

Інфекційний ендокардит у військовослужбовців із бойовою травмою: порівняльний аналіз клінічних, мікробіологічних і хірургічних характеристик

К. Ю. Бабич^{B,C,D,E}, О. А. Крикунов^{A,F}

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

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

Мета роботи – порівняти клінічні, мікробіологічні, ехокардіографічні та хірургічні характеристики інфекційного ендокардиту (ІЕ) у військовослужбовців із бойовою травмою та без неї.

Матеріали і методи. Проведено ретроспективне одноцентрове дослідження 80 військовослужбовців з ІЕ, госпіталізованих до ДУ «Національний науковий центр серцево-судинної хірургії та спадкової патології імені М. М. Амосова НАМН України» у період з 2022 до 2026 року. Пацієнтів поділили на групи з бойовою травмою ($n = 38$) та без бойової травми ($n = 42$). Порівняли клінічні, лабораторні, мікробіологічні, ехокардіографічні та хірургічні показники. Для категоріальних змінних застосовано точний критерій Фішера, розраховано відношення шансів (OR) та 95 % довірчі інтервали (CI).

Результати. Нозокоміальний генез ІЕ був значно частішим у пацієнтів із бойовою травмою – 25 (65,8 %) проти 1 (2,4 %) випадку без бойової травми ($p < 0,001$). Ознаки хронічної ранової інфекції на час госпіталізації виявлені у 16 (42,1 %) пацієнтів із бойовою травмою та не зареєстровані у групі без неї ($p < 0,001$). Екстрене оперативне втручання виконано у 16 (42,1 %) та 5 (11,9 %) пацієнтів відповідно за групами (OR 5,38; 95 % CI 1,73–16,73; $p = 0,004$). Гостру серцеву недостатність діагностовано у 7 (18,4 %) та 2 (4,8 %) пацієнтів відповідно за групами дослідження (OR 4,52; 95 % CI 0,88–23,28; $p = 0,078$). Позитивні результати бактеріологічних досліджень отримано у 47,4 % та 28,6 % пацієнтів відповідно. Госпітальна летальність становила 5,3 % та 2,4 % відповідно за групами (OR 2,28; 95 % CI 0,20–26,18; $p = 0,602$).

Висновки. У військовослужбовців з ІЕ бойова травма асоціюється насамперед із нозокоміальним контекстом захворювання, наявністю ознак хронічної ранової інфекції та більшою потребою в екстремому кардіохірургічному втручанні. Результати дослідження обґрунтовують необхідність ранньої діагностики ІЕ, активного пошуку нозокоміального та ранового джерела інфекції, а також своєчасного залучення кардіохірургічної команди.

Ключові слова:

інфекційний ендокардит, військовослужбовці, бойова травма, рани та травми, кардіохірургічні втручання.

Патологія. 2026.

T. 23, № 2(67).
C. 95-102

Infective endocarditis in military personnel after combat trauma: a comparative analysis of clinical, microbiological, and surgical characteristics

K. Yu. Babych, O. A. Krykunov

Aim of the study – to compare the clinical, microbiological, echocardiographic, and surgical characteristics of infective endocarditis (IE) in military personnel with and without combat trauma.

Materials and methods. A retrospective single-center study included 80 military personnel with IE admitted to the 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” in 2022–2026. Patients were divided into groups with combat trauma ($n = 38$) and without combat trauma ($n = 42$). Clinical, laboratory, microbiological, echocardiographic, and surgical parameters were compared. Fisher’s exact test was used for categorical variables, and odds ratios (ORs) with 95 % confidence intervals (CIs) were calculated.

Results. Nosocomial IE was significantly more common among patients with combat trauma: 25 (65.8 %) versus 1 (2.4 %) patient without combat trauma ($p < 0.001$). Open wounds were present at admission in 16 (42.1 %) patients with combat trauma and were not recorded in patients without combat trauma ($p < 0.001$). Emergency surgery was performed in 16 (42.1 %) versus 5 (11.9 %) patients, respectively (OR 5.38; 95 % CI, 1.73–16.73; $p = 0.004$). Acute heart failure occurred in 7 (18.4 %) and 2 (4.8 %) patients, respectively (OR 4.52; 95 % CI, 0.88–23.28; $p = 0.078$). Positive blood cultures were obtained in 47.4 % and 28.6 % of patients, respectively. In-hospital mortality was 5.3 % versus 2.4 %, respectively (OR 2.28; 95 % CI, 0.20–26.18; $p = 0.602$).

Conclusions. In military personnel with IE, combat trauma was primarily associated with a nosocomial context of disease, the presence of an infectious wound source, and a greater need for emergency cardiac surgery. These findings support the need for early diagnosis of IE, active identification of nosocomial and wound-related sources of infection, and timely involvement of the cardiac surgery team.

Keywords:

endocarditis, military personnel, war-related injuries, wounds and injuries, cardiac surgical procedures.

Pathologia.

2026;23(2):95-102

Інфекційний ендокардит (ІЕ) залишається одним із найбільш складних і потенційно летальних інфекційних захворювань у сучасній кардіології та кардіохірургії. Незважаючи на удосконалення методів діагностики, антибактеріальної терапії, інтенсивної терапії та кардіохірургічних технологій, ІЕ характеризується високими показниками захворюваності та смертності. За даними Global Burden of Disease Study, у 2019 році у світі було зареєстровано майже 1,09 млн нових випадків ІЕ та 66,3 тис. смертей. При цьому стандартизований показник захворюваності підвищився з 9,91 до 13,80 на 100 000 населення протягом 1990–2019 років [1]. Дані великого міжнародного реєстру EURO-ENDO також підтверджують, що ІЕ залишається захворюванням із несприятливим прогнозом: серед 3116 пацієнтів госпітальна летальність становила 17,1 % [2].

Клінічна значущість ІЕ визначається не лише безпосереднім інфекційним ураженням клапанного апарату, але й високою частотою системних ускладнень. Деструкція клапанних структур може призводити до розвитку серцевої недостатності, а поширення інфекції за межі клапана супроводжується формуванням перивальвулярних абсцесів та інших локальних ускладнень. Одним із найбільш небезпечних проявів захворювання є септична емболізація, яка може уражати центральну нервову систему, селезінку, нирки та інші органи. За сучасними даними, емболічні події виникають приблизно у 20–50 % пацієнтів з ІЕ, і ризик є найвищим у перші дні після встановлення діагнозу та початку антибактеріальної терапії [3]. Згідно з даними EURO-ENDO, емболічні ускладнення були зареєстровані у 20,6 % пацієнтів та асоціювалися, зокрема, з наявністю вегетацій і стафілококовою етіологією ІЕ [2].

Важливою особливістю сучасного ІЕ є зміна структури факторів ризику та мікробіологічного спектра захворювання. Поряд із традиційними факторами ризику все більшого значення набувають попередня госпіталізація, інвазивні медичні процедури, внутрішньосудинні доступи та інші медичні маніпуляції, що можуть підвищувати ризик інфікування. За результатами EURO-ENDO, стафілококи були найчастішою групою збудників і становили 44,1 % етіологічно верифікованих випадків, а ентерококи та оральні стрептококи – 15,8 % та 12,3 % відповідно [2]. Окремі дослідження госпітально-асоційованого ІЕ дали змогу визначити важливу роль *Staphylococcus aureus*, особливо при нозокоміальному захворюванні, а також зв'язок попередньої госпіталізації та інвазивних процедур із формуванням такого варіанта ІЕ [4,5]. Отже, характер попередньої медичної допомоги та умови, за яких виникає бактеріємія, можуть істотно впливати на етіологію та клінічний перебіг захворювання.

Окрему клінічну проблему становить ІЕ у військовослужбовців. Військова популяція має специфічний спектр інфекційних експозицій, пов'язаний з умовами служби, переміщенням між регіонами та країнами, особливостями санітарно-гігієнічних умов і потенційним контактом із нетиповими інфекційними агентами. У спеціальному огляді ІЕ у військовослужбовців, який здійснили A. Gough et al., наголошено на необхідності

врахування ширшого спектра потенційних збудників та особливостей культура-негативного ІЕ. Зокрема, військова популяція може мати специфічні епідеміологічні фактори ризику для інфекцій, які рідше визначають у загальній популяції [6]. Сучасні дані, отримані за результатами дослідження за участю військових ветеранів, також підтверджують важливу роль мікробіологічного профілю у визначенні безпосередніх та віддалених результатів лікування ІЕ [7].

В умовах сучасного збройного конфлікту ця проблема набуває додаткового значення. Бойова травма часто пов'язана з відкритими та забрудненими ранами, повторними оперативними втручаннями, тривалою госпіталізацією, використанням інвазивних судинних доступів і проведенням антибактеріальної терапії. Такі фактори потенційно можуть створювати додаткові джерела бактеріємії та спричиняти розвиток інфекцій, пов'язаних із наданням медичної допомоги [4,8,9,10]. Водночас у пацієнтів із бойовою травмою ІЕ може розвиватися на фоні вже наявного системного запального процесу, анемії, ураження легень, порушень функції нирок, центральної нервової системи або інших органів. Поєднання активного інфекційного процесу з наслідками тяжкої травми потенційно може формувати принципово інший передопераційний профіль пацієнта та ускладнювати вибір оптимальної лікувальної тактики.

