease. From a prognostic perspective, vWF is an independent predictor of cardiovascular events in AH patients [40].

Soluble cell adhesion molecules (sCAMs), including soluble forms of ICAM-1 (sICAM-1), vascular cell adhesion molecule-1 (sVCAM-1), and E-selectin, are proteins released into the bloodstream from the surface of activated or damaged endothelial cells. These molecules serve as important biomarkers of processes involving endothelial activation or injury. Elevated levels of sCAMs have been observed in various inflammatory conditions, cardiovascular diseases, and AH. For example, increased levels of VCAM-1 and ICAM-1 have been detected in AH patients compared to normotensive individuals. These adhesion molecules play a critical role in recruiting inflammatory cells to the vascular endothelium, which is a key step in the development of vascular inflammation. Measurement of sCAMs can reflect ongoing endothelial activation and damage, providing valuable information for risk assessment and potential therapeutic monitoring [41,42].

Endothelial microparticles (EMPs) are small membrane vesicles ranging in size from 0.2 μm to 2.0 μm , shed from the surface of endothelial cells in response to cellular activation, injury, or apoptosis. In healthy individuals, EMPs circulate at low levels, reflecting normal endothelial cell turnover. However, their concentrations increase markedly in various cardiovascular diseases, including AH and hypercholesterolemia, and correlate with the degree of ED. This highlights their potential use as quantitative biomarkers of ED. Despite their promise, the clinical application of EMPs remains limited. Their measurement is technically challenging due to their small size, heterogeneous nature, and the need for specialized sample processing, making their use largely confined to research settings and specialized laboratories [43,44].

Circulating endothelial cells (CECs) are mature endothelial cells rarely found in the blood of healthy individuals, but their numbers rise significantly in a wide range of pathological conditions, including inflammatory, immune, infectious, neoplastic, and cardiovascular diseases, indicating profound vascular injury. This supports their potential as novel biomarkers of vascular damage. However, progress in their clinical application is hindered by the variability of detection methodologies, which may lead to inconsistent or conflicting results. Nonetheless, CECs and endothelial progenitor cells (EPCs) continue to show biological potential in assessing the balance between endothelial damage and regenerative capacity [45,46].

Discussion

Currently, biomarkers of ED are known to possess substantial prognostic value in the management of patients with AH. In a study by B. J. H. van den Born et al., it was demonstrated that HC induces a prothrombotic state characterized by ED, platelet activation, and increased thrombin generation. The researchers concluded that these alterations may contribute to an elevated risk of

complications during HC. However, the question remains as to which specific biomarkers may be useful in predicting complications in cases of uncomplicated HC, and whether they can reliably improve short-term risk stratification. The ability of ED biomarkers to predict acute complications in HC within a short time frame remains unclear [47,48].

ED biomarkers also show promise as tools for monitoring treatment efficacy in patients with AH. Changes in their levels may reflect a patient's therapeutic response and provide valuable information for adjusting treatment strategies [49,50]. For instance, in a study by I. M. Fushtey et al., successful treatment of AH patients was associated with a decrease in ET-1 levels and a rise in $\text{NO}_3 + \text{NO}_2$ concentrations [50].

However, several limitations and challenges hinder the routine clinical application of ED biomarkers in AH patients. These include: lack of standardized measurement protocols, such as for ADMA, which may result in inter-laboratory variability; methodological variability in quantifying biomarkers like CECs and EMPs, often leading to conflicting results and limiting broad clinical utility; lack of specificity, as inflammatory markers such as interleukin-6 and C-reactive protein can be elevated in a wide range of conditions, reducing their predictive accuracy in uncomplicated hypertensive crises; rapid clearance, as seen with ET-1, which has a short plasma half-life and primarily local secretion, limiting its usefulness as a systemic biomarker; high cost and limited availability of certain advanced biomarkers, which may hinder their implementation in routine clinical practice [51].

Thus, biomarkers of ED hold promising potential for precise risk stratification of complications in patients with arterial hypertension during the development of a hypertensive crisis. They may also play a critical role in the early detection of target organ damage even at the subclinical stage, before overt clinical symptoms emerge. This is essential for timely referral to inpatient care and the initiation of interventions that may prevent progression to irreversible organ injury.

Beyond prognostication, ED biomarkers may serve as valuable tools for optimizing and personalizing treatment strategies in AH patients, ultimately contributing to improved clinical outcomes and more targeted therapeutic approaches.

Conclusions

1. Endothelial dysfunction is a key pathophysiological mechanism underlying the progression of hypertensive crisis from uncomplicated to complicated forms, contributing to target organ damage.

2. Biomarkers of endothelial dysfunction have prognostic value, enabling more accurate risk stratification for future cardiovascular events. In addition, they may serve as tools for monitoring treatment efficacy and individualizing therapeutic strategies in patients with arterial hypertension.

3. The broad clinical implementation of endothelial dysfunction biomarkers faces challenges, including the nonspecificity of some markers and their rapid metabolism, underscoring the need for further prospective studies to determine their clinical utility.

Prospects for further research. Despite the promising potential of ED biomarkers, there remain significant chal-

lenges in their integration into clinical practice. Although substantial progress has been made, issues related to the specificity and sensitivity of ED biomarkers persist. Future research should focus on the development and validation of standardized, reliable, and accessible assays, as well as the investigation of biomarker panels that can provide a more comprehensive understanding of the underlying pathophysiological processes in patients with AH, particularly during HC. The implementation of ED biomarkers in routine clinical practice holds the potential to significantly improve outcomes in patients with HC by enabling more accurate complication prediction and facilitating more effective and individualized AH management.

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: 21.11.2025

Після доопрацювання / Revised: 03.03.2026

Схвалено до друку / Accepted: 11.03.2026

Information about the authors:

Sid Ye. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of General Practice (Family Medicine), Psychiatry and Neurology, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0001-9198-9640

Sitalenko T. P., MD, physician, Municipal Non-Profit Enterprise "Clinic "Family Doctor" of Shyrokye Village Council, Ukraine.

ORCID ID: 0009-0009-9317-167X

Soloviov O. V., MD, PhD, Assistant of the Department of General Practice (Family Medicine), Psychiatry and Neurology, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0002-2916-6106

Відомості про авторів:

Сідь Є. В., канд. мед. наук, доцент каф. загальної практики – сімейної медицини, психіатрії та неврології, Навчально-науковий інститут післядипломної освіти, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

Сіталенко Т. П., лікар, Комунальне некомерційне підприємство «Клініка «Сімейний лікар» Широцької сільської ради, Україна.

Соловйов О. В., канд. мед. наук, асистент каф. загальної практики – сімейної медицини, психіатрії та неврології, Навчально-науковий інститут післядипломної освіти, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.



Олександр Соловйов (Oleksandr Soloviov)
soloviov.ov@gmail.com

References

1. Popa IP, Clim A, Pînzariu AC, Lazăr CI, Popa Ș, Tudorancea IM, et al. Arterial hypertension: novel pharmacological targets and future perspectives. *J Clin Med*. 2024;13(19):5927. doi: 10.3390/jcm13195927
2. Matova OO, Mishchenko LA, Talayeva TV, Kuchmenko OB. [Predictors of cardiovascular and renal complications in patients with resistant arterial hypertension during long-term follow-up]. *Ukrainian Journal of Cardiology*. 2024;31(1):79-89. Ukrainian. doi: 10.31928/2664-4479-2024.1.7989
3. Chen WH, Chen CH, Hsu MC, Chang RW, Wang CH, Lee TS. Advances in the molecular mechanisms of statins in regulating endothelial nitric oxide bioavailability: Interlocking biology between eNOS activity and L-arginine metabolism. *Biomed Pharmacother*. 2024;171:116192. doi: 10.1016/j.biopha.2024.116192

4. Ray A, Ch. Maharana K, Meenakshi S, Singh S. Endothelial dysfunction and its relation in different disorders: Recent update. *Health Sci Rev (Oxf)*. 2023;7(100084):100084. doi: [10.1016/j.hsr.2023.100084](https://doi.org/10.1016/j.hsr.2023.100084)
5. Xu S, Ilyas I, Little PJ, Li H, Kamato D, Zheng X, et al. Endothelial dysfunction in atherosclerotic cardiovascular diseases and beyond: from mechanism to pharmacotherapies. *Pharmacol Rev*. 2021;73(3):924-67. doi: [10.1124/pharmrev.120.000096](https://doi.org/10.1124/pharmrev.120.000096)
6. Drożdż D, Drożdż M, Wójcik M. Endothelial dysfunction as a factor leading to arterial hypertension. *Pediatr Nephrol*. 2023;38(9):2973-85. doi: [10.1007/s00467-022-05802-z](https://doi.org/10.1007/s00467-022-05802-z)
7. Bress AP, Anderson TS, Flack JM, Ghazi L, Hall ME, Laffer CL, et al. The management of elevated blood pressure in the acute care setting: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2024;81(8):e94-e106. doi: [10.1161/HYP.0000000000000238](https://doi.org/10.1161/HYP.0000000000000238)
8. Jolly H, Freel EM, Isles C. Management of hypertensive emergencies and urgencies: narrative review. *Postgrad Med J*. 2023;99(1169):119-26. doi: [10.1136/postgradmedj-2021-140899](https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2021-140899)
9. Augustin HG, Koh GY. A systems view of the vascular endothelium in health and disease. *Cell*. 2024;187(18):4833-58. doi: [10.1016/j.cell.2024.07.012](https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.07.012)
10. Rossi GP, Rossitto G, Maifredini C, Barchitta A, Bettella A, Latella R, et al. Management of hypertensive emergencies: a practical approach. *Blood Pressure*. 2021;30(4):208-19. doi: [10.1080/08037051.2021.1917983](https://doi.org/10.1080/08037051.2021.1917983)
11. Pi X, Xie L, Patterson C. Emerging roles of vascular endothelium in metabolic homeostasis. *Circ Res*. 2018;123(4):477-94. doi: [10.1161/CIRCRESAHA.118.313237](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313237)
12. Kopaliani I, Elsaid B, Speier S, Deussen A. Immune and Metabolic Mechanisms of Endothelial Dysfunction. *Int J Mol Sci*. 2024;25(24):13337. doi: [10.3390/ijms252413337](https://doi.org/10.3390/ijms252413337)
13. Puzik SG. Endothelial dysfunction in the pathogenesis of arterial hypertension and the progression of atherosclerosis. *Family medicine*. 2018;(2):69-74. Russian. doi: [10.30841/2307-5112.2.2018.145561](https://doi.org/10.30841/2307-5112.2.2018.145561)
14. Atherosclerosis timeline – endothelial dysfunction [Internet]. Wikimedia Commons; [cited 2025 Dec 10]. Available from: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Atherosclerosis_timeline_-_endothelial_dysfunction.svg
15. Poredos P, Poredos AV, Gregoric I. Endothelial Dysfunction and Its Clinical Implications. *Angiology*. 2021;72(7):604-15. doi: [10.1177/0003319720987752](https://doi.org/10.1177/0003319720987752)
16. Maznichenko EO, Yakymenko OO, Chernysheva KS. [Assessment of the dynamics of biomarkers of endothelial dysfunction in patients with cardiovascular risk factors]. *Visnyk morskoi medytyny*. 2024;(2):132-7. Ukrainian. doi: [10.5281/zenodo.12688271](https://doi.org/10.5281/zenodo.12688271)
17. Ruszkowski P, Masajtis-Zagajewska A, Nowicki M. Effects of combined statin and ACE inhibitor therapy on endothelial dysfunction in patients with essential hypertension – a randomised double-blind, placebo controlled crossover study. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2019;20(3):1470320319868890. doi: [10.1177/1470320319868890](https://doi.org/10.1177/1470320319868890)
18. Dri E, Lampas E, Lazaros G, Lazarou E, Theofilis P, Tsioufis C, et al. Inflammatory Mediators of Endothelial Dysfunction. *Life (Basel)*. 2023;13(6):1420. doi: [10.3390/life13061420](https://doi.org/10.3390/life13061420)
19. Wang X, He B. Endothelial dysfunction: molecular mechanisms and clinical implications. *MedComm* (2020). 2024;5(8):e651. doi: [10.1002/mco2.651](https://doi.org/10.1002/mco2.651)
20. Mangana C, Lorigo M, Cairao E. Implications of endothelial cell-mediated dysfunctions in vasomotor tone regulation. *Biologics (Basel)*. 2021;1(2):231-51. doi: [10.3390/biologics1020015](https://doi.org/10.3390/biologics1020015)
21. Grego A, Fernandes C, Fonseca I, Dias-Neto M, Costa R, Leite-Moreira A, et al. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: mechanisms and in vitro models. *Mol Cell Biochem*. 2025;480(8):4671-95. doi: [10.1007/s11010-025-05289-w](https://doi.org/10.1007/s11010-025-05289-w)
22. Crowley SD. The cooperative roles of inflammation and oxidative stress in the pathogenesis of hypertension. *Antioxid Redox Signal*. 2014;20(1):102-20. doi: [10.1089/ars.2013.5258](https://doi.org/10.1089/ars.2013.5258)
23. Senchenkova EY, Russell J, Yildirim A, Granger DN, Gavins FN. Novel Role of T Cells and IL-6 (Interleukin-6) in angiotensin II-induced microvascular dysfunction. *Hypertension*. 2019;73(4):829-38. doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12286](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12286)
24. Wang X, Khalil RA. Matrix Metalloproteinases, Vascular Remodeling, and Vascular Disease. *Adv Pharmacol*. 2018;81:241-330. doi: [10.1016/bs.apha.2017.08.002](https://doi.org/10.1016/bs.apha.2017.08.002)
25. Ma Z, Mao C, Jia Y, Fu Y, Kong W. Extracellular matrix dynamics in vascular remodeling. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2020;319(3):C481-99. doi: [10.1152/ajpcell.00147.2020](https://doi.org/10.1152/ajpcell.00147.2020)
26. Singh V, Kaur R, Kumari P, Pasricha C, Singh R. ICAM-1 and VCAM-1: Gatekeepers in various inflammatory and cardiovascular disorders. *Clin Chim Acta*. 2023;548:117487. doi: [10.1016/j.cca.2023.117487](https://doi.org/10.1016/j.cca.2023.117487)
27. Vlachakis PK, Theofilis P, Manios E, Tentolouris A, Drakopoulou M, Karakasis P, et al. Endothelial Function Biomarkers in Hypertension. *Curr Med Chem*. 2025;32(39):8835-54. doi: [10.2174/0109298673349473250410132823](https://doi.org/10.2174/0109298673349473250410132823)
28. Marunych RY, Gornitsky OV, Gudzenko AV, Salnyk OA, Hrabovskiy AO, Bereznytskyj GK, et al. [The role of endothelium in the regulation of the aggregate state of blood under normal conditions, in atherosclerosis and arterial hypertension]. *Physiological Journal*. 2021;67(3):87-99. Ukrainian. doi: [10.15407/fz67.03.087](https://doi.org/10.15407/fz67.03.087)
29. Rafaqat S, Khalid A, Riaz S, Rafaqat S. Irregularities of Coagulation in Hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2023;25(10):271-86. doi: [10.1007/s11906-023-01258-0](https://doi.org/10.1007/s11906-023-01258-0)
30. Naderi-Meshkin H, Setyaningsih W. Endothelial Cell Dysfunction: Onset, Progression, and Consequences. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2024;29(6):223. doi: [10.31083/j.fbl2906223](https://doi.org/10.31083/j.fbl2906223)
31. Boone S, Kuo D. Novel Biomarkers to Detect Target Organ Damage in Acute Hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2018;20(3):21. doi: [10.1007/s11906-018-0818-6](https://doi.org/10.1007/s11906-018-0818-6)
32. Konukoglu D, Uzun H. Endothelial Dysfunction and Hypertension. *Adv Exp Med Biol*. 2017;956:511-40. doi: [10.1007/5584_2016_90](https://doi.org/10.1007/5584_2016_90)
33. Rossi GP, Rossitto G, Maifredini C, Barchitta A, Bettella A, Cerruti L, et al. Modern Management of Hypertensive Emergencies. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2022;29(1):33-40. doi: [10.1007/s40292-021-00487-1](https://doi.org/10.1007/s40292-021-00487-1)
34. Biswas I, A. Khan G. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases. In: *Basic and Clinical Understanding of Microcirculation*. IntechOpen; 2020. Available from: [10.5772/intechopen.89365](https://doi.org/10.5772/intechopen.89365)
35. Stamm P, Oelze M, Steven S, Kröller-Schön S, Kvandova M, Kalinovic S, et al. Direct comparison of inorganic nitrite and nitrate on vascular dysfunction and oxidative damage in experimental arterial hypertension. *Nitric Oxide*. 2021;113-114:57-69. doi: [10.1016/j.niox.2021.06.001](https://doi.org/10.1016/j.niox.2021.06.001)
36. Xu M, Lu YP, Hasan AA, Hoher B. Plasma ET-1 Concentrations are Elevated in Patients with Hypertension – Meta-Analysis of Clinical Studies. *Kidney Blood Press Res*. 2017;42(2):304-313. doi: [10.1159/000477572](https://doi.org/10.1159/000477572)
37. Józefczuk E, Guzik TJ, Siedlinski M. Novel biomarkers and emerging tools to identify causal molecular pathways in hypertension and associated cardiovascular diseases. *Kardiologia*. 2023;81(3):221-31. doi: [10.33963/KP.a2023.0037](https://doi.org/10.33963/KP.a2023.0037)
38. de Oliveira Beraldo D, Rodrigues CJ, Quinto B, Batista MC. Role of endothelial function determined by asymmetric dimethylarginine in the prediction of resistant hypertension: A subanalysis of ReHOT trial. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2020;22(11):2059-68. doi: [10.1111/jch.13936](https://doi.org/10.1111/jch.13936)
39. Chen X, Xia L, Xiang T, Wang H. Increased Asymmetric Dimethylarginine In Patients With Hypertension: A Systematic Review And Meta-Analysis. *Research Square*; 2022. doi: [10.21203/rs.3.rs-1174777/v1](https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1174777/v1)
40. Fan M, Wang X, Peng X, Feng S, Zhao J, Liao L, et al. Prognostic value of plasma von Willebrand factor levels in major adverse cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2020;20(1):72. doi: [10.1186/s12872-020-01375-7](https://doi.org/10.1186/s12872-020-01375-7)
41. Zhang J. Biomarkers of endothelial activation and dysfunction in cardiovascular diseases. *Rev Cardiovasc Med*. 2022;23(2):73. doi: [10.31083/j.rcm2302073](https://doi.org/10.31083/j.rcm2302073)
42. Kaur R, Singh V, Kumari P, Singh R, Chopra H, Emran TB. Novel insights on the role of VCAM-1 and ICAM-1: Potential biomarkers for cardiovascular diseases. *Ann Med Surg (Lond)*. 2022;84:104802. doi: [10.1016/j.amsu.2022.104802](https://doi.org/10.1016/j.amsu.2022.104802)
43. Silambanan S, Hermes RS, Bhaskar E, Gayathri S. Endothelial Microparticle as an early Marker of Endothelial Dysfunction in Patients with Essential Hypertension: A Pilot Study. *Indian J Clin Biochem*. 2020;35(2):245-50. doi: [10.1007/s12291-019-00861-w](https://doi.org/10.1007/s12291-019-00861-w)
44. Lazaridis A, Gavrilaki E, Nikolaidou B, Yiannaki E, Dolgyras P, Anyfant P, et al. A study of endothelial and platelet microvesicles across different hypertension phenotypes. *J Hum Hypertens*. 2022;36(6):561-9. doi: [10.1038/s41371-021-00531-6](https://doi.org/10.1038/s41371-021-00531-6)
45. Budzyń M, Gryszczyńska B, Boruczkowski M, Kaczmarek M, Begier-Kraśnińska B, Osińska A, et al. The Potential Role of Circulating Endothelial Cells and Endothelial Progenitor Cells in the Prediction of Left Ventricular Hypertrophy in Hypertensive Patients. *Front Physiol*. 2019;10:1005. doi: [10.3389/fphys.2019.01005](https://doi.org/10.3389/fphys.2019.01005)
46. Budzyń M, Gryszczyńska B, Boruczkowski M, Kaczmarek M, Begier-Kraśnińska B, Osińska A, et al. The endothelial status reflected by circulating endothelial cells, circulating endothelial progenitor cells and soluble thrombomodulin in patients with mild and resistant hypertension. *Vascul Pharmacol*. 2019;113:77-85. doi: [10.1016/j.vph.2018.12.005](https://doi.org/10.1016/j.vph.2018.12.005)
47. van den Born BJ, Löwenberg EC, van der Hoeven NV, de Laat B, Meijers JC, Levi M, et al. Endothelial dysfunction, platelet activation, thrombogenesis and fibrinolysis in patients with hypertensive crisis. *J Hypertens*. 2011;29(5):922-7. doi: [10.1097/HJH.0b013e328345023d](https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e328345023d)
48. Tahlawi ME, Ismail SM, Eldamhory A, Khorshed A, Saleem SM. In emergency hypertension, could biomarkers change the guidelines? *BMC Cardiovasc Disord*. 2024;24(1):152. doi: [10.1186/s12872-024-03785-3](https://doi.org/10.1186/s12872-024-03785-3)
49. Kulbachuk O, Dmytrieva S, Sid' Y, Soloviov O, Piskun A. [Biomarker levels dynamics of endothelial function in patients with treatment resistant hypertension under the influence of treatment]. *Ukrainian Journal of Medicine, Biology and Sports*. 2022;7(4):41-7. Ukrainian. doi: [10.26693/jmbs07.04.041](https://doi.org/10.26693/jmbs07.04.041)
50. Fushley IM, Bayduzha OM, Sid' EV. [Changes in the indices of endothelial dysfunction among patients with stage II hypertension under the influence of treatment]. *Problemy bezpererivnoi medychnoi osvity ta nauky*. 2019;(2):22-7. Ukrainian. doi: [10.5281/zenodo.17432502](https://doi.org/10.5281/zenodo.17432502)
51. Mujadzic H, Skeete J, DiPette DJ. Historical, present, and emerging biomarkers in hypertension: a narrative review. *J Lab Precis Med*. 2022;7:32. doi: [10.21037/jlpm-22-27](https://doi.org/10.21037/jlpm-22-27)

BODE-індекс у сучасній клінічній практиці: діагностичні та прогностичні можливості (огляд літератури)

Р. А. Пожидаєв^{id A-E}, Л. В. Лукашенко^{id A-F}

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

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

Мета роботи – узагальнення та критичний аналіз сучасних наукових даних (за 2020–2025 роки) щодо діагностичних і прогностичних можливостей BODE-індексу в клінічній практиці, а також визначення його місця серед інших багатовимірних моделей оцінювання перебігу хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ).

Матеріали і методи. Здійснили нарративний огляд сучасних публікацій, що індексуються у міжнародних наукометричних базах (PubMed, Scopus, Web of Science), включно з систематичними оглядами, клінічними дослідженнями, валідаційними роботами та міжнародними рекомендаціями, які опубліковані у 2020–2025 роках. До аналізу залучено понад 30 джерел, у яких висвітлено питання щодо застосування BODE-індексу, його модифікацій та альтернативних багатовимірних моделей у різних клінічних сценаріях.

Результати. Аналіз сучасної наукової літератури дав змогу встановити, що BODE-індекс має високу прогностичну цінність щодо смертності, ризику загострень і госпіталізацій у пацієнтів із ХОЗЛ. Включення домену фізичної працездатності забезпечує його чутливість до системних проявів захворювання і дає змогу повніше оцінювати функціональний стан пацієнтів порівняно з одновимірними показниками. Порівняння з іншими багатовимірними індексами (ADO, DOSE, BODEx тощо) показало, що вибір інструмента має залежати від клінічної мети, доступності компонентів і характеристик популяції. Сучасні модифікації BODE й альтернативні тести фізичної працездатності розширюють можливості його застосування в умовах обмежених ресурсів.

Висновки. BODE-індекс залишається актуальним і клінічно значущим інструментом багатовимірного оцінювання ХОЗЛ у сучасній практиці. Його застосування доцільне для стратифікації ризику, моніторингу перебігу захворювання, визначення ефективності нефармакологічних втручань і підтримки клінічного ухвалення рішень. Наступні дослідження мають бути спрямовані на інтеграцію BODE-індексу з новими прогностичними підходами для підвищення рівня персоналізації ведення пацієнтів.

Ключові слова: BODE-індекс, ХОЗЛ, прогностичний індекс, смертність, загострення, легенева реабілітація, операція зі зменшення об'єму легень, трансплантація легень, багатовимірна оцінка.

Запорізький медичний журнал.
2026. Т. 28, № 4(157).
С. 371-379

The BODE index in contemporary clinical practice: diagnostic and prognostic value

R. A. Pozhydaiev, L. V. Lukashenko

Aim. To systematically summarize and appraise recent scientific data (2020–2025) on the diagnostic and prognostic value of the BODE index in clinical practice, as well as to determine its place among other multidimensional models for assessing the course of chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

Materials and methods. A narrative review of modern published literature in international scientometric databases (PubMed, Scopus, Web of Science) was conducted, including systematic reviews, clinical trials, validation studies, and international recommendations published in 2020–2025. The review included more than 30 sources examining the application of the BODE index, its modifications, and alternative multidimensional models in various clinical scenarios.

Results. The analysis of the current literature confirmed that the BODE index retains strong independent predictive accuracy for mortality, risk of exacerbations and hospitalizations in patients with COPD. The exercise capacity component ensures its sensitivity to systemic manifestations of the disease and enables a more comprehensive evaluation of the functional status of patients compared to unidimensional indicators. Comparison with other multidimensional indices (ADO, DOSE, BODEx, etc.) showed that the choice of the tool should depend on the clinical goal, availability of components and population characteristics. Modern modifications of the BODE and alternative physical performance tests extend its applicability in resource-limited settings.

Conclusions. The BODE index remains a relevant and clinically significant tool for multidimensional assessment of COPD in current practice. Its use is appropriate for risk stratification, monitoring the course of the disease, assessing the effectiveness of non-pharmacological interventions, and supporting clinical decision-making. Further research should focus on integrating the BODE index with new prognostic approaches to advance personalized management strategies in COPD.

Keywords: BODE index, COPD, prognostic index, mortality, exacerbations, pulmonary rehabilitation, lung volume reduction surgery, lung transplantation, multidimensional assessment.

Zaporozhye Medical Journal.
2026;28(4):371-379

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) залишається однією з провідних причин захворюваності, інвалідизації та смертності у світі, формуючи значне соціально-економічне навантаження на системи охорони здоров'я. Незважаючи на прогрес у фармакотерапії та нефармакологічних підходах до лікування, перебіг ХОЗЛ характеризується значною клінічною гетерогенністю, що ускладнює оцінювання тяжкості захворювання та прогнозування його наслідків у конкретного пацієнта [1].

У клінічній практиці оцінювання тяжкості ХОЗЛ ґрунтувалося переважно на показниках легеневої функції, зокрема об'ємі форсованого видиху за першу секунду (FEV_1). Хоча спірометрія залишається необхідною для підтвердження діагнозу та класифікації бронхообструкції, у сучасних дослідженнях підтверджено обмежену прогностичну цінність FEV_1 щодо виживаності, ризику загострень, госпіталізацій і впливу захворювання на якість життя пацієнтів [2]. Хворі з такими спірометричними показниками можуть суттєво відрізнятися за клінічним перебігом, вираженістю симптомів і прогнозом.

Упродовж останніх років уявлення про ХОЗЛ суттєво еволюціонувало в напрямі розуміння його як системного захворювання, перебіг якого визначається не лише ступенем бронхообструкції, але й вираженістю симптомів, функціональними обмеженнями, нутритивним статусом, коморбідністю та загальним рівнем фізичної працездатності. У цьому контексті дедалі більшого значення набувають багатовимірні підходи до оцінювання тяжкості та прогнозу ХОЗЛ, що дають змогу інтегрувати легеневі й позалегеневі компоненти в єдину клінічну модель [3].

Одним із найбільш досліджених і клінічно значущих багатовимірних інструментів є BODE-індекс, який поєднує індекс маси тіла (Body mass index), ступінь бронхообструкції за FEV_1 (Obstruction), вираженість задишки за шкалою mMRC (Dyspnea) та толерантність до фізичного навантаження, визначену з використанням тестів фізичної працездатності (Exercise capacity). На відміну від одновимірних показників, BODE-індекс дає змогу більш комплексно охарактеризувати клінічний стан пацієнта та стратифікувати ризик несприятливих подій [2].

Актуальність BODE-індексу в сучасній клінічній практиці полягає не лише в його здатності прогнозувати смертність, але й у тому, що він дає змогу оцінити функціональний стан, ризик загострень, потребу в інтенсифікації лікування та доцільність застосування спеціалізованих втручань, зокрема пульмональної реабілітації або направлення пацієнтів до центрів трансплантації легень [4,5]. У сучасних дослідженнях показано також, що BODE-індекс зберігає прогностичну цінність порівняно з новими моделями ризик-стратифікації та перевершує традиційні методики оцінювання, зокрема FEV_1 і класифікацію GOLD, за прогнозуванням смертності, загострень і госпіталізацій [6].

Отже, узагальнення сучасних даних щодо клінічної ролі BODE-індексу, його діагностичних і прогностичних можливостей, а також порівняння з іншими багатовимірними моделями є актуальним завданням для лікарів-практиків і дослідників. Особливого значення набуває аналіз того, у яких клінічних ситуаціях застосування BODE-індексу є найбільш обґрунтованим відповідно до сучасних рекомендацій і доказової бази.

Мета роботи

Узагальнення та критичний аналіз сучасних наукових даних (за 2020–2025 роки) щодо діагностичних і прогностичних можливостей BODE-індексу в клінічній практиці, а також визначення його місця серед інших багатовимірних моделей оцінювання перебігу ХОЗЛ.

Матеріали і методи дослідження

Оглядову статтю підготовлено з використанням методів систематизованого аналізу й узагальнення наукових публікацій, присвячених застосуванню BODE-індексу в сучасній клінічній практиці у пацієнтів із ХОЗЛ.

Пошук наукових джерел здійснено в міжнародних наукометричних і бібліографічних базах даних PubMed / MEDLINE, Scopus, Web of Science, а також у повнотекстових репозитаріях відкритого доступу (PubMed Central, ScienceDirect, MDPI). Додатково аналізували офіційні міжнародні клінічні настанови та консенсусні документи професійних товариств, зокрема Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) та International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT).

Пошук проведено за ключовими словами та комбінаціями англійською мовою: «BODE index», «COPD», «prognostic index», «mortality», «exacerbations», «pulmonary rehabilitation», «lung volume reduction surgery», «lung transplantation», «multidimensional assessment». Для уточнення результатів використано логічні оператори AND та OR.

До огляду включено наукові публікації, що відповідали таким критеріям: оригінальні клінічні дослідження, систематичні огляди, метааналізи та нарративні огляди; дослідження, у яких BODE-індекс використано як інструмент клінічного оцінювання, прогнозування або стратифікації ризику у пацієнтів із ХОЗЛ; публікації в рецензованих міжнародних журналах.

Згідно з критеріями виключення до аналізу не включали публікації, що не містили оригінальних даних або клінічно значущого аналізу BODE-індексу, тези конференцій, описи окремих клінічних випадків і нереченовані матеріали, а також дослідження, у яких BODE-індекс наведено без кількісного або аналітичного оцінювання його діагностичних чи прогностичних властивостей.

Первинний відбір публікацій здійснено за результатами аналізу назв та анотацій. На наступному етапі виконано повнотекстовий аналіз обраних статей з оцінюванням їхньої методологічної якості, дизайну досліджень, репрезентативності вибірок і клінічної значущості результатів. Особливу увагу приділяли працям, у яких досліджено прогностичну цінність BODE-індексу щодо смертності, загострень і госпіталізацій, динаміку BODE-індексу в процесі лікування та пульмональної реабілітації, здійснено порівняння BODE-індексу з іншими багатовимірними прогностичними моделями (ADO, DOSE, BODEx), описано застосування BODE-індексу в спеціалізованих клінічних сценаріях (LVRS, трансплантація легень).

Отримані дані проаналізовано у межах якісного описового підходу, результати систематизовано за тематичними блоками. Порівняльний аналіз здійснено шляхом зіставлення результатів різних досліджень, враховуючи дизайн, клінічні характеристики пацієнтів і

кінцеві точки. Під час дослідження застосовано наративний підхід до синтезу доказів, що дає змогу інтегрувати результати досліджень різного типу та проаналізувати еволюцію уявлень про клінічну роль BODE-індексу в сучасній медицині.

Результати

Сучасний підхід до оцінювання тяжкості та прогнозу хронічного обструктивного захворювання легень ґрунтується на підтвердженні багатовимірного характеру цього захворювання. ХОЗЛ визначають не лише як патологію дихальних шляхів, а як системний стан, клінічний перебіг і наслідки якого формуються під впливом взаємодії легеневих, екстрапульмональних і поведінкових чинників. У цьому контексті одновимірні показники, як-от FEV₁, не можуть повною мірою схарактеризувати клінічну складність захворювання та індивідуальні ризики для пацієнта [3,7].

Багатовимірне дослідження ХОЗЛ передбачає інтеграцію кількох ключових доменів, серед них – функція легень, вираженість симптомів, фізична працездатність, нутритивний статус і наявність коморбідних станів. Саме така інтеграція дає змогу перейти від формальної класифікації тяжкості до клінічно значущої стратифікації ризику, що має безпосередній вплив на ухвалення рішень щодо ведення пацієнтів [8].

BODE-індекс є одним із найбільш концептуально обґрунтованих прикладів такого багатовимірного підходу. Його структура ґрунтується на чотирьох компонентах, кожен із них репрезентує окремий, але клінічно релевантний аспект перебігу ХОЗЛ: нутритивний статус (індекс маси тіла), ступінь бронхообструкції (FEV₁), симптоматичний тягар (задишка за шкалою mMRC) і фізична працездатність (толерантність до фізичного навантаження). Поєднання цих компонентів дає змогу оцінити не лише тяжкість легеневої дисфункції, але й системні наслідки захворювання та їхній вплив на повсякденне життя пацієнта [2].

Індекс маси тіла в структурі BODE-індексу – маркер системних катаболічних процесів і саркопенії, які часто супроводжують прогресування ХОЗЛ. Низький індекс маси тіла асоціюється з погіршенням функціонального стану, зниженням резервів адаптації та несприятливим прогнозом незалежно від ступеня бронхообструкції. Включення цього показника підтверджує важливість оцінювання нутритивного статусу як складової комплексного ведення пацієнтів із ХОЗЛ [5].

Компонент бронхообструкції, представлений показником FEV₁, зберігає фундаментальне значення в оцінюванні ХОЗЛ, однак у межах BODE-індексу він інтегрований з іншими клінічними параметрами, і його не аналізують ізольовано. Такий підхід відповідає сучасним рекомендаціям [9].

Визначення задишки за шкалою mMRC забезпечує кількісну оцінку суб'єктивного симптоматичного тягара захворювання. Вираженість задишки тісно пов'язана з рівнем фізичної активності, соціальною адаптацією та якістю життя пацієнтів. У багатьох дослідженнях показано, що саме симптоматичний домен має високу прогностичну значущість. Це обґрунтовує його включення до багатовимірних моделей оцінювання ХОЗЛ [10].

Фізична працездатність, яку в усталеній версії BODE-індексу оцінюють за допомогою тестів навантаження, характеризує інтегральний результат функціонування дихальної, серцево-судинної та м'язової систем. Зниження толерантності до фізичного навантаження є одним із найбільш ранніх і клінічно значущих проявів прогресування ХОЗЛ, що має безпосередній зв'язок із ризиком госпіталізацій і смертності. Саме цей компонент надає BODE-індексу додаткової чутливості порівняно зі спрощеними прогностичними моделями [11].

У сучасній фаховій літературі BODE-індекс аналізують не як ізольований інструмент, а як частину ширшої концепції багатовимірної стратифікації ризику. Новітні підходи до прогнозування перебігу ХОЗЛ передбачають поєднання клінічних індексів із даними про коморбідність, загострення, біомаркери та цифрові показники активності. У цьому контексті BODE-індекс є валідованим і клінічно зрозумілим інструментом, який може бути інтегрований у сучасні моделі оцінювання ризику [3].