Особливого значення це набуває при визначенні показань і термінів кардіохірургічного лікування. Згідно з сучасними рекомендаціями, основними показаннями до хірургічного втручання при ІЕ є серцева недостатність, неконтрольована інфекція та профілактика септичних емболічних ускладнень [3]. Якщо є відповідні показання, операцію виконують або в екстреному режимі – протягом 24 годин, або ургентно – протягом 3–5 днів, залежно від клінічної ситуації [3].

Треба зазначити, що пацієнти з активною інфекцією, поліорганим ураженням або тяжким сепсисом мають вищий періопераційний ризик, і тому індивідуальна оцінка співвідношення ризику та безпеки є особливо важливою [3]. У пацієнтів із бойовою травмою додаткові травматичні та інфекційні фактори можуть суттєво впливати на таке рішення.

Незважаючи на те, що вже накопичено значний обсяг даних щодо ІЕ у загальній популяції та опубліковано праці, присвячені військовослужбовцям, порівняльні дані щодо ІЕ у військових із бойовою травмою та без неї залишаються обмеженими. Недостатньо вивченими є відмінності за причинами виникнення ІЕ, мікробіологічним спектром, характером клапанного ураження, частотою емболічних та органних ускладнень, тяжкістю серцевої недостатності, особливостями передопераційного стану та за необхідністю невідкладного хірургічного лікування. Саме це визначає актуальність порівняльного аналізу перебігу ІЕ в пацієнтів з бойовою травмою та без неї.

Мета роботи

Порівняти клінічні, мікробіологічні, ехокардіографічні та хірургічні характеристики інфекційного ендокардиту у військовослужбовців із бойовою травмою та без неї.

Матеріали і методи дослідження

Проведено ретроспективне одноцентрове порівняльне дослідження 80 військовослужбовців із діагностованим інфекційним ендокардитом, госпіталізованих до ДУ «Національний науковий центр серцево-судинної хірургії та спадкової патології імені М. М. Амосова НАМН України» у період з 2022 до 2026 року.

Пацієнтів поділили на дві групи залежно від наявності бойової травми в анамнезі. Так, до групи з бойовою травмою ($n = 38$) залучено військовослужбовців, які мали мінно-вибухові, вогнепальні, осколкові або комбіновані травматичні ушкодження, отримані під час бойових дій. До групи без бойової травми ($n = 42$) залучено військовослужбовців без анамнезу бойових травматичних ушкоджень.

Тяжкість бойової травми, давність її отримання та часовий інтервал між отриманням травми і розвитком або діагностикою інфекційного ендокардиту в межах цього дослідження не визначали й не аналізували. Діагноз ІЕ встановлювали відповідно до модифікованих критеріїв Duke University.

Аналізували демографічні характеристики, тривалість захворювання та госпіталізації, тяжкість стану, нозокоміальні фактори, результати мікробіологічних досліджень, ехокардіографічні показники, клінічні ускладнення, показання та терміновість хірургічного лікування, післяопераційні ускладнення і госпітальну летальність. Оцінювали, зокрема, функціональний клас NYHA, ступінь серцевої недостатності за Killip, операційний ризик за EuroSCORE II, фракцію викиду лівого шлуночка, функцію нирок та емболічні ускладнення.

Для аналізу категоріальних змінних використано точний критерій Фішера, а для порівняння кількісних показників – відповідний непараметричний метод. Для бінарних показників розраховано відношення шансів (OR) із 95 % довірчим інтервалом (95 % CI). Як статистично достовірні визначено відмінності при $p < 0,05$. Розрахунки проведено на основі фінальних статистичних таблиць дослідження.

Результати

Згідно з результатами дослідження, групи пацієнтів статистично значущо не відрізнялися за віком, тривалістю перебігу ІЕ, тривалістю госпіталізації, перебування у відділенні реанімації та інтенсивної терапії (ВРІТ) та операційним ризиком за EuroSCORE II (табл. 1).

Серед 80 пацієнтів, залучених до дослідження, госпітальна летальність становила 3 (3,8 %) випадки: 2 (5,3 %) – у групі бойової травми та 1 (2,4 %) – у групі без бойової травми. За отриманими даними, в одного пацієнта з летальним наслідком було виявлено грамнегативну мікрофлору, у двох інших летальний наслідок супроводжувався поліорганною недостатністю. Хірургічне лікування проведено одному з трьох пацієнтів, гостру серцеву недостатність діагностовано в одного пацієнта. Мала кількість летальних випадків ($n = 3$) є окремим обмеженням дослідження, оскільки не дає змоги провести надійний статистичний аналіз незалежних предикторів госпітальної летальності (табл. 1).

Таблиця 1. Загальна характеристика груп дослідження

Показник, одиниці вимірювання	Із бойовою травмою, $n = 38$	Без бойової травми, $n = 42$	p-value
Чоловіки, n (%)	38 (100,0)	40 (95,2)	0,497
Жінки, n (%)	0 (0)	2 (4,8)	0,497
Вік, роки	40,7 $\pm$ 9,3	42,8 $\pm$ 7,6	0,357
Тривалість ІЕ, дні	78,4 $\pm$ 51,2	73,1 $\pm$ 54,0	0,467
Тривалість госпіталізації, дні	12,5 $\pm$ 8,0	11,2 $\pm$ 5,1	0,816
Тривалість перебування у ВРІТ, дні	5,4 $\pm$ 4,4	4,4 $\pm$ 3,0	0,419
EuroSCORE II, бали	7,7 $\pm$ 9,9	3,6 $\pm$ 4,6	0,059
Госпітальна летальність, n (%)	2 (5,3)	1 (2,4)	0,602

Кількісні показники наведено як середнє значення $\pm$ стандартне відхилення; для госпітальної летальності: OR = 2,28; 95 % CI 0,20–26,18.

Таблиця 2. Можливі причини виникнення інфекційного ендокардиту, n (%)

Фактор виникнення ІЕ	Із бойовою травмою, $n = 38$	Без бойової травми, $n = 42$	OR (95 % CI)	p-value
Бойова травма та інвазивні втручання з приводу її лікування	25 (65,8)	0 (0,0)	∞	<0,001
Причина не відома	8 (21,0)	25 (59,5)	0,18	<0,001
Переохолодження	1 (2,6)	5 (11,9)	0,20	0,204
Бронхолегеневі захворювання	3 (7,9)	10 (23,8)	0,27	0,071
Внутрішньовенне введення препаратів	1 (2,6)	2 (4,8)	0,54	1,000

Аналіз можливих причин виникнення ІЕ дав змогу встановити значущі відмінності між групами. У пацієнтів із бойовою травмою як найчастішу причину ІЕ визначено бойову травму та інвазивні втручання з приводу її лікування – 65,8 % випадків, а у групі без бойової травми цей фактор не зафіксований ($p < 0,001$). Нозокоміальний ґенез інфекційного ендокардиту встановлено за наявності бойової травми та інвазивних втручань, пов'язаних з її лікуванням. Часовий критерій та інтервал між бойовою травмою, інвазивними втручаннями і розвитком інфекційного ендокардиту не враховували та окремо не аналізували.

У пацієнтів без бойової травми частішими були випадки, коли причину ІЕ не встановлено (59,5 % проти 21,0 % відповідно; $p < 0,001$). Групи дослідження не мали статистично значущих відмінностей за іншими потенційними факторами (табл. 2).

Вроджену ваду серця виявлено в 11 (28,9 %) пацієнтів із бойовою травмою та у 10 (23,8 %) осіб без бойової травми; статистично значущої різниці між групами не виявлено.

Ознаки відкритої ранової інфекції під час госпіталізації виявлено у 16 (42,1 %) з 38 пацієнтів із бойовою травмою; у групі без бойової травми цей фактор не визначено ($p < 0,001$). Отже, майже половина пацієнтів із бойовою травмою надходила до стаціонару вже з відкритим рановим дефектом; це створювало потенційне периферичне джерело інфекції та формувало специфічний клінічний контекст розвитку ІЕ.

За результатами бактеріологічного дослідження, збудник інфекційного ендокардиту ідентифіковано у 23 (60,5 %) пацієнтів із бойовою травмою та у 17 (40,5 %) військовослужбовців без бойової травми. Ріст мікроорганізмів не виявлено у 15 (39,5 %) та 25 (59,5 %) випадках відповідно (OR = 2,25; 95 % CI 0,94–5,42; $p = 0,117$).