Отже, теоретичні засади BODE-індексу повністю узгоджуються з сучасною парадигмою ведення пацієнтів із ХОЗЛ, що орієнтована на індивідуалізоване оцінювання тяжкості, прогнозу та потреби в лікуванні. Це створює підґрунтя для подальшого аналізу його діагностичних і прогностичних можливостей відповідно до сучасної клінічної доказової бази.

У контексті сучасної пульмонології коректніше стверджувати, що BODE-індекс має клініко-оцінювальні та стратифікаційні можливості, а не діагностичні у вузькому сенсі (тобто не встановлює діагноз ХОЗЛ). Його роль полягає в кількісному оцінюванні тяжкості, функціонального дефіциту та загального ризик-профілю пацієнта з підтвердженим ХОЗЛ, враховуючи легеневі та позалегеневі домени [12].

У сучасних оглядах та метааналізах щодо прогностичних моделей показано, що багатовимірні індекси, як-от BODE та його варіанти, часто мають кращу клінічну корисність для стратифікації ризику й опису функціонального стану, ніж ізольований показник FEV₁, оскільки поєднують симптоматичний домен і фізичну працездатність [13]. Клінічна цінність BODE у повсякденній практиці полягає у тому, що він дає змогу описати пацієнта не лише через бронхообструкцію, а через інтегральний «функціональний портрет»: симптоми (mMRC), переносимість навантаження (тести фізичної працездатності) та нутритивний статус. Така багатовимірність підтримує ідею, що ХОЗЛ має різні фенотипи перебігу, які потребують різного рівня нагляду та різної інтенсивності втручання [14].

Важливо, що в реальній практиці у частини пацієнтів з формально подібною спірометрією різко відрізняються рівень задишки та фізична витривалість, і саме це визначає обмеження активності, звернення по допомогу та ризик декомпенсації. Саме тому у межах сучасних підходів до стратифікації ризику дедалі частіше обговорюють композитні моделі та шкали, де BODE є валідованим «еталонним» прикладом [15].

Одна з найбільш прикладних тем останніх років – адаптація компонента фізичної працездатності («Е» у BODE) до умов, де 6-хвилинний тест ходьби (6MWD) складно стандартизувати або виконати (простір, пер-

сонал, час); це обґрунтовує інтерес до валідованих замінників. У дослідженні E. B. Vieira et al. запропоновано модифікацію BODE, де 6MWD замінено 4-хвилинним степ-тестом. Потенційно це робить оцінювання доступнішим для амбулаторної ланки. Автори проаналізували прогностичну здатність такої модифікації щодо смертності [11].

Окремий напрям – використання sit-to-stand тестів як більш «кабінетних» показників функціонального домену. Зокрема, R. Bernabeu-Mora et al. описали підхід, де 6MWT замінено на five-repetition sit-to-stand test із фокусом на надійність, узгодженість оцінки (BODE vs BODS) та можливість рутинного практичного застосування [16].

У найновіших працях помітне посилення наукового інтересу до того, чому BODE працює добре: почасти тому, що він непрямо характеризує системні процеси, як от зниження резервів, саркопенію, системне запалення, коморбідні стани. Показовим є дослідження K. Shah et al., у якому проаналізовано асоціації між BODE-індексом і запальними медіаторами (CRP, IL-6, TNF- α). Автори намагалися пов'язати клінічний композитний індекс із лабораторними маркерами системного запалення [14].

Такі дослідження важливі для огляду з двох причин: по-перше, вони описують інтерпретацію BODE як маркера «системної тяжкості», а по-друге, визначають зв'язок мультидименсійних індексів із системним запаленням і тяжкістю перебігу ХОЗЛ, що відповідає сучасному підходу до багатовимірної стратифікації ризику [17].

Ще одна важлива тенденція – виявлення нових предикторів (зокрема на основі інструментальних даних, цифрових або популяційних моделей), що порівнюють із BODE або використовують BODE як референтний рівень. У праці R. Robles-Hernández et al. здійснено порівняння нових предикторів смертності з BODE і його варіантами в конкретних умовах (зокрема популяційних, географічних). Це є свідченням сучасного підходу, у межах якого BODE не «скасовують», а включають у рамку порівняльної валідації [15]. Окремо варто виділити дослідження, в яких аналізували зв'язок показників якості життя та клінічних характеристик із ризиком загострень у пацієнтів із ХОЗЛ. Їхні результати підтверджують сучасний фокус на використанні пацієнт-орієнтованих інструментів та адаптації багатовимірного оцінювання до доступних даних [18].

У сучасних систематичних оглядах прогностичних моделей показано: попри зростання кількості ML/AI-моделей, їхня узагальнюваність і прозорість інколи поступається простим і клінічно інтерпретованим композитним індексам, що мають десятиліття апробації та залишаються корисними як «базова шкала» для ризик-стратифікації та ухвалення клінічних рішень [6].

BODE-індекс найчастіше визначають як базовий клінічний «еталон» багатовимірного оцінювання ризику, з яким порівнюють нові прогностичні моделі або класифікаційні системи. За даними сучасних досліджень, навіть оновлені схеми стратифікації ризику не перевищують за прогностичною точністю спеціалізовані багатовимірні індекси, і при цьому BODE зберігає цінність саме внаслідок включення домену функціональної спроможності.

Особливо показовим є сучасне когортне дослідження Prognostic Properties of the GOLD 2023 Classification System, у межах якого здійснено порівняння нової класифікації GOLD 2023 із попередніми схемами GOLD та індексом BODE як предикторами смертності. Показано, що загальна прогностична здатність GOLD 2023 низька (AUCs 0,557–0,576) та поступається і системі GOLD 1–4 (AUC 0,614), й індексу BODE (AUC 0,715) [19]. На підставі цих даних дійшли висновку, що BODE має вищу дискримінаційну здатність щодо прогнозування смертності, а нові класифікаційні підходи мають обмежену прогностичну силу та не замінюють спеціалізовані багатовимірні інструменти оцінювання ризику.

Питання щодо узагальнюваності є одним із ключових у клінічній практиці. Важливо розуміти, наскільки однаково прогностичні індекси працюють у різних популяціях, географічних умовах і моделях медичної допомоги. Саме в цьому контексті BODE часто застосовують як контрольний інструмент порівняння. Під час дослідження, що здійснили R. Robles-Hernández et al., порівнювали BODE та інші предиктори смертності в пацієнтів, котрі проживають на помірній висоті. Встановлено, що точність прогнозу може змінюватися під впливом факторів довкілля та характеристик популяції [15]. Для клінічної практики це означає, що BODE залишається корисним інструментом, однак його прогностичне значення слід інтерпретувати, враховуючи контекст (етнічні та регіональні особливості, висоту проживання, структуру коморбідності, доступність реабілітації тощо).

У сучасній практиці загострення та госпіталізації є не менш критичними кінцевими точками, ніж смертність, оскільки саме вони визначають втрату функціональної незалежності, економічний тягар і прискорення прогресування ХОЗЛ. В оглядових працях показано, що функціональні домени (переносимість навантаження / фізична активність) відіграють ключову роль в обґрунтуванні того, чому багатовимірні індекси можуть краще визначати ризик несприятливих подій [2].

Це підтверджено результатами досліджень, де запропоновано 6MWD замінювати на більш прості інструменти для ширшого впровадження «функціонального» компонента оцінювання. Так, F. Medina-Mirapeix et al. проаналізували прогностичну здатність five-repetition sit-to-stand test (5-STST) щодо ризику тяжких загострень / госпіталізацій, обґрунтувавши його потенціал як доступного інструмента для виокремлення пацієнтів високого ризику [10]. Клінічне значення функціональної неспроможності та крихкості пацієнтів із ХОЗЛ дослідили R. Bernabeu-Mora et al., у результаті підтверджено важливість простих інструментів оцінювання для прогнозування повторних госпіталізацій і несприятливих подій у рутинній практиці [20].

У сучасній науковій літературі дедалі частіше описують підходи, спрямовані на збереження концепції багатовимірного оцінювання перебігу ХОЗЛ з одночасною адаптацією її до реальних умов клінічної практики та різного рівня ресурсного забезпечення закладів охорони здоров'я. Одним із таких напрямів є модифікація компонента фізичного навантаження у структурі BODE-індексу. Так, у дослідженні E. B. Vieira et al. показано, що варіант індексу із заміною 6MWD на чотирьоххвилинний степ-тест зберігає незалежну прогностичну цінність щодо смертності. Ці дані підтверджують можливість адаптації BODE-індексу для ширшого застосування в умовах обмеженої інфраструктури [11]. Іншим

прикладом є заміна домену фізичної працездатності показниками повсякденної активності, що встановлені за допомогою стандартизованих опитувальників. Так, у роботі A. Ouattas et al. запропоновано модифікацію BODE-індексу, в якій компонент фізичного навантаження замінено на домен активності зі St. George's Respiratory Questionnaire з наступною валідацією прогностичної здатності такого mBODE [21]. Це є свідченням сучасної тенденції переходу від тестів, що потребують спеціальних умов виконання, до інструментів, простіших для інтеграції в амбулаторний маршрут пацієнта [21,22].

Окремою групою модифікованих індексів є BODEx, який часто визначають як зручніший для рутинного застосування, але його ключова клінічна перевага полягає у посиленому акценті на історії загострень і характеристиках клінічного перебігу захворювання. У дослідженні R. Golpe et al. описано методику розробки й валідації BODEx як модифікації BODE-індексу, що може бути застосована в умовах, де проведення тестів фізичного навантаження обмежене [12].

У клінічній практиці оцінювання перебігу ХОЗЛ ґрунтується на багатовимірному підході, що враховує поєднання клінічних симптомів, функціональних показників і фізичної витривалості пацієнта. Використання інтегральних прогностичних індексів, як-от BODE, є одним із прикладів такого підходу, сприяє підвищенню точності оцінювання ризику порівняно з ізольованими показниками функції зовнішнього дихання. Такий підхід підтверджений сучасною концепцією, у межах якої ХОЗЛ визначають як системне захворювання, і комплексне оцінювання стану пацієнта формує більш повне уявлення про перебіг хвороби та прогноз [23].

Ще одним напрямом сучасних досліджень є підвищення прогностичної точності індексів через додавання коморбідних і системних чинників. Показано, що супутні захворювання істотно впливають на клінічний перебіг і прогноз ХОЗЛ, її доцільно враховувати в інструментах стратифікації ризику. Так, використання індексів коморбідності сприяє покращенню оцінки тяжкості стану та прогнозу, особливо в пацієнтів із загостреннями. Це підтверджує концепцію, що BODE може бути доповнений новими компонентами, однак усі нові модифікації потребують зовнішньої валідації та чіткого визначення популяції застосування [7].

У рекомендаціях підкреслено необхідність комплексного оцінювання пацієнта із ХОЗЛ, оскільки функціональні обмеження, симптоми й анамнез загострень мають безпосередній вплив на тактику лікування та моніторинг [9]. Інші дослідники встановили, що перспективним напрямом прогнозування ХОЗЛ є інтеграція багатовимірних клінічних індексів з новими інструментами (біомаркери, цифрові дані, AI-моделі). Разом із тим, прості валідовані шкали, як-от BODE та його варіанти, залишаються важливими як основа для клінічного рішення [24].

На підставі сучасних доказових даних дійшли висновку, що BODE-індекс зберігає високу прогностичну цінність щодо смертності та несприятливих клінічних подій, а актуальні модифікації (BODEx, mBODE, заміна тестів навантаження) свідчать не про «відмову» від індексу, а прагнення зробити багатовимірне оцінювання доступнішим і контекстно адаптованим [22,25].

В останні роки вектор наукової дискусії щодо багатовимірних індексів при ХОЗЛ змістився від питання валідності BODE-індексу як такого до визначення його оптимального місця серед інших прогностичних моделей і доцільності використання залежно від клінічного завдання. Це обґрунтовано і практичними обмеженнями застосування окремих компонентів індексу (зокрема тестів фізичного навантаження), й розширенням спектра клінічних кінцевих точок, що становлять клінічний інтерес для лікаря, включно з ризиком загострень, госпіталізацій, використанням ресурсів системи охорони здоров'я та маршрутизацією пацієнтів у спеціалізовані програми лікування [26].

BODE-індекс вирізняється серед багатовимірних прогностичних моделей завдяки інтеграції функціонального домену, що забезпечує його чутливість до системних проявів ХОЗЛ. На відміну від підходів, які базуються переважно на спірометричних або демографічних показниках, оцінювання фізичної працездатності дає змогу точніше схарактеризувати реальний клінічний стан пацієнта та його функціональні обмеження [27]. У цьому контексті BODE часто визначають як референтний інструмент, з яким порівнюють нові або модифіковані прогностичні моделі [28].

Індекс ADO, що включає вік, задишку та ступінь бронхообструкції, має високу практичну придатність завдяки простоті застосування та доступності його компонентів у більшості клінічних ситуацій. У результаті сучасних досліджень встановлено його прогностичну здатність, зіставну з BODE щодо смертності. Разом із тим, ADO поступається щодо оцінювання функціонального дефіциту та чутливості до змін після терапевтичних втручань, зокрема пульмональної реабілітації. Це обмежує його використання у сценаріях, де важливо визначити динаміку функціонального стану, а не лише статичний прогноз [29].

DOSE-індекс більш орієнтований на поведінкові чинники й анамнез загострень, і це робить його корисним інструментом для визначення ризику повторних загострень і госпіталізацій. Втім, він не передбачає прямого оцінювання фізичної працездатності, і це зменшує інформативність цього індексу щодо системної тяжкості ХОЗЛ та обмежує можливості використання для моніторингу ефективності втручань, спрямованих на покращення толерантності до фізичного навантаження [2].

З огляду на практичні труднощі застосування класичного BODE-індексу запропоновано низку його модифікацій. Найбільш дослідженою є BODEx, де компонент фізичної працездатності замінено показниками загострень. Згідно з результатами валідаційних досліджень, BODEx зберігає високу прогностичну цінність щодо смертності та госпіталізацій, є простішим для застосування в умовах обмежених ресурсів [12]. Разом із тим, така заміна зменшує здатність індексу характеризувати функціональні обмеження, а це має значення для реабілітаційних програм і тривалого моніторингу.

Актуальним залишається пошук альтернативних методів оцінювання фізичної працездатності як складової багатовимірних індексів. Запропоновано використання чотирехвилинного степ-тесту, п'ятиразового тесту «встати – сісти» або доменів активності з валідованих опитувальників як потенційних заміників 6MWD.

Окремо вивчають прогностичне значення передчасного припинення 6MWD як простого маркера ризику порівняно з індексом BODE. Такі підходи дають змогу зберегти концепцію функціонального домену, водночас підвищуючи доступність оцінювання в амбулаторній практиці [5,30]. У систематичних оглядах показано, що такі модифікації можуть бути доцільними за умови чіткої валідації та визначення обмежень кожного з тестів.

Окремим напрямом сучасних досліджень є розширення багатовимірних індексів шляхом включення системних чинників і коморбідності. Показано, що такі стани, як анемія або серцево-судинні захворювання, можуть істотно модифікувати ризик несприятливих наслідків у пацієнтів із ХОЗЛ, особливо в разі госпіталізації. Додавання відповідних компонентів до індексів типу BODE або BODEx потенційно підвищує прогностичну точність у певних клінічних популяціях, однак потребує обережної інтерпретації та зовнішньої валідації [21].

Отже, згідно з результатами порівняльного аналізу сучасних багатовимірних моделей, жоден індекс не є універсальним для всіх клінічних ситуацій. BODE-індекс зберігає провідні позиції як інструмент комплексного оцінювання системної тяжкості та функціонального дефіциту, а спрощені або модифіковані індекси можуть бути більш придатними для швидкої стратифікації ризику, використання в умовах обмежених ресурсів. Вибір конкретного індексу має визначатися клінічною метою оцінки, доступністю необхідних компонентів і характеристиками популяції пацієнтів. Це узгоджується з сучасною концепцією персоналізованої багатовимірної ризик-стратифікації при ХОЗЛ.

У сучасній клінічній практиці BODE-індекс визначають не лише як прогностичний інструмент, але і як засіб підтримки клінічного ухвалення рішень у різних сценаріях ведення пацієнтів із ХОЗЛ. Його практична цінність полягає в можливості інтегрального оцінювання функціонального стану, системної тяжкості захворювання та ризику несприятливих подій, що сприяє індивідуалізації підходу до лікування й моніторингу.

Одним із найбільш обґрунтованих напрямів застосування BODE-індексу є пульмональна реабілітація. У численних дослідженнях підтверджено, що саме функціональний домен BODE робить цей індекс чутливим до змін, спричинених реабілітаційними втручаннями. Зменшення сумарного бала BODE після проходження програм пульмональної реабілітації асоційоване з покращенням переносності фізичного навантаження, зниженням вираженості задишки та покращенням якості життя пацієнтів. На відміну від ізольованих спірометричних показників, динаміка BODE-індексу дає змогу кількісно оцінити клінічний ефект реабілітації та прогнозувати віддалені результати лікування, що підтверджено даними сучасних оглядів і когортних досліджень [28].

Практичне значення BODE-індексу особливо зростає в умовах необхідності стратифікації ризику та визначення інтенсивності спостереження. Пацієнти з високими значеннями BODE потребують частішого клінічного контролю, раннього виявлення загострень і активного менеджменту коморбідних станів. У чинних рекомендаціях наголошено, що така стратифікація дає змогу оптимізувати використання ресурсів системи охо-

рони здоров'я та спрямувати інтервенції на пацієнтів із найбільшим ризиком несприятливих подій [3].

Окремим клінічним сценарієм, у якому BODE-індекс має підтверджену практичну цінність, є стратифікація пацієнтів із тяжким перебігом ХОЗЛ після загострення та госпіталізації. У цьому контексті BODE-індекс використовують як допоміжний інструмент для оцінювання функціональних резервів і прогнозу повторних госпіталізацій та несприятливих клінічних наслідків. Пацієнти з нижчими значеннями індексу мають сприятливіший прогноз, а високі бали асоційовані з вищим ризиком подальшої декомпенсації. Згідно з сучасними даними, BODE-індекс не замінює спеціалізовані критерії оцінювання, але суттєво доповнює їх, забезпечуючи більш цілісну характеристику клінічного стану пацієнта [20].