1

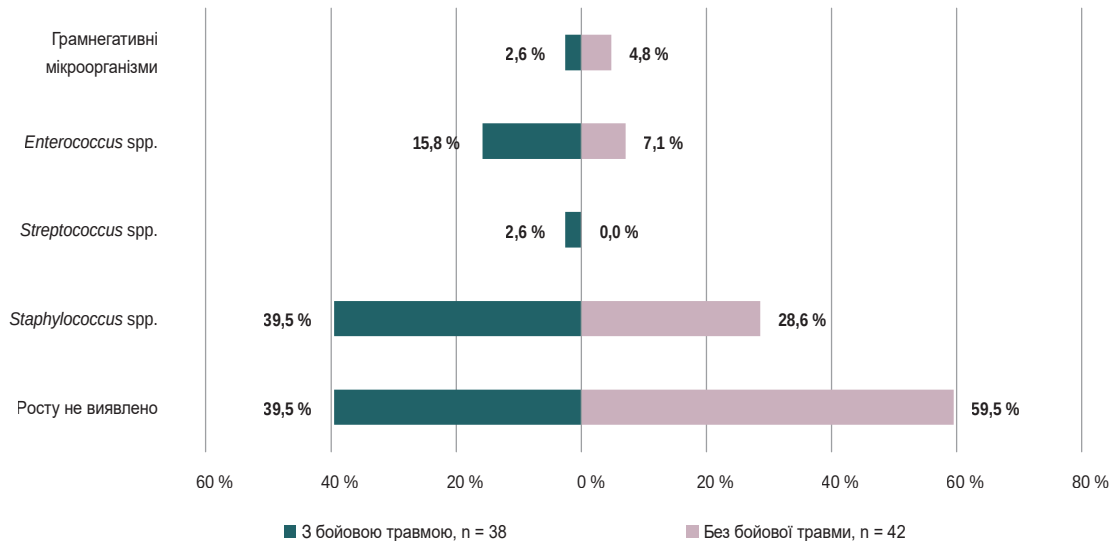


Рис. 1. Результати ідентифікації збудника ІЕ. Дані наведено як частку від загальної кількості пацієнтів у групі, n (%).

Таблиця 3. Порівняльний аналіз груп за клапанними ураженнями (n = 80)

Клапанне ураження	Із бойовою травмою, n = 38		Без бойової травми, n = 42		p-value
	n	%	n	%	
Аортальний клапан	10	26,3	15	35,7	0,36
– Тяжка регургітація	9	23,7	13	31,0	0,47
– Масивні вегетації	8	21,0	8	19,0	0,83
– Абсцес	5	13,2	4	9,5	0,61
Мітральний клапан	13	34,2	5	11,9	0,017
– Тяжка регургітація	11	28,9	5	11,9	0,057
– Масивні вегетації	8	21,0	5	11,9	0,27
– Абсцес	6	15,8	2	4,8	0,10
Трикуспідальний клапан	12	31,6	14	33,3	0,87
– Тяжка регургітація	9	23,7	13	31,0	0,47
– Масивні вегетації	10	23,6	13	31,0	0,65
Багатоклапанні (з них абсцеси)	3 (3)	7,9 (7,9)	8 (5)	19,0 (11,9)	0,15 (0,55)

У структурі ідентифікованих збудників переважали грампозитивні мікроорганізми. Грампозитивні збудники виявлено у 22 (57,9 %) пацієнтів із бойовою травмою та у 15 (35,7 %) госпіталізованих без бойової травми (OR = 2,48; 95 % CI 0,96–6,40; p = 0,072). Грамнегативні мікроорганізми визначено в 1 (2,6 %) та 2 (4,8 %) пацієнтів відповідно за групами (OR = 0,54; 95 % CI 0,05–6,15; p = 1,000). Отже, хоча у пацієнтів із бойовою травмою зафіксовано тенденцію до більшої частоти ідентифікації грампозитивних збудників, зокрема *Staphylococcus* spp. та *Enterococcus* spp., статистично значущих відмінностей між групами за окремими категоріями збудників не встановлено (рис. 1).

За даними ехокардіографічного дослідження, групи дослідження статистично значущо не відрізнялися за частотою ураження аортального та трикуспідального клапанів, а також багатоклапанного ураження. Ураження мітрального клапана частіше діагностували у пацієнтів із бойовою травмою – 34,2 % проти 11,9 % (OR = 3,85; 95 % CI 1,22–12,15; p = 0,017). Інші прояви

клапанного ураження також не характеризувалися статистично значущими відмінностями (табл. 3).

За даними ехокардіографічного дослідження, систолічна функція лівого шлуночка суттєво не відрізнялася у групах дослідження. Фракція викиду лівого шлуночка становила $57,8 \pm 8,5$ % у пацієнтів із бойовою травмою та $58,1 \pm 8,4$ % у пацієнтів без бойової травми; медіана становила 58,85 % (Q1–Q3: 55,20–61,85) та 58,27 % (Q1–Q3: 52,92–64,07) відповідно за групами (p = 0,958). Серцевий індекс також не мав статистично значущих відмінностей у групах пацієнтів: $4,31 \pm 1,66$ л/хв/м², медіана 4,30 (Q1–Q3: 3,13–5,12) у групі бойової травми проти $4,61 \pm 1,85$ л/хв/м², медіана 4,54 (Q1–Q3: 3,28–5,81) у групі без бойової травми (p = 0,497). Систолічний тиск у легеневій артерії становив $40,1 \pm 11,6$ мм рт. ст., медіана 40,0 (Q1–Q3: 30,0–45,0) мм рт. ст. у пацієнтів із бойовою травмою та $45,0 \pm 15,0$ мм рт. ст., медіана 40,0 (Q1–Q3: 32,0–50,0) мм рт. ст. у пацієнтів без бойової травми; статистично значущої різниці також не виявлено (p = 0,162).

Емболічні ускладнення перебігу інфекційного ендокартиту зафіксовано у 22 (57,9 %) пацієнтів із бойовою травмою та у 21 (50,0 %) пацієнта без бойової травми. Таким чином, у 16 (42,1 %) та 21 (50,0 %) пацієнтів відповідно за групами емболічні ускладнення не зафіксовано (OR = 1,38; 95 % CI 0,57–3,33; p = 0,509).

Емболічні ускладнення у велике коло кровообігу діагностовано у 9 (23,7 %) пацієнтів із бойовою травмою та у 8 (19,0 %) госпіталізованих без бойової травми (OR = 1,32; 95 % CI 0,45–3,86; p = 0,785). Ураження малого кола кровообігу виявлено у 12 (31,6 %) та 12 (28,6 %) пацієнтів відповідно за групами дослідження (OR = 1,15; 95 % CI 0,44–3,00; p = 0,811). Емболізацію одночасно у велике та мале кола кровообігу зареєстровано в 1 (2,6 %) пацієнта з бойовою травмою та в 1 (2,4 %) військовослужбовця без бойової травми

2

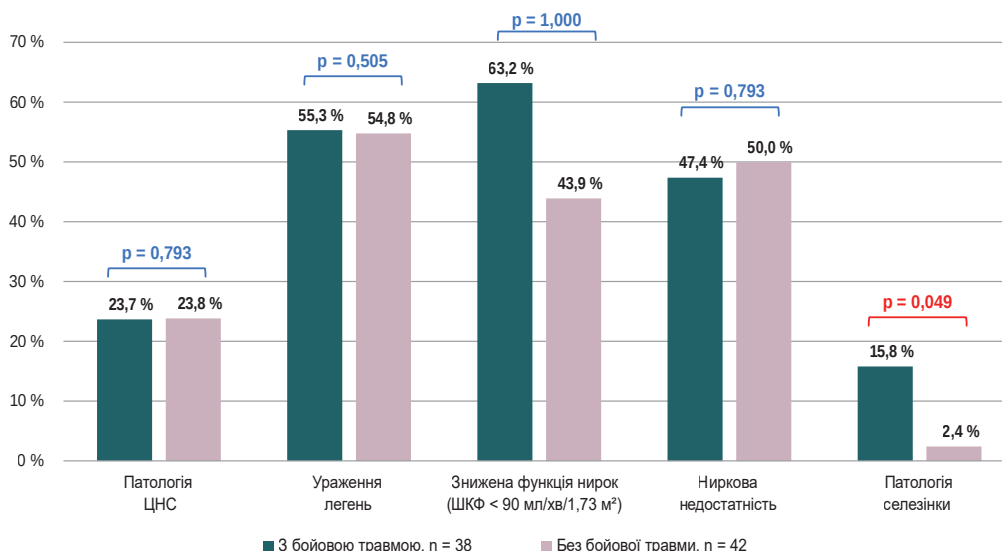


Рис. 2. Порівняльний аналіз груп за ускладненим перебігом. Дані наведено як частку від загальної кількості пацієнтів у групі, n (%).

(OR = 1,11; 95 % CI 0,07–18,36; p = 1,000). Отже, не виявлено статистично значущих відмінностей залежно від наявності бойової травми за частотою та характером емболічних ускладнень.

Порівнявши ступені хронічної серцевої недостатності, встановили: у групі з бойовою травмою хронічну недостатність кровообігу (ХНК) ІІА стадії діагностовано у 24 (63,2 %) госпіталізованих, а у групі без бойової травми – у 19 (45,2 %) випадках; ХНК ІІБ стадії – у 14 (36,8 %) та 23 (54,8 %) пацієнтів відповідно за групами. Загалом статистично значущої різниці за розподілом стадій ХНК між групами не виявлено (p = 0,122). Гостру серцеву недостатність до операції діагностовано у 7 (18,4 %) пацієнтів із бойовою травмою та у 2 (4,8 %) госпіталізованих без бойової травми. Відношення шансів становило 4,52 (95 % CI 0,88–23,28), однак відмінності не досягли рівня статистичної значущості (p = 0,078).

За функціональним класом NYHA у групі бойової травми ІІ клас встановлено у 14 (36,8 %) пацієнтів, ІІІ клас – у 19 (50,0 %), ІV клас – у 5 (13,2 %); у групі без бойової травми – 22 (52,4 %), 18 (42,9 %) та 2 (4,8 %) випадки відповідно. Частота визначення ІІІ функціонального класу NYHA статистично значущо не відрізнялася у групах дослідження (OR = 1,33; 95 % CI 0,55–3,22; p = 0,654), як і частота ІV класу (OR = 3,03; 95 % CI 0,55–16,64; p = 0,248).

За класифікацією Killip у пацієнтів із бойовою травмою ІІ ступінь визначено у 6 (15,8 %) випадках, ІІІ ступінь – у 5 (13,2 %), ІV ступінь – в 1 (2,6 %) випадку. У групі без бойової травми відповідні показники становили 3 (7,1 %), 2 (4,8 %) та 0 випадків. Тяжкі прояви серцевої недостатності за Killip $\geq$ ІІІ визначено у 6 (15,8 %) пацієнтів із бойовою травмою та у 2 (4,8 %) військовослужбовців без неї (OR = 3,03; 95 % CI 0,55–16,64; p = 0,248). Отже, хоча у групі бойової травми зафіксовано тенденцію до більшої частоти

гострої серцевої недостатності та тяжких функціональних проявів за NYHA і Killip, статистично значущих відмінностей між групами не виявлено.

За більшістю досліджуваних доопераційних ускладнень статистично вірогідних відмінностей між групами не виявлено. Патологію центральної нервової системи, запальні ураження легень і знижену функцію нирок реєстрували із зіставною частотою. Патологію селезінки діагностували частіше у пацієнтів із бойовою травмою – 15,8 % проти 2,4 % (OR = 7,69; 95 % CI 0,88–67,12; p = 0,049) (рис. 2).

Хірургічне лікування проведено 77 (96,3 %) хворим. Екстрене оперативне втручання виконано у 16 (42,1 %) пацієнтів із бойовою травмою та у 5 (11,9 %) пацієнтів без бойової травми. Таким чином, пацієнти з бойовою травмою статистично значущо частіше потребували екстреного хірургічного лікування – OR = 5,38 (95 % CI 1,73–16,73; p = 0,004). На підставі цих даних зробили висновок, що наявність бойової травми була асоційована з більшою ймовірністю необхідності проведення екстреного оперативного втручання.

Обговорення

За даними проведеного одноцентрового дослідження за участю військовослужбовців з інфекційним ендокардитом, найбільш виражена відмінність пацієнтів із бойовою травмою від госпіталізованих без неї полягала у контексті виникнення захворювання. Нозокоміальний ґенез ІЕ визначено у 65,8 % пацієнтів із бойовою травмою проти 2,4 % без неї (p < 0,001). Водночас у групі без бойової травми частіше залишалася невстановленою причина ІЕ, а бронхолегеневий ґенез підтверджено лише в цій групі. Така структура результатів дає підстави визначити бойову травму не як самостійну причину ІЕ, а передусім як маркер специфічного клінічного середовища, що включає

тривале лікування, повторні оперативні втручання, інвазивні процедури та потенційні ранові джерела інфекції.

Отримані результати узгоджуються із сучасними даними про зміну епідеміологічного профілю ІЕ та зростання ролі healthcare-associated інфекцій. У сучасних когортах healthcare-associated ІЕ характеризується більшою частотою стафілококової етіології та значним тягарем супутніх інфекційних факторів [5,11].

Особливо важливим є український досвід воєнного періоду: у великому мультицентровому дослідженні пацієнтів із бойовими ранами healthcare-associated інфекції було виявлено у 68,6 % випадків, зокрема ідентифіковано інфекції операційної рани, шкіри та м'яких тканин, діагностовано пневмонії та інфекції кровотоку [12]. Ці дані підтверджують припущення, що у пацієнтів із бойовою травмою ІЕ може формуватися в умовах значно більшого інфекційного навантаження, ніж у військовослужбовців без бойової травми.

Щодо мікробіологічних даних, то у проведеному дослідженні встановлено тенденцію до більшої частоти позитивних гемокультур у групі бойової травми – 47,4 % проти 28,6 % випадків (OR 2,25; 95 % CI 0,89–5,67; $p = 0,107$), а також визначено більшу частоту виявлення представників родини *Staphylococcaceae* – 34,2 % проти 19,0 % випадків відповідно (OR 2,17; 95 % CI 0,78–6,05; $p = 0,200$). Однак ці відмінності не досягли статистичної значущості, тому отримані дані слід вивчати як тенденцію, а не як доказ специфічного мікробіологічного профілю ІЕ після бойової травми.

Разом із тим, у сучасній науковій літературі підтверджено провідну роль стафілококів у структурі ІЕ, а за результатами дослідження за участю військових ветеранів встановлено, що тип збудника може бути пов'язаний із віддаленими клінічними наслідками після хірургічного лікування [7,13]. Для умов війни це питання має додаткове значення через поширення мультирезистентних мікроорганізмів серед пацієнтів із бойовими ранами [12,14].

Важливим результатом стала суттєво більша потреба в екстреному хірургічному лікуванні в пацієнтів із бойовою травмою – 42,1 % проти 11,9 % випадків відповідно за групами (OR 5,38; 95 % CI 1,73–16,73; $p = 0,004$). Гостру серцеву недостатність також частіше діагностували у групі бойової травми – 18,4 % проти 4,8 % пацієнтів (OR 4,52; 95 % CI 0,88–23,28; $p = 0,078$), хоча статистичної значущості ця різниця не досягла. На підставі цих даних припустили, що підвищена частота екстрених операцій, імовірно, є проявом не ізолюваного впливу травми, а поєднання активної інфекції, тяжкості стану, ранового та нозокоміального контексту. Сучасні дані підтверджують, що серцева недостатність та емболічні ускладнення є важливими детермінантами несприятливого перебігу ІЕ, а своєчасне хірургічне лікування залишається ключовим компонентом терапії пацієнтів із відповідними показаннями [3,15,16].

Водночас за більшістю ехокардіографічних показників, характером клапанного ураження, емболічними ускладненнями та післяопераційними подіями статистично значущих відмінностей між групами не виявлено. Це важливо, оскільки відсутність статис-

тично значущих відмінностей не слід трактувати як доведену відсутність клінічної різниці, особливо для відносно рідкісних подій. Найбільш показовим прикладом є госпітальна летальність: 5,3 % випадків у групі бойової травми проти 2,4 % без неї (OR 2,28; 95 % CI 0,20–26,18; $p = 0,602$). Широкий довірчий інтервал та мала кількість летальних випадків суттєво обмежують висновки щодо впливу бойової травми на смертність.

Отже, основний результат нашого дослідження полягає не у підтвердженні гіршого прогнозу ІЕ після бойової травми, а у виявленні іншого клінічного контексту захворювання. Поєднання бойової травми, ранової інфекції, тривалої госпіталізації та медичних втручань супроводжується значно більшою частотою нозокоміального ІЕ та більшою потребою в екстреній кардіохірургічній допомозі. Зважаючи на це, у військовослужбовців із бойовою травмою та ознаками системної інфекції доцільними є раннє ехокардіографічне обстеження, активний пошук потенційного джерела бактеріємії та своєчасне залучення мультидисциплінарної команди для лікування ІЕ.

Обмеження дослідження

Проведене дослідження є одноцентровим ретроспективним, до нього було залучено відносно невелику кількість пацієнтів. Це обмежує статистичну потужність для аналізу рідкісних ускладнень і летальності. Крім того, не всі дані про потенційні фактори розвитку ІЕ після бойової травми (тривалість евакуації, кількість попередніх інвазивних втручань, попередню антибактеріальну терапію, видову ідентифікацію частини збудників та їхній профіль антибіотикорезистентності) збирали систематично, що також обмежує можливість їхнього детального дослідження.

Подальші багатоцентрові дослідження з більшою вибіркою необхідні для визначення незалежних предикторів нозокоміального ІЕ та екстреного хірургічного лікування у військовослужбовців.

Висновки

1. У військовослужбовців з інфекційним ендокардитом наявність бойової травми асоціювалася з більшою частотою нозокоміального генезу ІЕ – 65,8 % проти 2,4 % випадків відповідно ($p < 0,001$), а також з наявністю ознак відкритої ранової інфекції на час госпіталізації – 42,1 % проти 0,0 % випадків ($p < 0,001$).
2. За більшістю клінічних, ехокардіографічних та емболічних характеристик статистично значущих відмінностей між групами не виявлено. Так, емболічні ускладнення визначено у 57,9 % та 50,0 % пацієнтів відповідно (OR = 1,38; 95 % CI 0,57–3,33; $p = 0,509$), а гостру серцеву недостатність – у 18,4 % проти 4,8 % військовослужбовців відповідно за групами (OR = 4,52; 95 % CI 0,88–23,28; $p = 0,078$). Мікробіологічний профіль характеризувався переважанням грампозитивних збудників в обох групах; статистично значущих відмінностей за окремими категоріями збудників не виявлено.
3. Найбільш суттєвою відмінністю між групами була частота екстреного хірургічного лікування – па-

цієнти з бойовою травмою потребували екстреного оперативного втручання значно частіше. Це може свідчити про складніший клінічний контекст перебігу ІЕ у таких пацієнтів – 42,1 % проти 11,9 % випадків відповідно за групами (OR = 5,38; 95 % CI 1,73–16,73; $p = 0,004$).