Особливу роль BODE-індекс відіграє у процесі маршрутизації пацієнтів до трансплантаційних центрів. Згідно з результатами досліджень виживаності кандидатів на трансплантацію легень, застосування BODE-індексу дає змогу оцінювати прогноз у пацієнтів із ХОЗЛ, однак його використання у цій популяції може призводити до певного переоцінювання ризику смертності через відбір хворих із меншою частотою коморбідної патології. Це підтверджує значення багатовимірного оцінювання та своєчасного направлення пацієнтів на консультацію щодо трансплантації легень [4,31]. Високі значення BODE асоціюються з підвищеним ризиком смертності у середньостроковій перспективі, і це обґрунтовує необхідність раннього розгляду питання щодо трансплантації у відповідних клінічних випадках. Разом із тим, автори наголошують, що рішення про включення до листа очікування має ґрунтуватися на комплексній оцінці, де враховано коморбідність, вік, соціальні чинники та потенційну відповідь на терапію [4].

Аналізували також застосування BODE-індексу в контексті прогнозування використання медичних ресурсів і планування паліативної допомоги. Показано, що високі значення індексу корелюють із частішими госпіталізаціями, тривалішим перебуванням у стаціонарі та більшим навантаженням на систему охорони здоров'я. Це обґрунтовує доцільність визначення BODE-індексу не лише під час ухвалення клінічних рішень, але й для стратегічного планування догляду за пацієнтами з тяжким перебігом ХОЗЛ, включно з раннім залученням мультидисциплінарних команд [29].

Окремої уваги потребує використання BODE-індексу в поєднанні з оцінюванням коморбідності. Згідно з результатами досліджень, такі системні чинники, як анемія, серцево-судинні захворювання або м'язова слабкість, можуть модифікувати прогностичне значення індексу та впливати на клінічні рішення. У цьому контексті BODE визначають як базовий показник, що може бути доповнений іншими даними для точнішої персоналізації ведення пацієнтів у складних клінічних ситуаціях [5].

Отже, у сучасній клінічній практиці BODE-індекс використовують як багатфункціональний інструмент, що виходить за межі прогнозування смертності. Застосування цього індексу в реабілітації, хірургічних і трансплантаційних програмах, стратифікації ризику та плануванні тривалого догляду підтверджує його актуальність у системі багатовимірного оцінювання ХОЗЛ. Разом із тим, ефективність використання BODE-індексу

залежить від коректної інтерпретації результатів, урахування клінічного контексту та інтеграції з іншими інструментами оцінювання, що відповідає сучасній парадигмі персоналізованої медицини.

Незважаючи на широку доказову базу та підтверджену клінічну цінність, застосування BODE-індексу в сучасній практиці має низку обмежень, які необхідно враховувати під час інтерпретації результатів та ухвалення клінічних рішень. Розуміння та врахування цих обмежень є ключовим для запобігання надмірному спрощенню оцінювання перебігу хронічного обструктивного захворювання легень і для коректної інтеграції індексу в індивідуалізовані стратегії ведення пацієнтів.

Одним із принципових обмежень BODE-індексу є залежність окремих його компонентів від факторів, що не пов'язані безпосередньо з тяжкістю легеневої патології. Так, фізична працездатність, яка є ключовим елементом індексу, може суттєво знижуватися внаслідок коморбідних станів, зокрема серцево-судинних захворювань, патології опорно-рухового апарату, неврологічних розладів або загальної деондції, що не завжди характеризує ступінь легеневої дисфункції. У таких випадках високий BODE-індекс може визначитися сумарним впливом супутньої патології, а не ізольованим перебігом ХОЗЛ, ускладнюючи інтерпретацію результатів у клінічному контексті.

Суб'єктивний характер оцінювання задишки за шкалою mMRC також становить потенційне джерело варіабельності. Вираженість задишки залежить не лише від фізіологічних параметрів, але й від психологічних, соціальних і культурних чинників. Це може призводити до розбіжностей між суб'єктивними симптомами та об'єктивними показниками функції легень, особливо в популяціях із різними рівнями фізичної активності та соціальної підтримки.

Організаційні та ресурсні обмеження також впливають на впровадження BODE-індексу в рутинну практику. Проведення стандартного тесту фізичного навантаження потребує відповідної інфраструктури, підготовленого персоналу та часу, що може бути складно реалізувати в умовах первинної ланки або перевантажених амбулаторних служб. Саме ці практичні труднощі актуалізували розробку модифікованих варіантів індексу й альтернативних тестів фізичної працездатності. Втім, такі модифікації можуть асоціюватися зі зниженням зіставності результатів і потребують окремої валідації.

Ще одним обмеженням є відносна статичність частини компонентів BODE-індексу, зокрема показників бронхообструкції та індексу маси тіла, що можуть змінюватися повільно і не завжди чутливо характеризувати короткострокові клінічні зміни. Це обмежує можливості використання індексу для оцінювання ефективності окремих фармакологічних втручань у короткостроковій перспективі та підтверджує необхідність поєднання BODE з іншими інструментами моніторингу [32].

Згідно з сучасними даними, багатовимірні індекси не слід використовувати як ізольований критерій для ухвалення клінічних рішень. BODE-індекс не є діагностичним інструментом і не може замінити комплексне клінічне обстеження, що включає спірометрію, аналіз анамнезу загострень, оцінювання коморбідності та соціальних чинників. Надмірне покладання на числове

значення індексу без урахування клінічного контексту може призводити до субоптимальних рішень щодо ведення пацієнтів.

Перспективи подальших досліджень у цій галузі пов'язані з удосконаленням багатовимірних моделей оцінювання ХОЗЛ шляхом інтеграції BODE-індексу з новими прогностичними чинниками. Серед перспективних напрямів – поєднання клінічних індексів з біомаркерами системного запалення, показниками м'язової функції, даними цифрового моніторингу фізичної активності та алгоритмами машинного навчання. Такі підходи потенційно можуть підвищити точність прогнозування та сприятимуть персоналізації оцінки ризику, однак потребують масштабної зовнішньої валідації та стандартизації.

Отже, BODE-індекс слід визначити як валідований і клінічно корисний інструмент багатовимірного оцінювання, але його застосування має чітко визначені межі. Оптимальне використання цього індексу можливе лише за умови інтеграції з клінічною оцінкою лікаря, урахування коморбідності та контексту застосування, а також постійного оновлення підходів відповідно до сучасних наукових даних.

Висновки

1. BODE-індекс – один із найбільш обґрунтованих і клінічно значущих інструментів багатовимірного оцінювання перебігу ХОЗЛ. На відміну від одновимірних показників, BODE-індекс дає змогу інтегрувати легеневі та позалегеневі компоненти захворювання, забезпечує більш повну характеристику функціонального стану пацієнтів і їхнього прогнозу.

2. Підтверджено високу прогностичну цінність BODE-індексу щодо смертності, ризику загострень і госпіталізацій у різних клінічних популяціях. Включення домену фізичної працездатності надає індексу особливої чутливості до системних наслідків ХОЗЛ і дає змогу оцінювати клінічно значущі зміни, що не можуть бути визначені ізольовано спірометричними даними.

3. Порівняння BODE з іншими багатовимірними моделями показало, що жоден індекс не є універсальним для всіх клінічних сценаріїв. Разом із тим, BODE-індекс зберігає провідні позиції у випадках, коли необхідне комплексне оцінювання тяжкості та функціонального дефіциту, зокрема при пульмональній реабілітації, тривалому моніторингу та маршрутизації пацієнтів до спеціалізованих програм лікування. Спрощені або модифіковані індекси можуть бути доцільними в умовах обмежених ресурсів або при фокусі на окремі клінічні кінцеві точки.

4. Застосування BODE-індексу у сучасній клінічній практиці виходить за межі прогнозування смертності та включає підтримку ухвалення клінічних рішень, стратифікацію ризику, планування інтенсивності спостереження та оцінювання ефективності нефармакологічних втручань. Інтерпретація його результатів потребує урахування коморбідності, клінічного контексту та ресурсних можливостей конкретного закладу охорони здоров'я.

Перспективи подальших досліджень пов'язані з інтеграцією BODE-індексу з новими прогностичними підходами, включно з біомаркерами, цифровими показниками фізичної активності та алгоритмами штучного інтелекту.

Така інтеграція може сприяти подальшій персоналізації оцінювання ризику та оптимізації ведення пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень, зберігаючи при цьому прозорість і клінічну інтерпретованість багатовимірних індексів.

Фінансування

Дослідження здійснено без фінансової підтримки.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 12.02.2026

Після доопрацювання / Revised: 16.04.2026

Схвалено до друку / Accepted: 21.04.2026

Відомості про авторів:

Пожидаєв Р. А., аспірант каф. пропедевтики внутрішньої медицини, променевої діагностики та променевої терапії, Навчально-науковий інститут післядипломної освіти, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0009-0006-8327-549X

Лукашенко Л. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. пропедевтики внутрішньої медицини, променевої діагностики та променевої терапії, Навчально-науковий інститут післядипломної освіти, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-9736-6989

Information about the authors:

Pozhydaiev R. A., MD, PhD student, Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Radiology, and Radiation Therapy, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Lukashenko L. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Radiology, and Radiation Therapy, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.



Ростислав Пожидаєв (Rostyslav Pozhydaiev)
rostyslav.pozhydaiev2000@ukr.net

References

- Gómez-Martínez M, Rodríguez-García W, González-Islas D, Orea-Tejeda A, Keirns-Davis C, Salgado-Fernández F, et al. Impact of Body Composition and Sarcopenia on Mortality in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients. *J Clin Med*. 2023;12(4):1321. doi: 10.3390/jcm12041321
- Corlateanu A, Plahotniuc A, Corlateanu O, Botnaru V, Bikov A, Mathioudakis AG, Covantev S, Siafakas N. Multidimensional indices in the assessment of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. 2021;185:106519. doi: 10.1016/j.rmed.2021.106519
- Aung H, Vermeersch K, McAuley H, Ramakrishnan S, Abdo M, Beersaerts A, et al. Multidimensional prognostic risk stratification of COPD exacerbations: the baseline, acuity, and trigger (BAT) model. *Lancet Respir Med*. 2026;14(2):174-86. doi: 10.1016/S2213-2600(25)00362-5
- Leard LE, Holm AM, Valapour M, Glanville AR, Attawar S, Aversa M, et al. Consensus document for the selection of lung transplant candidates: An update from the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2021;40(11):1349-79. doi: 10.1016/j.healun.2021.07.005
- Mumtaz M, Venkatachalapathi S, Mohammed T, Sudeshna P, Kota T, Gandhi SS, et al. The BODE (Body Mass Index, Airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise Capacity) Index in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Comprehensive Clinical Assessment Tool. *Cureus*. 2025;17(10):e95206. doi: 10.7759/cureus.95206
- Bellou V, Belbasis L, Konstantinidis AK, Tzoulaki I, Evangelou E. Prognostic models for outcome prediction in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and critical appraisal. *BMJ*. 2019;367:l5358. doi: 10.1136/bmj.l5358
- Almagro P, Soler-Cataluña JJ, Huerta A, González-Segura D, Cosío BG; CLAVE Study Investigators. Impact of comorbidities in COPD clinical control criteria. The CLAVE study. *BMC Pulm Med*. 2024;24(1):6. doi: 10.1186/s12890-023-02758-0
- Testa D, Magnoni P, Fanizza C, Bussa M, Zanfino A, Khaleghi Hashemi-an D, et al. Prognostic Models for Disease Progression and Outcomes in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2025;14(24):8725. doi: 10.3390/jcm14248725
- Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 report. GOLD Executive Summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(5):557-82. doi: 10.1164/rccm.201701-0218PP
- Medina-Mirapeix F, Valera-Novella E, Morera-Balaguer J, Bernabeu-Mora R. Prognostic value of the five-repetition sit-to-stand test for mortality in people with chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Phys Rehabil Med*. 2022;65(5):101598. doi: 10.1016/j.rehab.2021.101598
- Vieira EB, Degani-Costa LH, Amorim BC, Oliveira LB, Miranda-Silva T, Sperandio PC, et al. Modified BODE Index to Predict Mortality in Individuals With COPD: The Role of 4-Min Step Test. *Respir Care*. 2020;65(7):977-83. doi: 10.4187/respcare.06991
- Golpe R, Esteban C, Figueira-Gon Alves JM, Amado-Diogo CA, Blanco-Cid N, Aramburu A, et al. Development and validation of a prognostic index (BODEXS90) for mortality in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonology*. 2023;29(4):276-83. doi: 10.1016/j.pulmoe.2020.10.008
- Kamath S, Kumar A, Panda SK, Samanta RP. Correlation of BODE index with quality of life in stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) patients – A prospective study. *J Family Med Prim Care*. 2020;9(11):5606-13. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_735_20
- Shah K, Bhat HP, Kadam M, Kachalia P, Kuchi Y, Siroha M, et al. Assessment of the BODE Index and Its Association With Inflammatory Mediators in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients. *Cureus*. 2024;16(10):e72172. doi: 10.7759/cureus.72172
- Robles-Hernández R, Centeno-Saenz GI, Ramírez-Venegas A, Thirion-Romero I, Hernández-Zenteno R, Guinto-Ramírez SP, et al. Validation of new predictors of mortality and BODE index variants in patients with COPD at moderate altitude. *ERJ Open Res*. 2025;11(1):00333-2024. doi: 10.1183/23120541.00333-2024
- Bernabeu-Mora R, Valera-Novella E, Sánchez-Martínez MP, Medina-Mirapeix F. Improving the Reliability Between the BODE Index and the BODS Index in Which the 6-Min Walk Test Was Replaced with the Five-Repetition Sit-to-Stand Test. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2022;17:643-52. doi: 10.2147/COPD.S347696
- Saman M, Naseem S, Baneen U. Inflammatory Markers and Disease Severity in COPD: Insights from the BODE Index. *African Journal of Biomedical Research*. 2024;27(4S):11036-43. doi: 10.53555/AJBR.v27I4S.5799
- Chai CS, Ng DL, Bt Mos S, Ibrahim M, Tan SB, Pang YK, et al. COPD exacerbations and patient-reported outcomes according to post-bronchodilator FEV₁ – a post-hoc analysis of pooled data. *BMC Pulm Med*. 2023;23(1):150. doi: 10.1186/s12890-023-02436-1
- Brat K, Svoboda M, Zatloukal J, Plutinsky M, Volakova E, Popelkova P, Novotna B, Dvorak T, Kobizek V. Prognostic Properties of the GOLD 2023 Classification System. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2023;18:661-7. doi: 10.2147/COPD.S410372
- Bernabeu-Mora R, García-Guillamón G, Valera-Novella E, Giménez-Giménez LM, Escolar-Reina P, Medina-Mirapeix F. Frailty is a predictive factor of readmission within 90 days of hospitalization for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a longitudinal study. *Ther Adv Respir Dis*. 2017;11(10):383-92. doi: 10.1177/1753465817726314
- Quattas A, Azarian M, Bryant MS, Nguyen CK, Rodriguez N, Torres Ruiz IP, et al. Telehealth pulmonary rehabilitation enhances functional capacity and quality of life in veterans with chronic obstructive pulmonary disease: a 12-week single-arm intervention study. *Sci Rep*. 2025;15(1):43118. doi: 10.1038/s41598-024-84518-6
- Park JH, Lee HJ, Rhee CK, Park YB, Lee JH, Yoon HK, et al. Validation of the modified BODE index using the activity domain of St George's Respiratory Questionnaire. *ERJ Open Res*. 2025;11(5):01239-2024. doi: 10.1183/23120541.01239-2024
- Celli BR, Wedzicha JA. Update on Clinical Aspects of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*. 2019;381(13):1257-66. doi: 10.1056/NEJMr1900500
- Cheng W, Zhou A, Song Q, Zeng Y, Lin L, Liu C, et al. Development and validation of a nomogram model for mortality prediction in stable chronic obstructive pulmonary disease patients: A prospective observational study in the RealDTC cohort. *J Glob Health*. 2024;14:04049. doi: 10.7189/jogh.14.04049
- Li CL, Lin MH, Chen PS, Tsai YC, Shen LS, Kuo HC, et al. Using the BODE Index and Comorbidities to Predict Health Utilization Resources

- in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2020;15:389-95. doi: [10.2147/COPD.S234363](https://doi.org/10.2147/COPD.S234363)
26. Agustí A, Celli BR, Criner GJ, Halpin D, Anzueto A, Barnes P, et al. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2023 Report: GOLD Executive Summary. *Am J Respir Crit Care Med.* 2023;207(7):819-37. doi: [10.1164/rccm.202301-0106PP](https://doi.org/10.1164/rccm.202301-0106PP)
 27. Li CL, Chang HC, Tseng CW, Tsai YC, Liu JF, Chan CC, et al. The DOSE index in chronic obstructive pulmonary disease: evaluating healthcare costs. *BMC Pulm Med.* 2024;24(1):560. doi: [10.1186/s12890-024-03368-0](https://doi.org/10.1186/s12890-024-03368-0)
 28. Ajay D, Bhatnagar M, Chandra N. BODE index: A predictor of hospitalization and severity in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Bioinformation.* 2025;21(7):1831-35. doi: [10.6026/973206300211831](https://doi.org/10.6026/973206300211831)
 29. Li CL, Chang HC, Tseng CW, Tsai YC, Liu JF, Tsai ML, et al. Comparison of BODE and ADO Indices in Predicting COPD-Related Medical Costs. *Medicina (Kaunas).* 2023;59(3):577. doi: [10.3390/medicina59030577](https://doi.org/10.3390/medicina59030577)
 30. Youk CS, Kim DK, Rhee CK, Choi CW, Lim SY, Kim SH, et al. Early termination of six-min walk test in COPD as simple prognostic marker vs. BODE index. *Respir Med.* 2025;250:108538. doi: [10.1016/j.rmed.2025.108538](https://doi.org/10.1016/j.rmed.2025.108538)
 31. Reed RM, Cabral HJ, Dransfield MT, Scharf SM, Sin DD, Celli BR, et al. Survival of lung transplant candidates with COPD: BODE score reconsidered. *Chest.* 2018;153(3):697-701. doi: [10.1016/j.chest.2017.10.008](https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.10.008)
 32. Mendes Xavier D, Lanza Galvão E, Aliane Fonseca A, de Souza GM, Pereira Lima V. Effects of Home-Based Pulmonary Rehabilitation on Dyspnea, Exercise Capacity, Quality of Life and Impact of the Disease in COPD Patients: A Systematic Review. *COPD.* 2022;19(1):18-46. doi: [10.1080/15412555.2021.2020234](https://doi.org/10.1080/15412555.2021.2020234)

Variant anatomy and spatial relationships of the structures of the cardiac venous system: a narrative review

T. V. Protsak^{A,E,F}, I. S. Zabrodskiy^{B,C,D}

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

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

Keywords:

venous system, coronary sinus, variant anatomy, cardiac veins, Thebesian veins, angiology, anatomy, human.