4. Госпітальна летальність становила 5,3 % у групі бойової травми та 2,4 % випадків у групі без неї (OR = 2,28; 95 % CI 0,20–26,18; $p = 0,602$). Статистично значущих відмінностей за госпітальною летальністю між групами не було. Через малу кількість летальних випадків ($n = 3$) статистичний аналіз предикторів летальності не проведено.

Перспективи подальших досліджень передбачають багатоцентрове проспективне вивчення інфекційного ендокардиту у військовослужбовців із бойовою травмою для уточнення факторів ризику його розвитку та несприятливого перебігу. Особливу увагу доцільно приділити ролі ранової інфекції, тривалості та характеру медичних втручань, мікробіологічному спектру збудників і термінам проведення кардіохірургічного лікування. Перспективним також є формування прогностичних моделей, які дадуть змогу своєчасно стратифікувати ризик ускладнень і визначати оптимальні терміни оперативного втручання. Практичне застосування отриманих результатів може сприяти вдосконаленню алгоритмів ранньої діагностики, профілактики та лікування інфекційного ендокардиту у військовослужбовців із бойовою травмою.

Декларація щодо використання ШІ

Під час підготовки статті використано інструмент штучного інтелекту OpenAI ChatGPT (модель GPT-5.6 Luna). Інструмент застосовано для допомоги у редагуванні тексту рукопису та мовно-стилістичному опрацюванні окремих фрагментів. Автори формулювали запити відповідно до конкретних завдань підготовки рукопису. Усі фрагменти, створені або опрацьовані з використанням ШІ, перевірені та відредаговані авторами. Автори несуть повну відповідальність за достовірність, точність і зміст статті.

Етичне схвалення

Комітет з медичної етики ДУ «Національний науковий центр серцево-судинної хірургії та спадкової патології імені М. М. Амосова Національної академії медичних наук України» розглянув матеріали, наведені у статті. Згідно з висновком, не виявлено порушень етичних стандартів, викладених у чинних нормативних документах, зокрема у Гельсінській декларації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину та інших правових актах (протокол від 20.08.2026 року № 44). Всі пацієнти надали письмову інформовану згоду на участь.

Фінансування

Дослідження виконано без фінансової підтримки.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 08.06.2026

Після доопрацювання / Revised: 12.08.2026

Схвалено до друку / Accepted: 19.08.2026

Відомості про авторів:

Бабич К. Ю., лікар-кардіохірург, молодший науковий співробітник відділу хірургічного лікування інфекційного ендокардиту, аспірант денної форми навчання, ДУ «Національний науковий центр серцево-судинної хірургії та спадкової патології імені М. М. Амосова НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: 0009-0004-6260-5926

Крикунов О. А., д-р мед. наук, зав. відділу хірургічного лікування інфекційного ендокардиту, ДУ «Національний науковий центр серцево-судинної хірургії та спадкової патології імені М. М. Амосова НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: 0000-0001-7769-458X

Information about the authors:

Babych K. Yu., MD, Cardiac Surgeon, Junior Research Fellow, Department of Surgical Treatment of Infective Endocarditis, PhD Student, 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.

Krykunov O. A., MD, PhD, DSc, Head of the Department of Surgical Treatment of Infective Endocarditis, 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.

 Костянтин Бабич (Kostiantyn Babych)
kostiababichnmu@gmail.com

References

- Yang X, Chen H, Zhang D, Shen L, An G, Zhao S. Global magnitude and temporal trend of infective endocarditis, 1990-2019: results from the Global Burden of Disease Study. *Eur J Prev Cardiol.* 2022;29(8):1277-86. doi: 10.1093/eurjpc/zwab184
- Habib G, Erba PA, Iung B, Donal E, Cosyns B, Laroche C, et al. Clinical presentation, aetiology and outcome of infective endocarditis. Results of the ESC-EORP EURO-ENDO (European infective endocarditis) registry: a prospective cohort study. *Eur Heart J.* 2019;40(39):3222-32. doi: 10.1093/eurheartj/ehz620
- Delgado V, Ajmone Marsan N, de Waha S, Bonaros N, Brida M, Burri H, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of endocarditis. *Eur Heart J.* 2023;44(39):3948-4042. doi: 10.1093/eurheartj/ehad193
- Halavaara M, Huotari K, Anttila VJ, Järvinen A. Healthcare-associated infective endocarditis: source of infection and burden of previous healthcare exposure. *Antimicrob Steward Healthc Epidemiol.* 2023;3(1):e152. doi: 10.1017/ash.2023.419
- Miao H, Zhang Y, Zhang Y, Zhang J. Update on the epidemiology, diagnosis, and management of infective endocarditis: A review. *Trends Cardiovasc Med.* 2024;34(8):499-506. doi: 10.1016/j.tcm.2024.01.001
- Gough A, Clay K, Williams A, Jackson S, Prendergast B. Infective endocarditis in the military patient. *J R Army Med Corps.* 2015;161(3):283-7. doi: 10.1136/jramc-2015-000504
- Duggan J, Peters A, Halbert S, Antevii J, Trachiotis GD. Microbiology of Infective Endocarditis in United States Veterans – Association Between Causative Organism and Short- and Long-Term Outcomes. *Heart Surg Forum.* 2023;26(6):E791-9. doi: 10.59958/hsf.6717
- Mende K, Akers KS, Tyner SD, Bennett JW, Simons MP, Blyth DM, et al. Multidrug-Resistant and Virulent Organisms Trauma Infections: Trauma Infectious Disease Outcomes Study Initiative. *Mil Med.* 2022;187(Suppl 2):42-51. doi: 10.1093/milmed/usab131
- McCarthy SL, Stewart L, Shaikh F, Murray CK, Tribble DR, Blyth DM. Prognostic Value of Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) Score in Critically-Ill Combat-Injured Patients. *J Intensive Care Med.* 2022;37(11):1426-34. doi: 10.1177/08850666221078196
- Alonso-Menchén D, Bouza E, Valerio M, de Alarcón A, Gutiérrez-Carretero E, Miró JM, et al. Non-nosocomial Healthcare-Associated Infective Endocarditis: A Distinct Entity? Data From the GAMES Series (2008-2021). *Open Forum Infect Dis.* 2023;10(8):ofad393. doi: 10.1093/ofid/ofad393
- Becker JB, Moisés VA, Guerra-Martín MD, Barbosa DA. Epidemiological differences, clinical aspects, and short-term prognosis of patients with healthcare-associated and community-acquired infective endocarditis. *Infect Prev Pract.* 2024;6(1):100343. doi: 10.1016/j.infpip.2024.100343
- Salmanov AG, Shcheglov DV, Mamonova M, Shcheglovskoy YE, Litus VI, Burakov OV, et al. Healthcare associated infections in patients with combat wounds and antimicrobial resistance of the responsible pathogens in Ukraine: results of a multicenter study (2022-2024). *Wiad Lek.* 2025;78(8):1624-34. doi: 10.36740/WLek/209517

13. Tzoumas A, Sagris M, Xenos D, Ntoumaziou A, Kyriakoulis I, Kakargias F, et al. Epidemiological Profile and Mortality of Infective Endocarditis Over the Past Decade: A Systematic Review and Meta-Analysis of 133 Studies. *Am J Cardiol.* 2025;244:67-88. doi: [10.1016/j.amjcard.2025.02.023](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2025.02.023)
14. Kovalchuk V, Kondratiuk V, McGann P, Jones BT, Fomina N, Nazarchuk O, et al. Temporal evolution of bacterial species and their antimicrobial resistance characteristics in wound infections of war-related injuries in Ukraine from 2014 to 2023. *J Hosp Infect.* 2024 Oct;152:99-104. doi: [10.1016/j.jhin.2024.06.011](https://doi.org/10.1016/j.jhin.2024.06.011)
15. Duffels M, Germans T, Bos-Schaap A, Drexhage O, Wagenaar J, van der Zant FM, et al. Distant embolisation in infective endocarditis: characteristics and outcomes. *Neth Heart J.* 2023;31(10):390-8. doi: [10.1007/s12471-023-01771-6](https://doi.org/10.1007/s12471-023-01771-6)
16. Sidik AI, Khavandeev ML, Dontsov VV, Esion GA, Hossain ML, Njoya Mbombo EJ, et al. Surgical Management of Infective Endocarditis: Indications, Techniques, and Outcomes. *Cureus.* 2025;17(9):e91381. doi: [10.7759/cureus.91381](https://doi.org/10.7759/cureus.91381)

L-arginine and N-acetyl-L-cysteine effects on morphometric parameters in experimental type 1 diabetes-induced myocardial fibrosis

M. I. Isachenko 

Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine

Aim. To study the morphometric changes of the myocardial connective tissue component under conditions of experimental type 1 diabetes mellitus (T1DM) and to evaluate the effectiveness of correction with L-arginine and N-acetyl-L-cysteine.

Materials and methods. The study was conducted on 47 male Wistar rats (18–20 months old). T1DM was induced by streptozotocin (45 mg/kg). The animals were divided into groups: control, T1DM without correction, T1DM with L-arginine, and T1DM with N-acetyl-L-cysteine (1.5 g/kg/day). The degree of fibrosis was assessed using Masson's trichrome staining and immunofluorescence of type 1 collagen. Microphotographs were analyzed using ImageJ software.

Results. The development of T1DM over 8 weeks led to pronounced myocardial remodeling: interstitial fibrosis increased by 3.8 times, and perivascular fibrosis by 1.9 times compared to the control. Type 1 collagen content increased by 538 %, and its concentration by 332 % ($p < 0.05$). L-arginine administration significantly reduced the progression of both types of fibrosis (interstitial by 0.5 times, perivascular by 0.7 times); however, it was accompanied by a 37 % increase in type 1 collagen concentration compared with the T1DM group. N-acetyl-L-cysteine showed a selective effect, significantly correcting only perivascular fibrosis (0.7-fold reduction) without a significant impact on the interstitial component or type 1 collagen markers.

Conclusions. Experimental type 1 diabetes mellitus leads to maladaptive myocardial remodeling, manifested by fibrosis with a predominance of the perivascular component over the interstitial and critical accumulation of type 1 collagen. Administration of L-arginine reduces the progression of interstitial and perivascular fibrosis, but increases the concentration of type 1 collagen. The use of N-acetyl-L-cysteine effectively corrects perivascular fibrosis, realizing an endothelioprotective effect, but does not affect the severity of interstitial fibrosis, the content and concentration of type 1 collagen.

Keywords:

type 1 diabetes, diabetic cardiomyopathy, myocardium, interstitial fibrosis, perivascular sclerosis, type 1 collagen, L-arginine, N-acetyl-L-cysteine, morphometry.

Pathologia.

2026;23(2):103-109

Вплив L-аргініну та N-ацетил-L-цистеїну на морфометричні параметри при фіброзі міокарда на фоні експериментального цукрового діабету 1 типу

M. I. Ісаченко

Мета роботи – вивчити морфометричні зміни сполучнотканинного компонента міокарда за умов експериментального цукрового діабету 1 типу (ЦД1) і при введенні амінокислот.

Матеріали і методи. Дослідження проведено на 47 щурах-самцях лінії Wistar (18–20 місяців). ЦД1 моделювали введенням стрептозоточину (45 мг/кг). Тварин поділили на чотири групи: контроль, ЦД1 без корекції, ЦД1 з введенням L-аргініну та ЦД1 з введенням N-ацетил-L-цистеїну (1,5 г/кг/добу). Ступінь фіброзу оцінювали за допомогою трихромного забарвлення за Массоном та імунофлуоресцентного визначення вмісту та концентрації колагену 1 типу. Цифровий аналіз мікрофотографій здійснено у програмі ImageJ.

Результати. Розвиток ЦД1 протягом 8 тижнів спричинив виражене ремоделювання міокарда: інтерстиціальний фіброз збільшився у 3,8 раза, а периваскулярний – у 1,9 раза порівняно з контролем. Вміст колагену 1 типу збільшився на 538 %, а його концентрація – на 332 % ($p < 0,05$). Введення L-аргініну достовірно зменшило прогресування обох типів фіброзу (інтерстиціального – в 0,5 раза, периваскулярного – в 0,7 раза), проте супроводжувалося підвищенням концентрації колагену 1 типу на 37 % щодо групи ЦД1. N-ацетил-L-цистеїн виявив вибіркового ефекту, достовірно коригуючи лише периваскулярний фіброз (зменшення в 0,7 раза), без суттєвого впливу на інтерстиціальний компонент та показники колагену 1 типу.

Висновки. Експериментальний цукровий діабет 1 типу призводить до патологічного ремоделювання міокарда, що проявляється фіброзом із переважанням периваскулярного компонента над інтерстиціальним та критичним накопиченням колагену 1 типу. Введення L-аргініну зменшує прогресування інтерстиціального і периваскулярного фіброзу, проте підвищує концентрацію колагену 1 типу. Застосування N-ацетил-L-цистеїну ефективно коригує периваскулярний фіброз, реалізуючи ендотеліопротекторний ефект, але не впливало на вираженість інтерстиціального фіброзу, вміст та концентрацію колагену 1 типу.

Ключові слова:

цукровий діабет 1 типу, діабетична кардіоміопатія, міокард, інтерстиціальний фіброз, периваскулярний склероз, колаген 1 типу, L-аргінін, N-ацетил-L-цистеїн, морфометрія.

Патологія. 2026.

T. 23, № 2(67).
С. 103-109

Type 1 diabetes mellitus (T1DM) is an independent factor for the development of cardiomyopathy, characterized by structural and functional remodeling of the myocardium. The key morphological feature of this process is progressive interstitial and perivascular fibrosis, which leads to increased myocardial stiffness, diastolic dysfunction, and reduced coronary reserve [1]. The pathogenesis of cardiac fibrosis in diabetes is associated with chronic hyperglycemia, activation of oxidative stress, impaired bioavailability of nitric oxide (NO), endothelial dysfunction, and fibroblast stimulation resulting in excessive synthesis of collagen, predominantly type 1 [2]. Under hyperglycemic conditions, competition for the substrate (L-arginine) occurs between endothelial NO synthase (eNOS) and arginase. Activation of the arginase pathway can shift L-arginine metabolism from the production of vasoprotective NO to the synthesis of ornithine – a precursor of proline and polyamines that stimulate fibrogenesis [3].

The role of antioxidant therapy in correcting different compartments of fibrosis remains debatable. Donors of local gasotransmitter systems, such as L-arginine and N-acetyl-L-cysteine, demonstrate potential cardioprotective properties, but their impact on interstitial versus perivascular fibrosis may differ significantly [4,5].

Aim

The aim of the study was to study the morphometric changes of the myocardial connective tissue component under conditions of experimental type 1 diabetes mellitus and to evaluate the effectiveness of correction with L-arginine and N-acetyl-L-cysteine

Materials and methods

The study was conducted at the Educational and Scientific Medical and Laboratory Center with Vivarium of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University (Certificate of Technical Competence of the Ministry of Health of Ukraine No 181/23 from 21.12.2023, due to 20.12.2028), following national and European norms for the protection of animals used for scientific purposes, after approval by the local Bioethics Commission at the ZSMPhU (protocole No. 8 from 20 May, 2026) [6,7]. T1DM was modeled in 47 male normoglycemic, normotensive Wistar rats (18–20 months old). The animals were divided into 2 experimental groups: control (n = 7) and DM1 (n = 40) [8]. Induction was performed with streptozotocin (45 mg/kg, Sigma Aldrich) in citrate buffer. Control rats received buffer only. Animals with glycemia >15 mmol/L were included in 2 weeks. From week 6, DM1 rats were divided into: DM1-1 (without the introduction of amino acids), DM1-2 (L-arginine), and DM1-3 (N-acetyl-L-cysteine). Both substances were administered in drinking water (1.5 g/kg/day) for 2 weeks (total duration of simulation – 8 weeks). Euthanasia was performed by decapitation under sodium thiopental (120 mg/kg).

To visualize collagen fibers and assess the degree of myocardial fibrosis, 5 µm thick paraffin sections of the rat heart apex were prepared. The classical Masson's Trichrome staining method was used, as a result of which collagen fibers acquired an intense blue color, muscle tissue – red, and cell nuclei became dark brown.

Quantitative assessment of myocardial interstitial fibrosis was performed with ImageJ software (National Institutes of Health, USA). Photomicrographs were obtained using a light microscope on "PrimoStar" (Carl Zeiss, Germany) with an "AxioCam 105 color" digital camera (Carl Zeiss, Germany) with the same lighting and exposure parameters and saved in TIFF format without compression. After calibration, the Color Deconvolution plugin [9] was used to separate the color components with the "Masson Trichrome vector" selected, and then the collagen channel (aniline blue) was used for analysis. Collagen-positive areas were isolated by "Threshold" segmentation using the standard "Default" method and a light background with visual control to exclude cardiomyocytes and background; the same threshold parameters were applied to all images in the series. After thresholding, a binary mask was created on which the collagen area was determined using the "Analyze Particles" function with a minimum particle size of $\geq 10 \mu\text{m}^2$, a roundness of 0.00–0.70, and exclusion of objects at the edges of the image. The percentage of fibrosis was calculated as the ratio of the area of collagen-positive areas to the total area of tissue in the field of view (58452.6146). For each heart, 50 randomly selected fields of view were analyzed, after which the average value was calculated.

The assessment of the content and concentration of collagen type 1 was carried out using the indirect immunofluorescence method. After standard histochemical processing, tissue antigens were unmasked with 10 mM sodium citrate buffer, pH = 6.0 (Santa Cruz biotechnology, Inc., USA, sc-294091) in a PT-module (Thermo Scientific, USA) for 20 min at +95 °C. After cooling the slides, they were immersed in phosphate-buffered saline (PBS) pH = 7.4 (Santa Cruz biotechnology, Inc., USA, sc-24946) and washed in 3 portions of 5 min. After aspiration of excess moisture in the dark, 300 µl / glass of UltraCruz® blocking reagent (Santa Cruz biotechnology, inc, USA, sc-516214) was applied to the sections, in which the primary and secondary antibodies were subsequently diluted at a concentration of 1:64. After that, the slides were washed again three times in PBS. Then, primary antibodies (goat polyclonal antibodies COL1A1 (C-18): sc-8784, Santa Cruz Biotechnology, Inc., USA) were used, with slide incubation for 1 day at $t = +4 \text{ }^{\circ}\text{C}$. After washing three times in PBS, the slides were incubated for 1 hour in a humidified chamber ($t = +37 \text{ }^{\circ}\text{C}$) with FITC-conjugated secondary antibodies (Santa Cruz Biotechnology, Inc., USA: sc-2356). After washing, the sections were mounted in glycerol for fluorescence microscopy (1040950250, Sigma-Aldrich, Germany).