Zaporozhye

Medical Journal.
2026;28(4):380-386

Cardiovascular diseases remain the leading cause of morbidity and mortality worldwide. Despite extensive research on the arterial cardiac vasculature, the venous system of the heart remains insufficiently studied, particularly with regard to its anatomical variability and complex spatial organization. The growing use of minimally invasive and interventional cardiology procedures highlights the clinical importance of detailed knowledge of cardiac venous morphology.

Aim. To summarize current morphofunctional data on the cardiac venous system, with emphasis on anatomical variability and spatial relationships among venous structures.

Materials and methods. A systematic review of scientific publications from the past 20 years was performed, including original studies, reviews, monographs, and electronic resources indexed in PubMed, Scopus, and Web of Science. The search employed the keywords: “coronary veins”, “coronary sinus”, “Thebesian veins”, “variant anatomy”, “cardiac venous system”, and “myocardial drainage”. Data were systematized according to the classification, topography, angioarchitecture, morphometry, and myocardial drainage pathways of the major and minor cardiac venous systems.

Results. The cardiac venous system consists of two interrelated components – the major and minor venous systems – responsible for drainage of the subepicardial and subendocardial myocardial layers, respectively. The coronary sinus, its tributaries, and major cardiac veins, including the great, middle, left marginal, small cardiac, and oblique vein of the left atrium, were analyzed. The Thebesian veins were identified as key elements of the intramyocardial venous network. Marked individual variability in venous angioarchitecture was observed, leading to differences in regional myocardial drainage.

Conclusions. Pronounced anatomical variability of the cardiac venous system underscores the need for detailed morphological evaluation when planning minimally invasive and interventional procedures. The summarized data have important practical implications for cardiologists, interventional surgeons, radiologists, and morphologists and may contribute to improved diagnostic and therapeutic strategies.

Ключові слова:

венозна система серця, коронарна пазуха, варіантна анатомія, серцеві вени, Тебезієві вени, ангіологія, анатомія, людина.

Запорізький

медичний журнал.
2026. Т. 28, № 4(157).
С. 380-386

Варіантна анатомія та особливості взаємного розташування структур веннозної системи серця: наративний огляд

Т. В. Процак, І. С. Забродський

Захворювання серцево-судинної системи залишаються провідною причиною захворюваності та смертності у світі. Незважаючи на ґрунтовні дослідження артеріального русла серця, його венозну систему досі вивчено недостатньо, особливо в аспекті її анатомічної варіабельності та складної просторової організації. Поширення застосування малоінвазивних та інтервенційних кардіологічних втручань обґрунтовує клінічну значущість точних даних щодо морфології вен серця.

Мета роботи – узагальнити сучасні морфофункціональні дані щодо веннозної системи серця з акцентом на анатомічну варіабельність і просторові взаємовідношення між венозними структурами.

Матеріали і методи. Здійснили систематичний огляд наукових публікацій за останні 20 років, що включав оригінальні дослідження, огляди, монографії та електронні ресурси, індексовані в базах PubMed, Scopus і Web of Science. Пошук виконали за такими ключовими словами: «coronary veins», «coronary sinus», «Thebesian veins», «variant anatomy», «cardiac venous system», «myocardial drainage». Отримані дані систематизовано за класифікацією, топографією, ангіоархітектонікою, морфометрією та шляхами венозного дренажу міокарда основних і додаткових венозних систем серця.

Результати. Венозна система серця складається з двох взаємно пов'язаних компонентів – великої та малої венозних систем, що забезпечують відтік крові відповідно від субепікардіальних і субендокардіальних шарів міокарда. Проаналізовано вінцеву пазуху, її притоки та основні вени серця, зокрема велику, середню, ліву крайову, малу серцеву вену та косу вену лівого передсердя. Вени Тебезія визначено як ключові елементи внутрішньоміокардіальної веннозної мережі. Виявлено виражену індивідуальну варіабельність ангіоархітектоніки вен, що зумовлює відмінності регіонарного венозного дренажу міокарда.

Висновки. Значна анатомічна варіабельність веннозної системи серця зумовлює необхідність її детального морфологічного аналізу під час планування малоінвазивних та інтервенційних втручань. Узагальнені дані мають важливе практичне значення для кардіологів, інтервенційних хірургів, радіологів і морфологів та можуть сприяти оптимізації діагностичних і лікувальних підходів.

Diseases of the circulatory system continue to occupy a leading position among the causes of disability and mortality worldwide. According to data from contemporary literature on cardiac morphology, despite extensive research on the cardiovascular system, the parameters characterizing the angioarchitecture of the venous system remain insufficiently studied and inadequately systematized.

The cardiac veins are considerably less investigated than their counterparts, the coronary arteries. However, the clinical significance of the coronary venous system should not be underestimated. Minimally invasive interventions that rely on detailed knowledge of the structure of this venous network are increasingly being developed. It has been demonstrated that such therapeutic approaches significantly improve cardiac function and enhance the efficiency of cardiac rhythm. Therefore, in-depth knowledge of the architecture of the coronary venous system is essential for optimizing cardiac performance.

The literature provides general information regarding the location of cardiac veins and venous sinuses; nevertheless, venous pathways are highly variable, rendering exceptions more common than standardized patterns. Consequently, advanced imaging techniques and careful consideration of potential venous variations may substantially improve clinical outcomes. For instance, awareness of the diameter, course, and valvular structures of cardiac veins allows for anticipation of technical difficulties during interventional procedures and facilitates informed clinical decision-making [1,2,3,4].

Aim

The aim of the study was to present the morphofunctional parameters of the venous component of the cardiac vascular system that characterize the spatial relationships among the cardiac veins.

Material and methods

To investigate the variant anatomy and spatial relationships of the cardiac venous system, a comprehensive literature review covering the last 20 years was conducted. The review included original articles, monographs, and electronic resources retrieved from the PubMed, Scopus, and Web of Science databases using the following keywords: "coronary veins", "coronary sinus", "Thebesian veins", "variant anatomy", "cardiac venous system", and "myocardial drainage".

The analysis focused on the spatial organization of the major and minor cardiac venous systems, the interrelationships among the principal venous trunks, structural variations of the coronary sinus and its tributaries, as well as the morphology of the Thebesian veins. The collected data were systematized according to the classification of the major and minor venous systems, the localization of veins relative to the myocardium and coronary arteries, morphometric parameters (diameter, length, and number of tributaries), and the drainage pathways of the subendocardial and subepicardial layers of the myocardium.

Results

Based on their anatomy, the cardiac veins can be divided into three main categories. The first category comprises the

coronary sinus and its tributaries, which drain the majority of the myocardial walls. The second category includes the system of transitional cardiac veins; these vessels drain the anterior regions of the right ventricle and open directly into the cavity of the right atrium. The third category consists of the Thebesian veins, which serve the intramural and subendocardial regions of the heart and drain directly into the cavities of any of the four cardiac chambers [5,6,7,8].

According to the contemporary classification system developed for clinical application, the cardiac venous system is divided into two principal components. These two interacting systems comprise the tributaries of the major and minor cardiac venous systems. The major system consists of large vessels that collect blood from the greater part of the outer myocardium, whereas the minor system is composed predominantly of Thebesian vessels and primarily functions to return venous blood from the inner myocardial walls.

Accordingly, the vessels of the major system are located within the subepicardial layer of the myocardium. Extending over the surface of the ventricular and atrial myocardium, these veins do not strictly adhere to topographic boundaries; however, the larger collecting veins are typically situated within the interventricular grooves and drain into the coronary sinus. The connecting components of this system include the coronary sinus and its ventricular tributaries, the anterior cardiac venous system, the veins of the interventricular septum, as well as the left and right atrial veins. Most of these vessels are readily identifiable, contain valves, and collect blood from the subepicardial layers of the myocardium [9,10,11].

The minor system, accordingly, consists of the smallest cardiac veins that drain the inner layers of the myocardium. These vessels are also referred to as the true Thebesian veins and are located within the subendocardial layer of the myocardium. They establish connections with intramyocardial arteries and veins and open directly into the cavities of all cardiac chambers. Characteristically, the orifices through which these vessels open into the chambers have a diameter of less than 0.5 mm and are not equipped with valves.

More specifically, these venous structures can be subdivided into four distinct components. Venoluminal vessels connect the intramural venous networks directly to the cardiac chambers. Venosinusoidal vessels link the intramural veins with subendocardial sinusoids, which drain the inner layers of the myocardium of both the atrial and ventricular walls; in turn, these sinusoids empty into the cardiac chambers. Arterioluminal vessels connect small arteries and arterioles directly to the atria or ventricles. In addition, arteriosinusoidal vessels are distinguished; these connect thin arteries or arterioles with sinusoidal spaces located within the inner layers of the atrial and ventricular walls [5,10,12,13,14].

An additional classification scheme may be of particular importance in imaging diagnostics. In addition to the classical nomenclature of venous tributaries based on their points of origin, venous segments can be further described according to the myocardial territory they drain. Within this classification, emphasis is placed on the left ventricular myocardium, as this region is most frequently targeted for ventricular pacing.

It is widely accepted that optimal pacing requires appropriate positioning of pacing leads. A detailed description

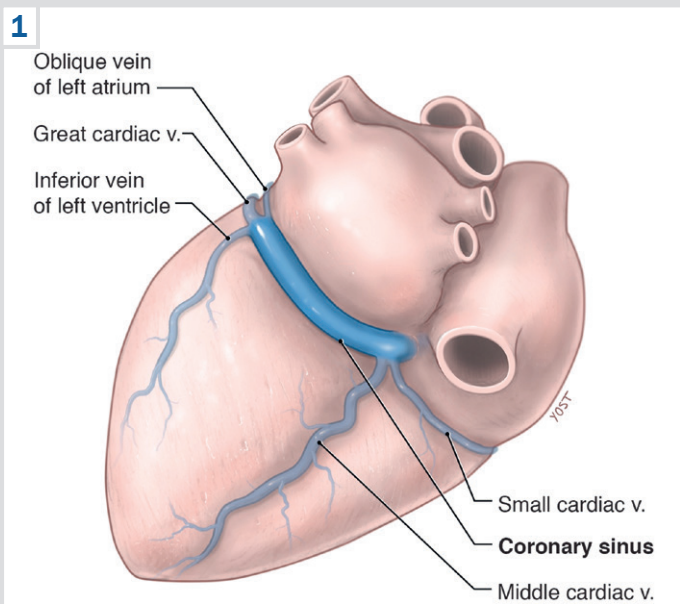


Fig. 1. Coronary sinus [5]. Illustration by Katie Yost MS, CMI ©2019, provided under CC-BY-NC-ND.

of the local veins available for lead placement expands the electrophysiologist's options by enabling correlation between a classically described cardiac vein and its specific ventricular myocardial drainage territory. This system relies on the description of the left ventricular myocardium as comprising anterior, lateral, and posterior segments, with additional identification of basal, mid, and apical portions. Consequently, the myocardium is divided into nine segments within a combined three-dimensional grid.

This classification can be applied to describe venous drainage through the primary, secondary, and tertiary branches of the coronary venous system [15,16,17].

The major cardiac veins drain the greater part of the myocardium. These vessels are of particular clinical relevance during procedures such as left ventricular lead placement and ablation therapy. In this review, the angioarchitecture of these vessels under normal conditions is examined, with emphasis on common anatomical variations.

The coronary sinus (Fig. 1) collects blood from the majority of the left-sided cardiac chambers. The sinus begins at the termination of the great cardiac vein and courses through the left atrioventricular groove to terminate in the right atrium. It is associated with the myocardium of the left atrium but possesses its own myocardial wall. During ventricular systole, the coronary sinus receives blood from the ventricular veins and expels it into the right atrium during atrial systole [18,19].

The diameter and length of the coronary sinus exhibit considerable variability. Previous reports show notable differences, reflecting the small sample sizes and differing measurement methodologies. The diameter of the sinus has been reported to average approximately 1 cm, ranging from 6 mm to 16 mm, while its diameter at the right atrium varies between 5 mm and 20 mm. The coronary sinus typically has an oval shape, with the superior-inferior diameter exceeding the anteroposterior dimension in a ratio of 5:4. It has been noted that the dimensions of the coronary sinus correlate with the overall cardiac mass [20,21].

The larger coronary veins terminate in the coronary sinus. Accordingly, the main tributaries of the sinus include the great cardiac vein (or anterior interventricular vein), the middle cardiac vein, veins draining the inferior diaphragmatic surface of the left ventricle, the left marginal veins, the oblique vein of the left atrium, and the small cardiac vein. A wide range of variations exists in both these tributaries and the regions of the ventricular myocardium from which they drain [22,23].

The great cardiac vein is the largest of the cardiac veins and is also referred to as the anterior cardiac vein or, according to anatomical nomenclature, the anterior interventricular vein. This vein collects blood from the anterior interventricular septum, the anterior surfaces of both ventricles, portions of the left atrium, and the apical region of the heart.

The vessel originates in the anterior interventricular sulcus or near the apex of the heart, often arising as a small branch from the dense subepicardial venous network or from the confluence of two to three smaller veins. In the literature, the vein has been described as running either to the right or left of the anterior interventricular artery. Regardless of its initial position, the anterior interventricular vein courses leftward to continue as the great cardiac vein.

It has been reported that in nine out of ten cases, the vein crosses superficially to the left coronary artery, while in one case it passes deep to the artery. Studies have also examined the variable spatial relationships of the vein with branches of the left coronary artery within the so-called triangle of Brocq and Mouchet. The vein has been described as superficial relative to some arterial branches and deep relative to others. Despite these variations, reflecting significant differences in venous morphology, once the vein traverses the triangle of Brocq and Mouchet, it typically maintains a superficial course alongside the circumflex coronary artery [5,11,24,25].

Throughout its course, the great cardiac vein collects blood from veins of both the left and right ventricles. Other tributaries include the left marginal veins, certain left atrial veins, and the inferior veins of the left ventricle. The great cardiac vein terminates in the coronary sinus, with its proximal portion frequently enveloped by the muscular wall of the sinus.

The middle cardiac vein (Fig. 2), also referred to as the posterior interventricular vein – although “inferior” more accurately reflects its course – drains the diaphragmatic walls of the ventricular chambers as well as a large portion of the muscular interventricular septum. This vein is a consistent structure, originating either as a single vessel or from the confluence of two superficial veins near the apical region of the ventricles. The vein has also been described as meeting the anterior interventricular vein at the apex, thereby forming a complete venous loop together with the coronary sinus.

Typically, the middle cardiac vein drains into the coronary sinus near its opening into the right atrium; less commonly, its terminal portion may open directly into the right atrium. The main tributaries include the inferior and left marginal veins. The inferior left ventricular vein, located at the apex, collects blood from the lateral and diaphragmatic walls of the left ventricle. Most commonly, the vein is present as a single large vessel, although several smaller veins may drain the same myocardial regions. In approximately 20 % of individuals, this

vessel may be absent; in such cases, the left marginal vein is responsible for draining the majority of the left ventricular wall. Although the distal end of the inferior left ventricular vein is highly variable, it typically terminates in the coronary sinus, though it may also drain into the great cardiac vein [1,5,26].

The left marginal vein (Fig. 3), also referred to as the obtuse marginal vein, has been identified in approximately nine-tenths of a large population. The vein courses along the left marginal surface of the heart, draining a substantial portion of the left ventricular myocardium, and is typically positioned superficial to the marginal branch of the left coronary artery [5,6,27].

The oblique vein of the left atrium (Fig. 4) was first described in the classical study by Marshall, which also established its origin as a remnant of the left superior vena cava. The vein descends along the lateral and inferior walls of the left atrium and joins the great cardiac vein to form the coronary sinus. Consequently, most researchers combine the oblique and great cardiac veins to define the origin of the coronary sinus, although others consider the sinus to begin at the site of the Vieussens valve [5,27].

The small cardiac vein (Fig. 5) typically serves as a tributary of the coronary sinus, although it may also drain directly into the right atrium. It is also referred to as the right coronary vein. Morphological studies have identified the small cardiac vein in approximately half of examined cases. When present, the vein may course superficially or deep to the right coronary artery, terminating in the right portion of the coronary sinus or draining directly into the right atrium. Depending on its size, the small cardiac vein drains a substantial portion of the right atrial walls and the diaphragmatic surface of the right ventricle [5,27].

The right marginal vein, classically known to anatomists as the vein of Galen – distinct from the cranial great vein of Galen – originates at or slightly above the apex of the heart. It then ascends along the diaphragmatic and anterior walls of the ventricles. Some investigators have identified this vein in no more than one-sixth of examined specimens, reflecting the possibility of considering the right marginal vein as one of the anterior cardiac veins. In certain cases, the vein drains into the small cardiac vein, while in the majority it empties directly into the right atrium. The right marginal vein has also been described as a tributary of the inferior interventricular vein [25,27].

The anterior cardiac veins connect the small cardiac veins, accessory veins, and the unnamed veins of Vieussens. This group drains approximately two-thirds of the anterior and anterolateral walls of the right ventricle. The number of anterior cardiac veins varies from one to three. Each vein may open individually into the right atrium, or the veins may join to form a common venous trunk that empties into the right atrium [29].

The large left and right ventricular veins drain the outer two-thirds of the ventricular walls. These highly variable tributaries are not individually named but are described according to their anatomical location [30].

The left atrial veins are divided into three distinct groups: posterolateral veins, posterosuperior veins, and septal veins. Although these veins have a small diameter, they are considered part of the major coronary venous system. The posterolateral veins follow a relatively consistent pattern, draining primarily the posterior and lateral walls of the atria

2

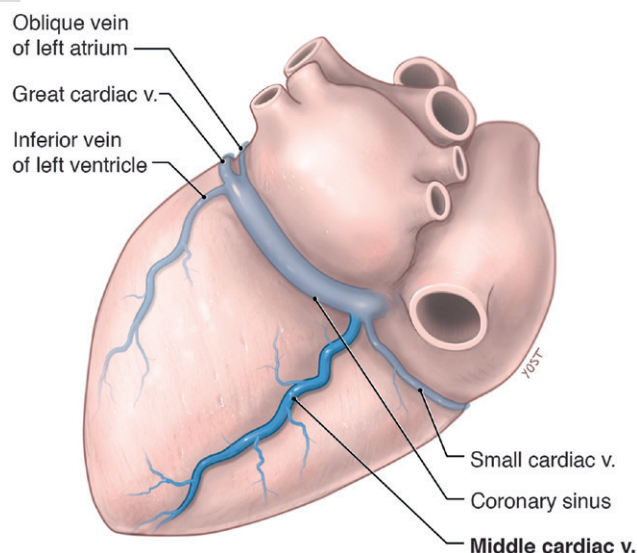


Fig. 2. Middle cardiac vein [5]. Illustration by Katie Yost MS, CMI ©2019, provided under CC-BY-NC-ND.

3

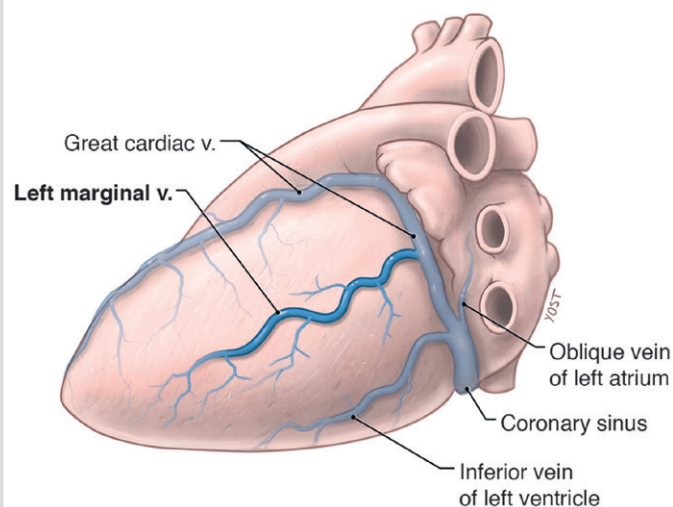


Fig. 3. Left marginal vein [5]. Illustration by Katie Yost MS, CMI ©2019, provided under CC-BY-NC-ND.

as well as the atrial appendage. Typically, there are two to three veins draining the appendage muscles and one to two veins draining the atrial walls. The oblique vein of Marshall often falls within this category, draining into the coronary sinus along with most of the posterolateral veins of the left atrium. The posterosuperior veins drain a small region of myocardium located between the atrial cavities and are further subdivided into anterior and posterior veins [30].

The right atrial veins drain the walls of the right atrium, which are located intramyocardially. Their function is to collect blood from smaller atrial veins and deliver it into the atrial cavity. The right atrial veins can be subdivided into small, large, long, or short intramyocardial segments, as

4

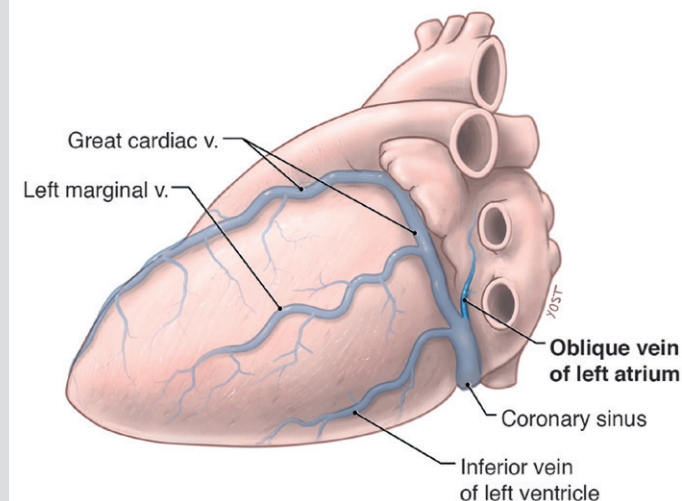


Fig. 4. Oblique vein of the left atrium [5]. Illustration by Katie Yost MS, CMI ©2019, provided under CC-BY-NC-ND.

5

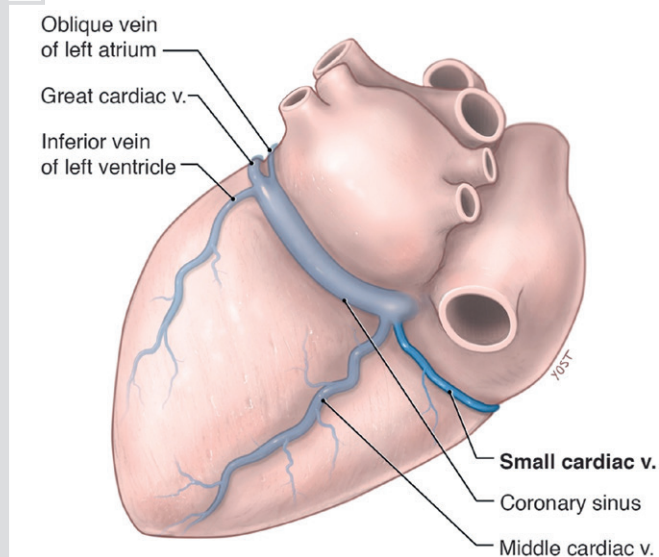


Fig. 5. Small cardiac vein [5]. Illustration by Katie Yost MS, CMI ©2019, provided under CC-BY-NC-ND.

well as small intramural veins. The small atrial veins drain the walls of the venous sinus, which receives tributaries from the venae cavae.

Right atrial veins open directly into the right atrial cavity through atrial orifices, although some of these veins may also drain into the left anterior cardiac vein. The walls of the right atrium also contain large intramyocardial venous segments of varying lengths, which collect venous blood from the anterior cardiac veins. Additionally, they provide venous drainage of the sinus and atrioventricular nodes [30].

The muscular interventricular septum is primarily drained by multiple small veins, most of which empty directly into the veins of the major coronary venous system. Approximately 25

small veins draining the anterior portion of the septum flow into the great cardiac vein, although some may drain into the left marginal vein. Around 20 veins provide drainage from the posterior portion of the septum, with the majority emptying into the middle cardiac vein. Occasionally, several of these veins open directly into the left ventricle [30,31].

The minor cardiac venous system consists of small venous structures distributed throughout the myocardium. These are thin vessels known as the Thebesian veins, or the smallest cardiac veins. This subendocardial vascular system connects the intramyocardial coronary circulation with all four chambers of the heart. Thebesian veins, which vary considerably in length and number, lack a defined orientation and are therefore distributed in a seemingly random manner [10,32].

According to the literature, the minor cardiac venous system can be classified into venosinusoidal, venoluminal, arteriosinusoidal, and arterioluminal categories. These vessels are composed of endothelial cells that are continuous with the endothelial lining of the cardiac chambers. The vessel orifices lack valves and therefore open directly into the cardiac chambers. The Thebesian vessels are not purely venous, as arteriosinusoidal and arterioluminal vessels establish direct connections with arteries; consequently, these structures should be regarded as components of myocardial drainage rather than conventional veins [33,34].

These veins drain the majority of the right atrial appendage and a substantial portion of the muscular interventricular septum. They also contribute to venous drainage of all layers of the myocardial wall. It should be noted that the right-sided cardiac chambers depend to a large extent on the minor venous system. Although Thebesian vessels are also distributed throughout the left-sided chambers, their number is significantly lower compared with the right side of the heart [12,35,36].

Conclusions

1. Thus, the study revealed pronounced variability in the dimensions of the coronary sinus and in the patterns of normal anatomical variants of its tributaries, knowledge of which may assist in predicting the feasibility of minimally invasive interventions.

2. The summarized data have important practical implications for cardiologists, interventional surgeons, radiologists, and morphologists and may contribute to improved diagnostic and therapeutic strategies.

Perspectives for further research. Future studies should focus on a detailed morphological analysis of the cardiac venous system, taking into account its anatomical variability, topography, and spatial organization. Particular attention should be paid to the morphometry of the coronary sinus, major cardiac veins, intercoronary anastomoses, and the subendocardial venous network using advanced three-dimensional reconstructions, corrosion casting techniques, and high-resolution microscopy. An equally promising direction involves investigation of the micromorphology of the Thebesian veins, their role in intracardiac microcirculation, and the relationships between the major and minor venous systems. In-depth analysis of morphological variants and their correlations with myocardial functional characteristics will allow for a more accurate

assessment of the anatomical basis of individual variability and contribute to the refinement of strategies for planning interventional procedures.

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: 27.01.2026

Після доопрацювання / Revised: 20.03.2026

Схвалено до друку / Accepted: 30.03.2026

Information about the authors:

Protsak T. V., MD, PhD, Associated Professor of the Department of Mykola Turkevich Human Anatomy, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0002-9620-3667

Zabrodskiy I. S., 3rd year Student of Medical Faculty, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

ORCID ID: 0009-0005-3576-6828

Відомості про авторів:

Процак Т. В., канд. мед. наук, доцент каф. анатомії людини імені Миколи Туркевича, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.

Забродський І. С., студент III курсу медичного факультету, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.



Igor Zabrodskiy (Ihor Zabrodskiy)
zabrodskiy.ihor@gmail.com

References

- Bai W, Xu X, Ji H, Liu J, Ma H, Xie H, et al. Evaluation of the anatomical variations of the coronary venous system in patients with coronary artery calcification using 256-slice computed tomography. *PLoS One*. 2020;15(11):e0242216. doi: 10.1371/journal.pone.0242216
- Bai W, Xu X, Ma H, Zhong L, Xie H, Sun C, et al. Assessment of the relationship between the coronary venous and arterial systems using 256-slice computed tomography. *J Comput Assist Tomogr*. 2020;44(1):1-6. doi: 10.1097/RCT.0000000000000949
- Clemente A, Seitus S, Mantini C, Gentile G, Federici D, Barison A, et al. Cardiac CT angiography: normal and pathological anatomical features—a narrative review. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2020;10(6):1918-45. doi: 10.21037/cdt-20-530
- Eshraghi R, Karimi E, Ebrahimi P, Darouei B, Amani-Beni R, Bahrami A, et al. TCT-789 Efficacy and Safety of Coronary Sinus Reducer Implantation in Refractory Angina: A Systematic Review and Meta-Analysis. *CSR implantation reduces angina severity and quality of life while maintaining low complication rates*. *J Am Coll Cardiol*. 2025;86(17):B343-4. doi: 10.1016/j.jacc.2025.09.962
- Kassem M, Lake S, Roberts W, Salandy S, Loukas M. Cardiac veins, an anatomical review. *Transl Res Anat*. 2020;23:100096. doi: 10.1016/j.tria.2020.100096
- Zehan IG, Eötvös CA, Moldovan MP, Andrei MG, Şchiop-Tentea CP, Lazar RD, et al. Angiographic anatomy of the left coronary veins: beyond conventional cardiac resynchronization therapy. *Curr Cardiol Rep*. 2025;27(1):58. doi: 10.1007/s11886-025-02204-z
- Malagò R, Sala G, Pezzato A, Barbiani C, Alfonsi U, Mucelli RP. Normal anatomy and variants of the venous cardiac system in MDCT coronary angiography. *Radiol Med*. 2013;118(7):1149-56. doi: 10.1007/s11547-013-0924-0
- Hagiwara H, Katano R, Komoriyama H, Kato Y, Anzai T. A case of persistent left superior vena cava and coronary sinus ostium in the lateral right atrium. *HeartRhythm Case Rep*. 2024;10(12):963-6. doi: 10.1016/j.hrcr.2024.09.014
- Nordick K, Weber C, Singh P. Anatomy, thorax, heart Thebesian veins. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541040/>
- Saremi F, Muresian H, Sánchez-Quintana D. Coronary veins: comprehensive CT-anatomic classification and review of variants and clinical implications. *Radiographics*. 2012;32(1):E1-32. doi: 10.1148/rg.32115014
- Kulkarni V, Ht G, Lokanathan TH. Morphometry of the great cardiac vein in cadaveric hearts of South Indian origin. *Cureus*. 2022;14(3):e23460. doi: 10.7759/cureus.23460
- Scoglio M, Cook S. Visualization of the Thebesian veins during coronary angiography in a 57-year-old woman. *Oxf Med Case Rep*. 2020;2020(7):omaa053. doi: 10.1093/omcr/omaa053
- Angelini P, Uribe C. Another mention of Thebesian veins in the heart: should it be the last? *Tex Heart Inst J*. 2021;48(2):e207529. doi: 10.14503/THIJ-20-7529
- Kumar D, Malviya A, Saikia B, Barman B, Gupta A. Abnormally Enlarged Singular Thebesian Vein in Right Atrium. *Cureus*. 2021;13(7):e16300. doi: 10.7759/cureus.16300
- Bilchenko O, Mehtieva FB kyzy, Bilchenko A. [The relationship between mechanical dyssynchrony of the left ventricular myocardium and the degree of coronary artery occlusion in patients with coronary artery disease]. *Emergency Medicine (Ukraine)*. 2023;19(4):249-56. Ukrainian. doi: 10.22141/2224-0586.19.4.2023.1592
- Perepeka EO. [Visualization of left ventricular endocardium activation time during cardiac conduction system pacing]. *Ukrainskyi Zhurnal Sertsevo-sudynnoi Khirurhii*. 2023;31(4):79-85. Ukrainian. doi: 10.30702/ujcvs/23.31(04)/Per058-7985
- Perepeka EO, Kravchuk BB. [Results of using various conduction system pacing options in patients with bradyarrhythmia]. *Ukrainskyi Zhurnal Sertsevo-sudynnoi Khirurhii*. 2022;30(4):94-103. Ukrainian. doi: 10.30702/ujcvs/22.30(04)/PK064-94103
- Pradhan A, Bajaj V, Vishwakarma P, Bhandari M, Sharma A, Chaudhary G, et al. Study of coronary sinus anatomy during levophase of coronary angiography. *World J Cardiol*. 2022;14(6):372-81. doi: 10.4330/wjc.v14.i6.372
- Sendić G, Vasković J. Coronary sinus [Internet]. Kenhub; 2023 Nov 3. Available from: <https://www.kenhub.com/en/library/anatomy/coronary-sinus>
- Zabina B, Singla RK, Sharma RK, Bala N. Morphological and morphometric study of coronary sinus in North Indian population. *J Clin Diagn Res*. 2017;11(9):AC15-9. doi: 10.7860/JCDR/2017/27767.10675
- Kavimani R, Jebakani CF. Coronary sinus. *World J Med Sci*. 2014;10:61-4. Available from: [https://www.idosi.org/wjms/10\(1\)14/12.pdf](https://www.idosi.org/wjms/10(1)14/12.pdf)
- Pykaliuk VS, Lavryniuk VY, Shevchuk TY, Shvarts LO, Korzhuk OV, Braniuk SV. Anatomia sertsevo-sudynnoi systemy. *Orhany imunohenezu*. Luts'k, Ukraine: Lesya Ukrainka Volyn National University; 2020.
- Mazur M, Żabówka A, Bolechala F, Kopacz P, Klimek-Piotrowska W, Holda MK. Variations and angulation of the coronary sinus tributaries: implications for left ventricular pacing. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2019;42(4):423-30. doi: 10.1111/pace.13618
- Bansal S, Jain R, Budhiraja V, Swami S, Gupta R. A cadaveric study of arteriovenous trigone of heart: the triangle of Brocq and Mouchet. *Anat Cell Biol*. 2023;56(2):205-210. doi: 10.5115/acb.22.240
- Sirajuddin A, Chen MY, White CS, Arai AE. Coronary venous anatomy and anomalies. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2020;14(1):80-86. doi: 10.1016/j.jcct.2019.08.006
- Habib A, Lachman N, Christensen KN, Asirvatham SJ. The anatomy of the coronary sinus venous system for the cardiac electrophysiologist. *EP Europace*. 2009;11:v15-v21. doi: 10.1093/europace/eup270
- Agarwal J, Gopal K, Agrawal A, Naithani M, Tamizhan S. Morphological study of small cardiac vein, right marginal vein, posterior vein of the left ventricle, left marginal vein, oblique vein of Marshall, and anterior cardiac veins in human hearts of western region of U.P.: clinical implication. *Acta Med Int*. 2023;10(1):34-40. doi: 10.4103/amt.amit_30_23
- Delgove A, Walton R, Pallares-Lupon N, Ozenne V, Constantin N, Arnaud M, et al. Anatomy of the oblique vein of the left atrium: contribution of microCT analysis of human hearts. *Surg Radiol Anat*. 2025;47(1):182. doi: 10.1007/s00276-025-03691-z
- Vasković J, Grujić R. Coronary arteries and cardiac veins [Internet]. 2023. Kenhub. Available from: <https://www.kenhub.com/en/library/anatomy/anterior-cardiac-veins>
- Wilson A, Bhutta BS. Anatomy, thorax, coronary sinus [Internet]. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557566/>
- Holda MK, Koziej M, Holda J, Tyrak K, Piątek K, Krawczyk-Ożóg A, et al. Spatial relationship of blood vessels within the mitral isthmus line. *EP Europace*. 2018;20(4):706-11. doi: 10.1093/europace/euw423
- Kesime EB, Buchan KG. Clinical anatomy of the coronary venous system and relevance to retrograde cardioplegia and cardiac electrophysiological interventions. *Clin Anat*. 2025;38(1):43-53. doi: 10.1002/ca.24195
- Farandzha D, Stancheva K, Iliev P, Azis E, Hazarbasanov D. Coronary artery microfistulae, Thebesian veins, or vessels of Wearn? *Oxf Med Case Rep*. 2024;2024(11):omae144. doi: 10.1093/omcr/omae144

34. Snodgrass B, Chilakala A. The vessels of Wearn include the arterioluminal and arteriosinusoidal vessels and they are not Thebesian veins. *J Cardiol Cases*. 2020;22(3):147. doi: [10.1016/j.jccase.2020.05.022](https://doi.org/10.1016/j.jccase.2020.05.022)
35. Tavares L, Fuentes S, Lador A, Da-Wariboko A, Wang S, Schurmann PA, et al. Venous anatomy of the left ventricular summit: therapeutic implications for ethanol infusion. *Heart Rhythm*. 2021;18(9):1557-65. doi: [10.1016/j.hrthm.2021.05.008](https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2021.05.008)
36. Mazurak M, Kusa J. Adam Christian Thebesius' channels into the human heart: the Thebesian veins and the Thebesian valve. *Tex Heart Inst J*. 2019;46(3):175-8. doi: [10.14503/thij-18-6604](https://doi.org/10.14503/thij-18-6604)

Клінічний випадок ендоскопічної діагностики зернистоклітинної пухлини стравоходу з оглядом показань і вибору методу ендоскопічного лікування

О. О. Крилова^{1,A-F}, О. М. Кіосов^{2,B-F}, В. В. Філенко^{3,B,F}

¹ТОВ «Скай-Віннер», Центр сімейного здоров'я та реабілітації «Геліос», м. Дніпро, Україна;

²Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна;

³Комунальне некомерційне підприємство «Херсонська міська клінічна лікарня імені О. С. Лучанського» херсонської міської ради, Україна

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

Зернистоклітинна пухлина стравоходу (пухлина Абрикосова) – це рідкісне доброякісне новоутворення, що походить з нейрогенної тканини (шваннівських клітин). Під час лікування зернистоклітинних пухлин стравоходу перевагу віддають мініінвазивним методикам, зокрема ендоскопічному видаленню методом ковпачково-асистованої резекції (cap-EMR) або дисекції у підслизовому шарі (ESD).