Immunofluorescence study was performed using an AxioImager-M2 microscope (Carl Zeiss, Germany) equipped with high-emission 38HE filters (green fluorescence – $\lambda_{\text{ex}} = 470/40 \text{ nm}$, $\lambda_{\text{em}} = 525/50$). Analysis of at least 50 image files, obtained using a high-sensitivity AxioCam-ERc 5s video camera (Carl Zeiss, Germany), was carried out in ImageJ. Areas with statistically significant fluorescence were identified in an automatic mode, followed by the calculation of the immunoreactive material content (expressed in Uif), which was defined as corrected total cell fluorescence (CTCF). It was calculated using the formula: $\text{CTCF} = (\text{ID} - (\text{S} \times (\text{M} - \text{SD}))) / 1000$, where

Table 1. Results of the study of the parameters of the connective tissue component of the myocardium of rats of the experimental groups, M ± m

Parameter	Tissue fibrosis in the frame, Masson's trichrome		Collagen type 1, immunofluorescence	
	Perivascular, %	Interstitial, %	Contents, Uif	Concentration, Uif/μm ²
Control, n = 7	10.19 ± 0.48	2.04 ± 0.01	50.13 ± 0.57*	1.01 ± 0.01*
DM1-1, n = 7	19.85 ± 0.93*	7.68 ± 0.11*	319.93 ± 46.08*	4.37 ± 0.36*
DM1-2, n = 7	14.02 ± 0.82**	4.01 ± 0.02**	382.83 ± 25.21*	5.99 ± 0.41**
DM1-3, n = 7	14.38 ± 0.59**	7.95 ± 0.17**	328.52 ± 23.45*	4.66 ± 0.41**

*: statistically significant difference compared to control, $p < 0.05$; #: statistically significant difference between correction groups compared to DM1-1 without amino acids, $p < 0.05$; \$: statistically significant difference between DM1-3 group with N-acetyl-L-cysteine compared to DM1-2 with L-arginine, $p < 0.05$.

ID – the integrated density; S – the area of the region of interest (ROI), μm²; M (Median) – the median pixel value in the ROI, Uif; SD – the standard deviation of grey values calculated in the ROI.

The concentration (C) of the immunoreactive material (IRM) (Uif/μm²) was calculated using the following formula: $C = CTCF / S$, where CTCF (corrected total cell fluorescence) – the immunoreactive material content, Uif; S is the area of the ROI, μm².

Statistical processing was performed using one-way analysis of variance (ANOVA) in the Statistica software (License No. JPZ804I382130ARCN10-J). All continuous variables were tested for normal distribution using the Shapiro-Wilk W-test. Continuous variables are presented as mean ± standard error of the mean (M ± m). A two-tailed p-value <0.05 was considered statistically significant for all tests.

Results

A study of the myocardium of control rats stained with Masson's trichrome revealed the proliferation of connective tissue (blue and purple areas) of the stroma between muscle fiber bundles (red), as well as the appearance of significant layers of fibrous tissue in the walls of blood vessels, which is characteristic of age-related remodeling, accompanied by sclerosis and hyalinosis (Fig. 1A–D, Table 1).

After 8 weeks of T1DM progression, rats in the DM1-1 group formed pronounced interstitial fibrosis and sclerosis of the myocardial stroma, significantly exceeding the corresponding values in the control group (Fig. 1E, Table 1). The severity of these structural changes was accompanied by vascular remodeling with increase in perivascular fibrosis compared to the control (Fig. 1F, Table 1). Additionally, Masson's trichrome staining revealed focal degenerative-destructive and necrotic changes in cardiomyocytes, with their cytoplasm acquiring violet and blue tints. Such areas were most frequently found near vessels with the most pronounced expansion of perivascular spaces due to edematous and pre-sclerotic changes, confirming an ischemic mechanism of damage (Fig. 1E,F, Table 1). Structural changes in the interstitium were realized through an increase in the content and concentration of type 1 collagen (by 538 % and 332 %, respectively, relative to control values, $p < 0.05$) (Fig. 1G,H, Table 1).

Microscopy of myocardial sections from the DM1-2 group rats with L-arginine revealed the preservation of interstitial connective tissue layers between bundles of cardiomyocytes, represented mainly by collagen fibers intensely stained in blue. At the same time, the structure

of muscle fibers was (or became) partially disorganized, with areas of uneven cardiomyocyte staining (Fig. 2A,B, Table 1).

In contrast to the DM1-1 group, the group treated with L-arginine showed a statistically significant moderate reduction in the thickness of perivascular fibrous cuffs, with less pronounced sclerosis and preservation of the vessel lumen. Signs of perivascular space edema were less intense, indicating partial normalization of the microcirculatory bed. The administration of L-arginine to these rats led to a reduction in the progression of interstitial fibrosis, the percentage of which was significantly lower than in the DM1-1 group (Fig. 2A,B, Table 1). While L-arginine had no statistically significant effect on the content of type 1 collagen, its concentration significantly increased by 37 % compared to the DM1-1 subgroup without amino acid administration (Fig. 2C,D, Table 1).

The myocardium of the DM1-3 group rats with N-acetyl-L-cysteine was characterized by moderately pronounced interstitial fibrosis with a diffuse arrangement of collagen fibers between cardiomyocytes; its intensity exceeded control values, though comparison with the DM1-1 group revealed no statistically significant differences (Fig. 2E,F, Table 1). Concurrently, a significant reduction in the thickness of connective tissue layers was noted in the perivascular zones compared to the DM1-1 group, with lower collagen fiber density and the absence of coarse vascular wall sclerosis. Cardiomyocytes mainly retained their transverse striation, although focal dystrophic changes were observed in some areas. Unlike the effects of L-arginine, the content and concentration of Type 1 collagen did not change statistically significantly compared to the subgroup without correction (Fig. 2G,H, Table 1).

Discussion

The obtained results convincingly demonstrate that experimental T1DM is accompanied by pronounced structural remodeling of the myocardium, with progressive interstitial and perivascular fibrosis serving as the key morphological manifestation. The identified increase in the proportion of the connective tissue component and the accumulation of type 1 collagen support the concept of diabetic cardiomyopathy, which possesses a clearly defined fibrotic phenotype [1,2,10]. It is known that excessive deposition of fibrillar collagen in the extracellular matrix leads to increased myocardial stiffness, impaired diastolic filling, and reduced coronary reserve, which determine the functional failure of the heart in diabetes [2,4].

The predominance of perivascular fibrosis in T1DM rats without correction points to primary damage to the microcir-