Мета роботи – оцінити ендоскопічну діагностику зернистоклітинної пухлини стравоходу та методику ендоскопічної ковпачково-асистованої резекції підслизового новоутворення з позицій індивідуалізованого підходу.

Матеріали і методи. Описано клінічний випадок ендоскопічної діагностики, клінічного ведення та метод ендоскопічного лікування пацієнта з зернистоклітинною пухлиною стравоходу, який перебував на лікуванні в багатопрофільному хірургічному відділенні Навчально-наукового медичного центру «Університетська клініка» Запорізького державного медико-фармацевтичного університету.

Результати. До багатопрофільного хірургічного відділення надійшов пацієнт зі скаргами на печію, відчуття клубка в горлі, біль при ковтанні. Пацієнту попередньо проведено діагностичну відеоезофагогастроскопію. Під час дослідження в нижній третині стравоходу виявлено підслизове новоутворення умовними розмірами 10 мм з білуватою поверхнею, малорухоме, при інструментальній пальпації щільне на дотик. Попередній гістологічний висновок: зернистоклітинна пухлина стравоходу (пухлина Абрикосова). Враховуючи обтяжений сімейний анамнез, пацієнт дав згоду на ендоскопічне оперативне втручання. Виконано ендоскопічне видалення підслизового новоутворення стравоходу під внутрішньовенною аналгоседацією методом ковпачково-асистованої резекції (cap-EMR) з наступним гістологічним та імуногістохімічним дослідженнями. Імуногістохімічне дослідження показало позитивну реакцію клітин до S-100, кальретиніну, CD68, що відповідає морфологічному діагнозу зернистоклітинної пухлини (так звана пухлина Абрикосова; ICD-O код 9580/0). Пацієнт виписаний на другу добу після операції.

Висновки. Зернистоклітинна пухлина стравоходу – рідкісне підслизове новоутворення, яке діагностують під час скринінгової езофагогастродуоденоскопії у безсимптомних пацієнтів, часто випадково. Ендоскопічне лікування характеризується ефективністю і безпекою, сприяє швидкій реабілітації та поверненню пацієнтів до активного способу життя. Лікування цієї патології потребує диференційованого підходу та вибору оптимального методу ендоскопічного втручання.

Ключові слова:

зернистоклітинна пухлина, стравохід, ендоскопічна діагностика, лікування.

Запорізький

медичний журнал.
2026. Т. 28, № 4(157).
С. 387-392

A clinical case report of endoscopic diagnosis of granular cell tumor of the esophagus with a review of indications and selection of endoscopic treatment method

O. O. Krylova, O. M. Kiosov, V. V. Filenko

Granular cell tumor (GCT) of the esophagus (Abrikosov's tumor) is a rare benign neoplasm originating from neurogenic tissue (Schwann cells). Minimally invasive endoscopic approaches, including cap-assisted endoscopic mucosal resection (cap-EMR) and endoscopic submucosal dissection (ESD), are the preferred treatment modalities for esophageal GCT.

Aim. To evaluate endoscopic diagnosis of granular cell tumor of the esophagus and to describe the technique of cap-assisted endoscopic mucosal resection within an individualized clinical approach.

Materials and methods. The article presents a clinical case of endoscopic diagnosis, management and endoscopic treatment of a patient with histologically confirmed esophageal GCT, treated at the multidisciplinary Surgical Department of the Educational and Scientific Medical Center "University Clinic" of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University.

Results. The patient presented with heartburn, globus sensation, and odynophagia. Prior diagnostic esophagogastroscopy revealed a submucosal lesion measuring 10 mm in diameter in the lower third of the esophagus, with a whitish surface, sessile base, and firm consistency. Preliminary histological examination was consistent with GCT of the esophagus. Endoscopic removal was performed under intravenous procedural sedation using the cap-EMR technique. Immunohistochemistry showed positive reactivity for S-100, calretinin and CD68, consistent with the morphological diagnosis of GCT (Abrikosov's tumor; ICD-O code 9580/0). The patient was discharged on postoperative day 2.

Keywords:

granular cell tumor, esophagus, endoscopic diagnosis, treatment.

Zaporozhye

Medical Journal.
2026;28(4):387-392

Conclusions. Granular cell tumor of the esophagus is a rare submucosal neoplasm often identified as an incidental finding during routine screening esophagogastroduodenoscopy. Endoscopic treatment is an effective and safe treatment modality that enables rapid postoperative recovery and return to normal daily activity.

Зернистоклітинна пухлина (ЗКП) – це мезенхімальна пухлина м'яких тканин нейрогенного чи нейроектодермального походження. Більшість дослідників підтвердили походження ЗКП зі шваннівських клітин. Такі пухлини переважно доброякісні, трапляються рідко та можуть уражати будь-яку частину тіла, але найчастіше локалізуються в порожнині рота (40 %), шкірі та підшкірній клітковині (30 %), молочних залозах (15 %) і дихальних шляхах (15 %) [1,2].

У 1854 році С. О. Weber, R. Virchow опублікували статтю, в якій описали гіпертрофію язика у 21-річного чоловіка, охарактеризувавши її як процес з утворенням «нових поперечно-смугастих м'язових волокон» [3]. У 1926 році О. Абрикосов представив кілька клінічних випадків пухлини язика з детальним описом та ілюстраціями гістологічних препаратів, а в 1931 році охарактеризував пухлини стравоходу, визначивши їх як міоми, надалі – міобластоми [3,4]. З того часу ЗКП визначають як пухлини Абрикосова та ще низкою синонімів: зернистоклітинна міобластома, зернистоклітинна неврома, міо-епітеліальна пухлина, зернистоклітинна периневральна фібробластома, зернистоклітинна шванома тощо [5].

ЗКП виявляють переважно у дорослих віком 40–60 років, але є повідомлення і про більш молодий вік пацієнтів [1,2,3,6]. За даними окремих досліджень, частіше такі ураження виявляють у жінок та осіб африканського походження [1,2,3,6]; інші дослідники повідомили про переважання ЗКП стравоходу у чоловіків і зв'язок цього захворювання із запальними змінами в ньому [7]. Хоча частіше ЗКП виявляють у дорослих, описано також випадки у дітей. У пацієнтів дитячого віку ЗКП найчастіше локалізуються у шкірі, рідше – в язичку, гортані, трахеї, носовій перетинці, бронхах і геніталіях [8].

У шлунково-кишковому тракті ЗКП виявляють у 2,7–8,1 % випадків, найчастіше (30,0 %) – у стравоході [2,6,9,10]. An S. et al. проаналізували результати дослідження 95 пацієнтів, у яких виявлено 98 ЗКП органів шлунково-кишкового тракту. Встановлено, що в стравоході локалізувалося 75 % пухлин, у товстій кишці – 21 %, у шлунку – 4 %. Ураження слизової оболонки, підслизової оболонки та обидві локалізації визначено у 59 %, 11 % та 29 % випадків відповідно. Один випадок ЗКП сигмоподібної кишки (1 %) виявили за інфільтрацією м'яких тканин клітковини та метастазами у лімфатичні вузли [2].

Згідно з результатами досліджень, з-поміж усіх пухлин стравоходу ЗКП становлять до 1 % і є другою за поширеністю стромальною пухлиною стравоходу (після лейоміоми). За гістологічною будовою розрізняють доброякісні, атипичні та злоякісні ЗКП стравоходу; за характером росту – експансивного та інфільтративного; за характером ураження – солітарні та множинні (синхронні / метасинхронні) утворення [11].

Зазвичай ЗКП стравоходу виявляють як поодинокі ураження, але до 11 % з усіх випадків можуть бути множинними [12]. ЗКП виявляють частіше у дистальному (50–65 %) відділі стравоходу, рідше у середньому (20 %) і проксимальному (15–40 %) відділах [5,6]. Від першого

опису ЗКП стравоходу в 1931 році дотепер у фаховій літературі повідомили про понад 300 випадків таких пухлин, локалізованих у стравоході.

У цій статті наведено клінічний випадок ендоскопічної діагностики патології, яку діагностують рідко – ЗКП стравоходу.

Мета роботи

Оцінити ендоскопічну діагностику зернистоклітинної пухлини стравоходу та методику ендоскопічної ковпачково-асистованої резекції підслизового новоутворення з позицій індивідуалізованого підходу.

Матеріали і методи дослідження

Пацієнт С. віком 24 роки, військовий, звернувся у госпіталь зі скаргами на біль в епігастрії та печію; направлений для виконання відеоезофагогастродуоденоскопії. Під час обстеження у середній третині стравоходу виявлено поліпоподібне підслизове утворення – тяж продовгуватої форми з розмірами 4 × 3 × 6 мм; поверхня – біло-рожева з регулярними підслизовими судинними петлями IPCL (рис. 1А, Б).

За даними комп'ютерної томографії з підсиленням (контрастуванням), виявлено підслизове утворення стравоходу, що обмежене підслизовим шаром та не накопичує контрастну речовину. З проксимального краю утворення виконано ступінчасту біопсію (укус-на-укус). Патоморфологічний висновок: фрагменти слизової оболонки стравоходу з неоплазією за гістологічною будовою, подібною до гранулярноклітинної пухлини. Результати імуногістохімічного дослідження: у мікропрепаратах – фрагменти слизової оболонки стравоходу, вкритої багатошаровим плоским некератинізованим епітелієм, з наявністю в субепітеліальній стромі пухлини, сформованої пластами клітин з дуже добре вираженою еозинофільною дрібнозернистою цитоплазмою та невеликим за розміром ядром, що містить конденсований хроматин. Фігури мітозу в клітинах пухлини не визначено. Некрози не виявлено. Ознаки ядерної атипії в клітинах пухлини не зафіксовані. За результатами імуногістохімічного дослідження, клітини пухлини позитивні на S-100, кальретинін, CD68. Морфологічна картина та результати імуногістохімічного дослідження відповідають зернистоклітинній пухлині (так звана пухлина Абрикосова; ICD-O код 9580/0).

Після отримання результатів імуногістохімічного дослідження пацієнт направлений для ендоскопічного видалення пухлини.

Результати

В експертному центрі ННМЦ «Університетська клініка» Запорізького державного медико-фармацевтичного університету – у багатопрофільному хірургічному відділенні з Центром експертної ендоскопічної діагностики та лікування пацієнту виконано ендоскопічну резекцію

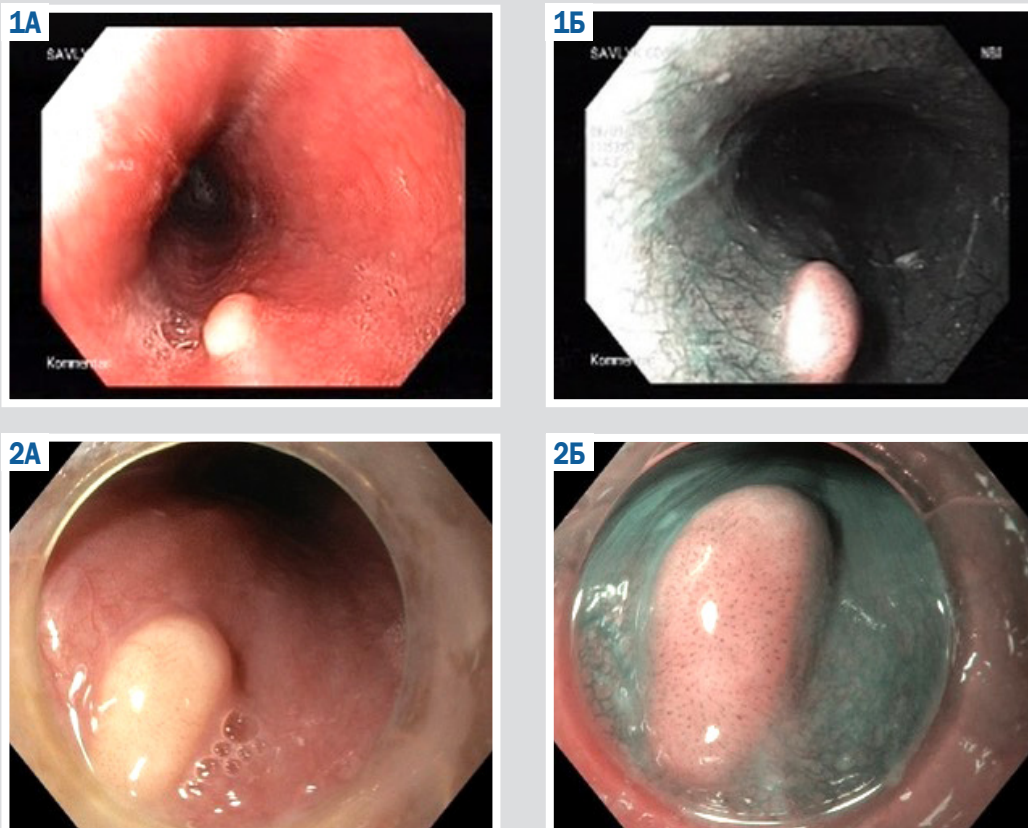


Рис. 1. А: Підслизове утворення стравоходу у білому світлі. **Б:** У режимі вузького спектра світла (NBI). Гастроскоп Olympus GIF-H180 з відео-процесором CV-150.

Рис. 2. А: Ендоскоп підслизового утворення стравоходу у білому світлі. **Б:** Огляд у NBI зі збільшенням (Near Focus). Гастроскоп Olympus GIF-HQ190 з відео-процесором Evis Exera III CV-190+.

підслизового новоутворення стравоходу методом ковпачкової резекції (cap-assisted EMR).

Утворення візуалізовано як округлої форми протрузія, білуватого кольору з жовтим відтінком; слизова над ним потоншена, підслизові судинні петлі IPCL не змінені (рис. 2А, Б).

Опис операції: до дистального кінця ендоскопа фіксують скошений ковпачок, призначений для ендоскопічної резекції слизової оболонки. Ковпачок має борозну, у яку вкладають монофіламентну петлю, яку використовують для резекції слизової оболонки стравоходу. Ендоскоп підводять до підслизового новоутворення, після цього за допомогою аспілятора втягують утворення у ковпачок. Далі петлю затягують нижче від основи новоутворення. Зафіксувавши петлю та переконавшись, що утворення повністю охоплене нею, виконують резекцію слизової оболонки разом із новоутворенням. Такий метод дає змогу видалити ураження з мінімальним ризиком перфорації та кровотечі.

Утворення видалено одним блоком, на рис. 3 показано ложе після видалення утворення, захоплене сачком для видалення сторонніх тіл. Вилучену зі стравоходу пухлину направлено для гістологічного дослідження.

Перебіг післяопераційного періоду – без особливостей, пацієнт виписаний на другий день після операції, толеруючи немодифіковану дієту; це свідчить

про перевагу ендоскопічних методів видалення перед хірургічними.

Повторний огляд через 3 місяці після операції показав «ніжний» рубець, у ділянці видалення пухлини без ознак стенозування просвіту.

Обговорення

У більшості пацієнтів ЗКП стравоходу безсимптомні, часто їх виявляють випадково під час езофагогастроскопії або інших досліджень.

Так, A. Diaz et al. описали випадок ЗКП великих розмірів, що локалізувалася між задньою стінкою трахеї та передньою стінкою стравоходу. Утворення виявлено випадково – під час комп'ютерної томографії пацієнту, який доставлений у відділення невідкладної допомоги після автомобільної аварії. Характерних скарг (дисфагія, задишка тощо) пацієнт не мав. Після оперативного видалення пухлини встановлено, що утворення мало розміри 55 × 44 × 28 мм, оточене тонким шаром сполучної тканини, охоплювало задню стінку трахеї та м'язовий шар стінки стравоходу. В слизову оболонку трахеї та стравоходу пухлина не поширювалася [13].

Зазвичай скарги на дисфагію виникають у пацієнтів, якщо пухлина стравоходу має розмір 2 см і більше. Такі симптоми як диспепсія, біль у грудях, нудота, охриплість

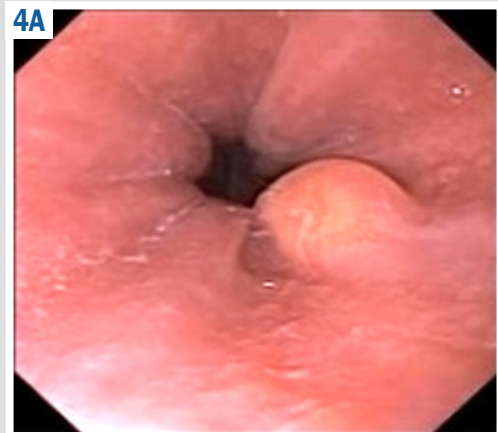
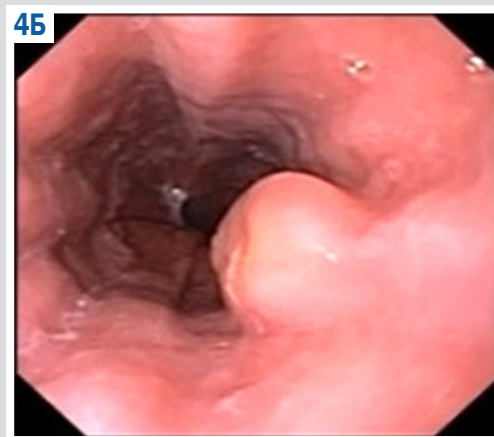
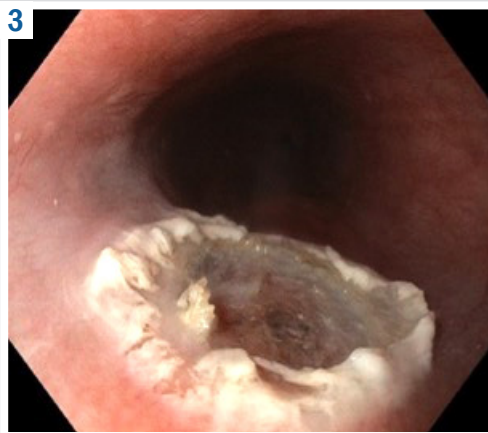


Рис. 3. Візуалізується чистий підслизовий шар після EMR.

Рис. 4. Ендоскопічні фотографії пухлини, що подібна на корінний зуб (molar-shaped tumor). Гастроскоп Olympus GIF-H150X з відеопроцесором CV-150.

виникають значно рідше та залежать від локалізації новоутворення.

За даними описаних у фаховій літературі випадків ЗКП стравоходу, найчастіше виявляють новоутворення розміром від 5 мм до 11 мм, при цьому у 95 % випадків пухлина не перевищує 2 см [12].

Під час ендоскопічного огляду пухлина візуалізується як вузол із чіткими межами, щільно-еластичний, що розташовується у підслизовому шарі стінки стравоходу [2,6]. Пухлина має гладку поверхню, частіше біло-жовтого або жовтого кольору, але інколи може бути рожевою та сірою. ЗКП стравоходу можуть бути у формі тяжа з вузлуватою поверхнею; вузла, що має вигляд поліпоподібного утворення; схожими на корінний зуб (molar-shaped tumor) (рис. 4 А–В). Разом із тим, в усіх випадках це підслизова пухлина щільної консистенції, яка легко зміщується під час інструментальної пальпації за умови, що інвазія м'язового шару не відбулася.

Діагностика ЗКП стравоходу утруднена, рутинна ендоскопічна біопсія малоінформативна, оскільки пухлина зазвичай покрита нормальною слизовою оболонкою. Так, при біопсії утворення стравоходу ендоскопічними щипцями діагноз ЗКП встановлено лише у 6 з 11 пацієнтів [7].

За клінічними рекомендаціями American Clinical Guideline, під час діагностики субепітеліальних уражень

шлунково-кишкового тракту не рекомендовано виконувати стандартну ендоскопічну біопсію для діагностики підслизових утворень через те, що щипці для біопсії зазвичай не дають змоги взяти зразок глибше за шар слизової оболонки шлунково-кишкового тракту, внаслідок чого нерідко отримують нерепрезентативні зразки [11].

Рекомендують видалення слизової оболонки над підслизовим утворенням за допомогою великих біопсійних щипців, а потім виконання повторних біопсій у межах дефекту слизової оболонки для спроби взяття субепітеліального зразка [11]. Цей підхід називається технікою «укус-на-укус» і може забезпечити кращу якість зразків тканин, ніж тонкогілкова біопсія при ендоскопічній ультрасонографії (ЕУС). Втім, біопсію «укус-на-укус» необхідно виконувати після ЕУС із підтвердженням, що ураження дійсно підслизове, не є судинним і не пов'язане з великими судинами.

В описаному клінічному випадку ступінчаста біопсія також дала змогу отримати не тільки фрагменти слизової оболонки стравоходу, що покривала підслизове утворення, але й фрагменти неоплазії, після виконання патогістологічного та імуногістохімічного дослідження якої встановлено діагноз ЗКП стравоходу.

Для діагностики ЗКП стравоходу важливе значення має застосування ЕУС, що дає змогу визначити розміри пухлини, уточнити її розташування та глибину інвазії,

залучення лімфатичних вузлів. Надалі це дасть змогу обрати оптимальний спосіб лікування – ендоскопічну резекцію чи хірургічне видалення.

Аналіз результатів дослідження ЗКП під час ендоскопії та ЕУС дає змогу диференціювати ЗКП від злоякісної пухлини, кісти стравоходу, ліпоми [14]. Раніше вважали, що диференційна діагностика ЗКП і лейоміоми з інвазією у власну м'язову пластинку неможлива. Однак M. Iwamoto et al., дослідивши сонографічні показники ЗКП стравоходу і діагностичну точність цих ознак, встановили: ехогенність ЗКП аналогічна ехогенності підслизового шару стінки стравоходу і значно вища, ніж у лейоміоми. Автори дійшли висновку, що ЕУС можна використовувати для диференційної діагностики ЗКП стравоходу та лейоміом [12].

Для остаточного діагнозу ЗКП необхідне гістологічне та імуногістохімічне дослідження. Гістологічно ЗКП визначаються як пласти або «гнізда» крупних полігональних клітин із невеликими округлими гіперхромними ядрами та рясною еозинофільно-зернистою цитоплазмою. Пучки колагенових волокон часто розділяють клітини пухлини [15]. За даними імуногістохімічного дослідження, вони позитивні до S100 і CD68, негативні щодо актину та CD117. Імуногістохімічне забарвлення на білок S-100 підтверджує передбачуване походження ЗКП від шваннівських клітин. Для диференційної діагностики ЗКП із лейоміомами, шванномами, меланомами необхідно виконати повний спектр імуногістохімічних досліджень: до Melan-A, актину гладких м'язів (SMA), CD34, CD31, CD68, HMB-45, цитокератину та S100.

Під час електронномікроскопічного дослідження ЗКП виявляють мієліноподібні каналці, цитоплазматичні відростки, що оточені базальною пластинкою та розташовані в шарах шваннівських клітин [4].

Хоча ЗКП зазвичай клінічно та гістологічно доброякісні, повідомляли також про злоякісні випадки [6]. Злоякісна ЗКП стравоходу – вкрай рідкісне злоякісне новоутворення, що походить із пейсмерних нейроектодермальних клітин підслизового сплетення стравоходу. Їхня частота становить 0,002–0,030 % від усіх описаних злоякісних пухлин. Захворювання діагностують переважно у жінок віком понад 50 років. Злоякісні пухлини стравоходу зазвичай великих розмірів (більше ніж 4 см) і швидко ростуть. Встановлено, що мультифокальність ЗКП не свідчить про підвищений ризик злоякісності. З усіх зареєстрованих випадків ЗКП стравоходу 1,5–2,7 % є злоякісними [6].

Визначено 6 гістологічних критеріїв для класифікації злоякісних ЗКП, що включають некроз, веретеноподібну форму пухлинних клітин, підвищене ядерно-цитоплазматичне відношення, підвищену швидкість мітозу ($\geq 2/10$ великих полів зору), збільшений розмір ядерця і ядерний поліморфізм [14]. Як злоякісні визначили новоутворення, що відповідали трьом або більше наведеним критеріям; як атипові – одному чи двом критеріям; а ті, що не відповідали жодному із названих критеріїв, класифікували як доброякісні [14].

Враховуючи те, що більшість випадків ЗКП доброякісні, за даними віддаленого спостереження не зафіксовано випадки рецидивів у пацієнтів після хірургічного лікування або ендоскопічного видалення (період спостереження – від 6 місяців до 5 років). Тактика ведення

пацієнтів залежить від розмірів пухлини та наявності ознак її малигнізації.

Коли ЗКП має розміри не більше ніж 1 см, не має злоякісних ознак і не спричиняє симптомів, ендоскопічний огляд здійснюють один раз на рік. Якщо ЗКП має розміри 1 см і більше, швидко збільшується, що викликає припущення щодо її злоякісності чи трансмурального росту, або асоційована з симптомами (дисфагія тощо), вона має бути видалена шляхом ендоскопічної резекції слизової чи хірургічного втручання [14].

Разом із тим, інші дослідники рекомендують ендоскопічне видалення усіх (і невеликих, і безсимптомних) утворень, оскільки доброякісні та злоякісні ураження можуть не відрізнятися за клінічними ознаками [6].

Для видалення ЗКП діаметром 10–20 мм рекомендовано виконувати ендоскопічну резекцію (EMR) або ендоскопічну підслизову дисекцію (ESD). Для великих ЗКП стравоходу (>20 мм) донедавна виконували езофагектомію, але сьогодні підслизову тунельну ендоскопічну резекцію (STER) здійснюють, коли розмір ураження становить 20–30 мм у діаметрі в межах підслизової оболонки [6].

Хірургічне втручання, включаючи відеоторакоскопічну хірургію та стандартну відкриту хірургію, є найбільш інвазивним варіантом лікування з найвищою частотою ускладнень. Показаннями до хірургічного втручання є припущення про злоякісне новоутворення, глибока інвазія, протипоказання до ендоскопічної дисекції або множинні ЗКП різних локалізацій [14].

У пацієнта, клінічний випадок якого описали, ЗКП клінічно не проявлялась, що типово для цього захворювання. Ураження виявлено під час відеоезофагогастро-дуоденоскопії, яке виконали, зважаючи на наявність у пацієнта скарг гастроентерологічного характеру.

Висновки

1. Виявлення патології слизової оболонки органів шлунково-кишкового тракту – важливе завдання для ендоскопічного обстеження, лікар-ендоскопіст повинен постійно підвищувати свій професійний рівень, бути готовим до розпізнавання мінімальних уражень і рідкісних патологічних процесів.

2. Знання макроскопічних особливостей ЗКП стравоходу та детальний цілеспрямований огляд слизової оболонки під час езофагогастро-дуоденоскопії дають змогу проводити диференційну діагностику виявлених змін саме під час ендоскопічного дослідження.

3. Зернистоклітинні пухлини стравоходу – рідкісна патологія, що потребує ретельної діагностики з виконанням езофагогастро-дуоденоскопії та ендоскопічного ультразвукового дослідження. Для лікування ЗКП рекомендовано використовувати мініінвазивні методи ендоскопічного видалення, зокрема ендоскопічну ковпачково-асистовану резекцію слизової (cap-EMR) та ендоскопічну підслизову дисекцію (ESD).

Перспективи подальших досліджень. Необхідно продовжувати вивчення мініінвазивних методів видалення підслизових утворень стравоходу та органів шлунково-кишкового тракту для визначення найбільш безпечного та ефективного способу.

Етичне схвалення

Матеріал, наведений у статті, є оригінальною науковою роботою кафедри загальної хірургії та післядипломної хірургічної освіти Навчально-наукового інституту післядипломної освіти Запорізького державного медико-фармацевтичного університету та є ретроспективним аналізом історії хвороби пацієнта, який перебував на стаціонарному лікуванні у багатопрофільному хірургічному відділенні ННМЦ «Університетська клініка» ЗДМФУ. Комісія з питань біоетики Запорізького державного медико-фармацевтичного університету розглянула матеріали, наведені у статті, порушень не виявлено (протокол від 16.04.2026 року № 6). Пацієнт надав письмову інформовану згоду на участь у дослідженні та публікацію анонімізованих даних.

Фінансування

Дослідження здійснено без фінансової підтримки.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 07.04.2026

Після доопрацювання / Revised: 28.05.2026

Схвалено до друку / Accepted: 02.06.2026

Відомості про авторів:

Крилова О. О., д-р мед. наук, старший науковий співробітник, лікар-ендоскопіст, Центр сімейного здоров'я та реабілітації «Геліос», ТОВ «Скай-Віннер», м. Дніпро, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-3033-4912

Кіосов О. М., PhD, асистент каф. загальної хірургії та післядипломної хірургічної освіти, Навчально-науковий інститут післядипломної освіти, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет; зав. багатопрофільного хірургічного відділення, ННМЦ «Університетська клініка» Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-0212-1549

Філенко В. В., зав. ендоскопічного відділення, КНП «Херсонська міська клінічна лікарня імені О. С. Лучанського» ХМР, Україна.

ORCID ID: 0009-0005-6023-1403

Information about the authors:

Krylova O. O., MD, PhD, DSc, Senior Researcher, endoscopist of the "Helios" Center for Family Health and Rehabilitation, "Sky-Winner" LLC, Dnipro, Ukraine.

Kiosov O. M., MD, PhD, Assistant of the Department of General Surgery and Postgraduate Surgical Education, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University; Head of the Multidisciplinary Surgery Department, ESMC "University Clinic" of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Filenko V. V., MD, Head of the Endoscopy Department, Municipal Non-Profit Enterprise "Kherson City Clinical Hospital named after O. S. Luchanskyi" of the Kherson City Council, Ukraine.



Олександр Кіосов (Oleksandr Kiosov)
kiosow015@gmail.com

References

- Nassif N, Mundt D, Shah T, Hamed R. Granular cell tumor in the pulmonary tree. *Respir Med Case Rep.* 2022;36:101578. doi: [10.1016/j.rmcr.2021.101578](https://doi.org/10.1016/j.rmcr.2021.101578)
- An S, Jang J, Min K, Kim MS, Park H, Park YS, et al. Granular cell tumor of the gastrointestinal tract: histologic and immunohistochemical analysis of 98 cases. *Hum Pathol.* 2015;46(6):813-9. doi: [10.1016/j.humpath.2015.02.005](https://doi.org/10.1016/j.humpath.2015.02.005)
- Pronesti VM, Goel K, Mitre M. Esophageal Granular Cell Tumor in a 28-year-old: A Unique Cause for Dysphagia. *Cureus.* 2018;10(5):e2679. doi: [10.7759/cureus.2679](https://doi.org/10.7759/cureus.2679)

- González-Sánchez CB, Alonso-Lárraga JO, Maldonado Vázquez A, Gallegos-Garza C, Castillo González FA. [Granular cell tumor of the esophagus]. *Rev Gastroenterol Mex.* 2018;83(1):69-70. Spanish. doi: [10.1016/j.rgmx.2016.06.005](https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2016.06.005)
- Tan HJ, Chong CXZ, Lim KH, Ong HS. Granular cell tumor of esophagus: A rare disease of the esophagus. *Annals of Case Reports and Images.* 2018;1(1):3. doi: [10.24983/scitemed.acri.2018.00076](https://doi.org/10.24983/scitemed.acri.2018.00076)
- Lee JS, Ko KO, Lim JW, Cheon EJ, Kim YJ, Son JS, et al. Granular cell tumor of the esophagus in an adolescent. *Korean J Pediatr.* 2016;59(Suppl 1):S88-S91. doi: [10.3345/kjp.2016.59.11.S88](https://doi.org/10.3345/kjp.2016.59.11.S88)
- Shi Y, Chai N, Zhong L, Li L, Zou J, Xiang J, et al. Experience with Esophageal Granular Cell Tumors: Clinical and Endoscopic Analysis of 22 Cases. *Dig Dis Sci.* 2021;66(4):1233-9. doi: [10.1007/s10620-020-06337-9](https://doi.org/10.1007/s10620-020-06337-9)
- Manning-Geist BL, Perez-Atayde AR, Laufer MR. Pediatric Granular Cell Tumors of the Vulva: A Report of 4 Cases and a Review of the Literature. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2018;31(3):311-4. doi: [10.1016/j.jpjg.2017.12.010](https://doi.org/10.1016/j.jpjg.2017.12.010)
- Stašek M, Aujesky R, Škarda J, Švébišová H, Vrba R, Szkorpupa M, et al. Malignant Granular Cell Tumor of the Esophagus: A Case Report. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2020;26(6):359-64. doi: [10.5761/atcs.cr.20-00117](https://doi.org/10.5761/atcs.cr.20-00117)
- Reddi D, Chandler C, Cardona D, Schild M, Westerhoff M, McMullen E, et al. Esophageal granular cell tumor and eosinophils: a multicenter experience. *Diagn Pathol.* 2021;16(1):49. doi: [10.1186/s13000-021-01113-3](https://doi.org/10.1186/s13000-021-01113-3)
- Jacobson BC, Bhatt A, Greer KB, Lee LS, Park WG, Sauer BG, et al. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Gastrointestinal Subepithelial Lesions. *Am J Gastroenterol.* 2023;118(1):46-58. doi: [10.14309/ajg.0000000000002100](https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000002100)
- Iwamuro M, Tanaka T, Kanzaki H, Kawano S, Kawahara Y, Okada H. Esophageal Granular Cell Tumors Can Be Differentiated from Leiomyomas Using Endoscopic Ultrasonography. *Intern Med.* 2018;57(11):1509-15. doi: [10.2169/internalmedicine.9816-17](https://doi.org/10.2169/internalmedicine.9816-17)
- Diaz A, Yan K, Cipriani NA, Blair EA. Large tracheoesophageal granular cell tumor: An atypical case presentation, location, and management. *Int J Surg Case Rep.* 2022;92:106844. doi: [10.1016/j.ijscr.2022.106844](https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2022.106844)
- Groudau K, Chalhoub J, Singhania R. Abrikossoff Tumor (Granular Cell Tumor) Presenting in the Esophagus. *Cureus.* 2021;13(2):e13278. doi: [10.7759/cureus.13278](https://doi.org/10.7759/cureus.13278)
- Bencheikroun Z, Akammar A, Bennani H, Haloua M, Lamrani YA, Boubbou M, et al. Atypical esophageal granular cell tumor: Case report. *Radiol Case Rep.* 2021;16(12):3995-9. doi: [10.1016/j.radcr.2021.09.040](https://doi.org/10.1016/j.radcr.2021.09.040)