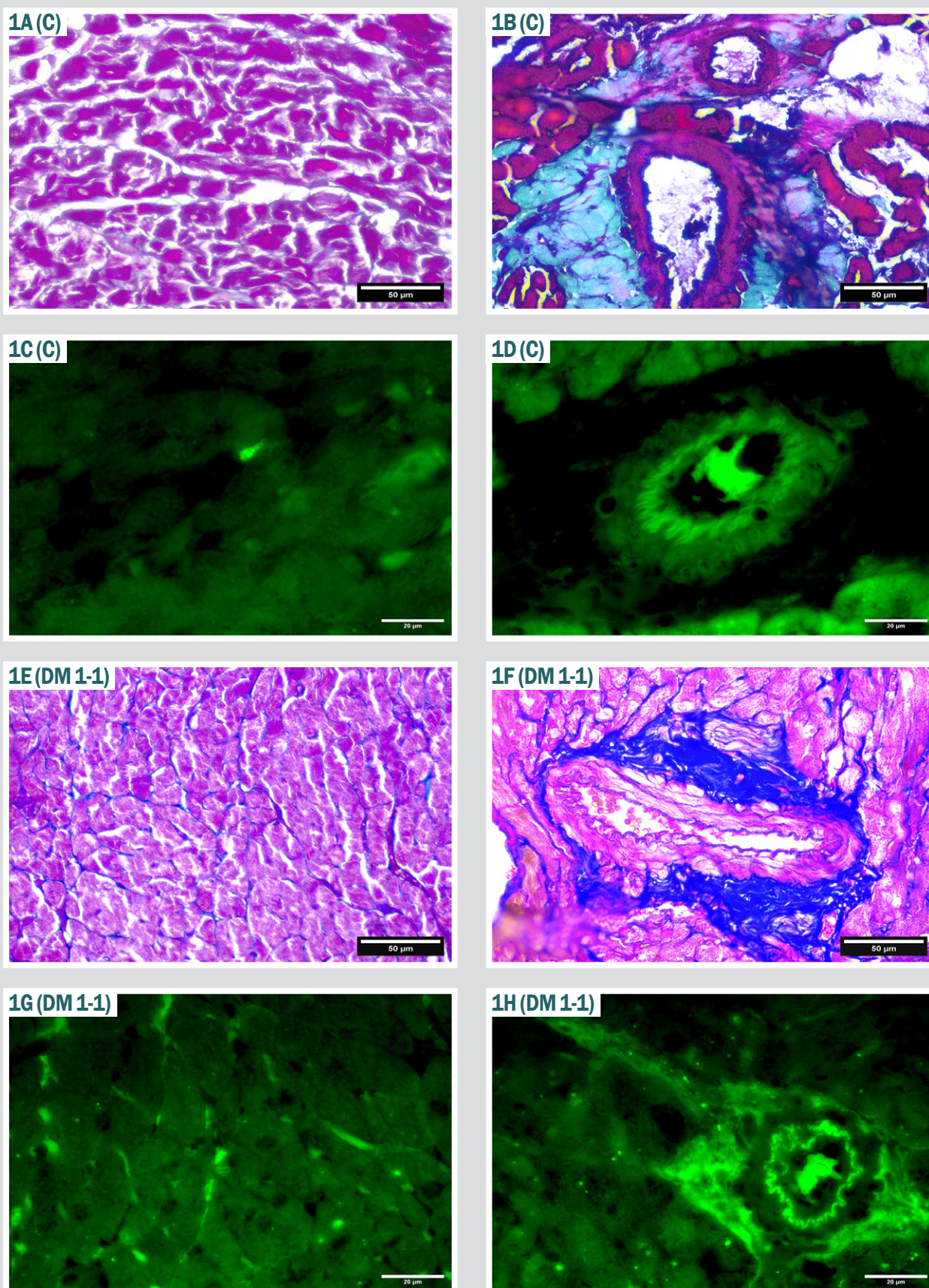


Fig. 1. Microphotographs of the myocardium of rats from experimental groups. Masson's trichrome, $\times 400$: **A, B** – control, **E, F** – DM1 without amino acids; type 1 collagen, $\times 630$: **C, D** – control, **G, H** – DM1 without amino acids.

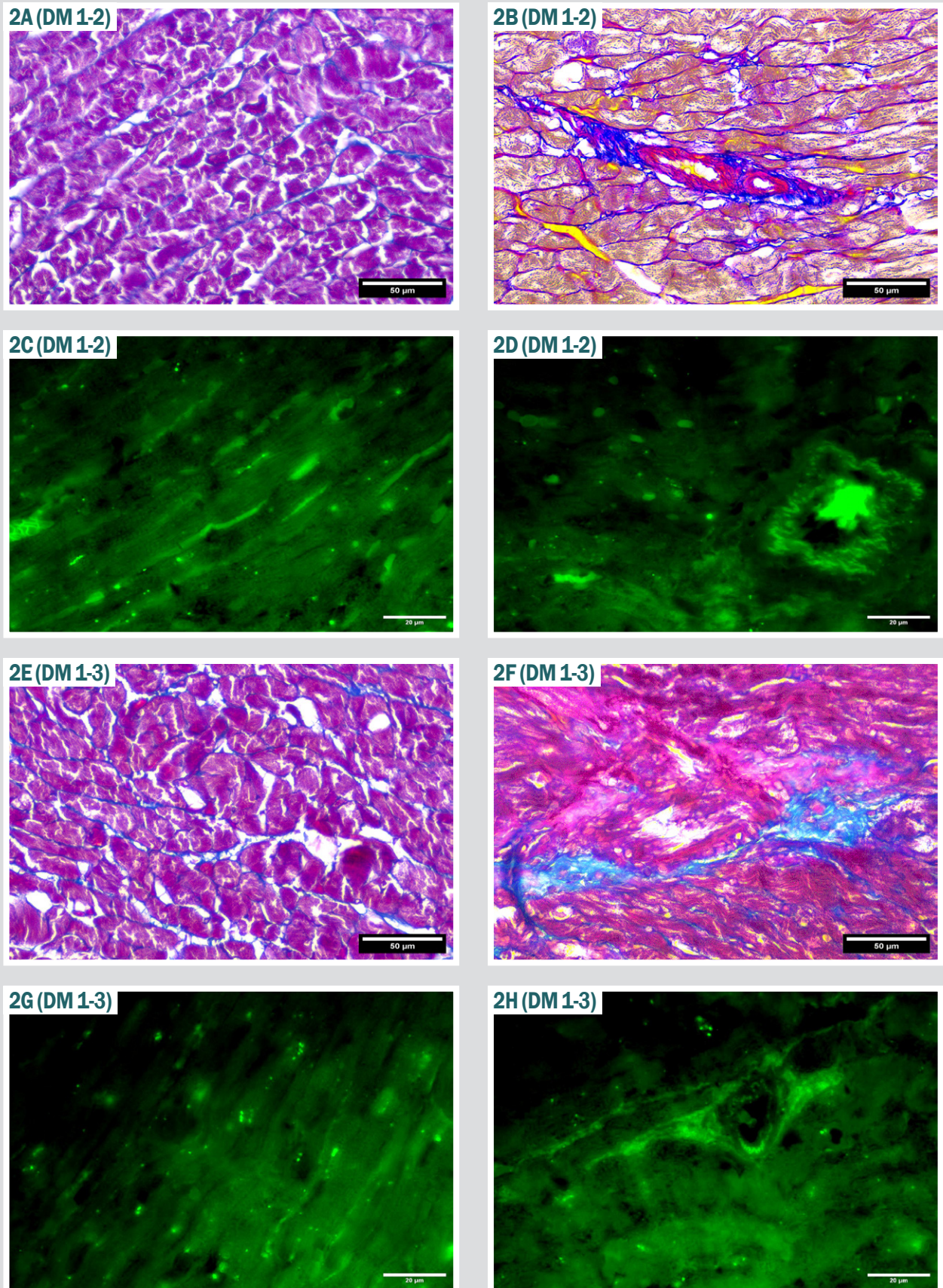


Fig. 2. Microphotographs of the myocardium of rats from experimental groups. Masson's trichrome, $\times 400$: **A, B** – DM1 with L-arginine, **E, F** – DM1 with N-acetyl-L-cysteine; type 1 collagen, $\times 630$: **C, D** – DM1 with L-arginine, **G, H** – DM1 with N-acetyl-L-cysteine.

culatory bed as one of the early pathogenetic mechanisms of diabetic myocardial remodeling. Chronic hyperglycemia promotes the development of endothelial dysfunction, reduces nitric oxide bioavailability, and activates oxidative stress, thereby triggering a cascade of proinflammatory and profibrotic signaling pathways, particularly through the activation of transforming growth factor- β (TGF- β) and cardiac fibroblasts [2,5]. The obtained morphometric data align with literature reports indicating that perivascular fibrosis is a morphological marker of the early stages of diabetic cardiomyopathy and determines the further progression of interstitial sclerosis [10].

L-arginine administration was accompanied by a statistically significant reduction in interstitial and perivascular fibrosis, indicating its positive impact on myocardial remodeling. L-arginine is a substrate for endothelial NO synthase, and increased nitric oxide availability promotes the normalization of endothelium-dependent vasodilation, reduction of leukocyte adhesion, inhibition of smooth muscle cell proliferation, and decrease in vascular sclerosis [3,11]. At the same time, the lack of a statistically significant effect of L-arginine on type 1 collagen content, despite a simultaneous increase in its concentration, may indicate complex processes of extracellular matrix remodeling. It is likely that L-arginine does not so much inhibit collagen synthesis as influence its organization, degradation, or redistribution between the interstitial and perivascular compartments. This may also reflect the stages of fibrosis formation, where a reduction in the total area of fibrosis is accompanied by relative stabilization or even accumulation of more densely organized collagen [11].

In contrast to L-arginine, N-acetyl-L-cysteine administration led to a reduction in perivascular fibrosis without a statistically significant effect on the interstitial component or type 1 collagen parameters. N-acetyl-L-cysteine is a precursor of glutathione and a potent antioxidant that reduces reactive oxygen species levels, stabilizes redox homeostasis, and protects the endothelium from oxidative damage [12]. This may explain the reduction in vascular fibrosis and the improved state of the perivascular space. However, the lack of a substantial impact on interstitial fibrosis suggests that antioxidant therapy has limited efficacy against an already formed fibrous matrix and is insufficient to halt the further progression of this remodeling component [10].

Thus, the results of this study not only confirm the key role of fibrosis in the pathogenesis of diabetic cardiomyopathy but also demonstrate compartment-specific effects of L-arginine and N-acetyl-L-cysteine on myocardial remodeling. This provides a deeper understanding of the mechanisms of action of amino acid donors involved in gasotransmitter signaling and antioxidant defense, highlighting the potential of differentiated or combined therapeutic approaches for attenuating left ventricular fibrotic remodeling in T1DM.

Further research should focus on clarifying the molecular mechanisms behind the L-arginine-induced accumulation of type 1 collagen, particularly regarding the arginase pathway and extracellular matrix remodeling factors. Moreover, evaluating a combined therapy using both L-arginine and N-acetyl-L-cysteine represents a promising direction to achieve comprehensive,

compartment-specific cardioprotection against diabetic fibrosis. It is also essential to correlate these structural alterations with functional cardiac metrics and coronary microcirculation changes in chronological dynamics.

Conclusions

1. Experimental type 1 diabetes mellitus leads to pathological myocardial remodeling, manifested by fibrosis with a predominance of the perivascular component over the interstitial one and critical accumulation of type 1 collagen.

2. L-arginine administration reduces the progression of interstitial and perivascular fibrosis but increases the concentration of type 1 collagen.

3. The use of N-acetyl-L-cysteine effectively corrects perivascular fibrosis but does not affect the severity of interstitial fibrosis or the content and concentration of type 1 collagen.

AI statement

During the preparation of this article, the following artificial intelligence tool was used: Gemini 3.5 Flash. It was used for language editing and translation. All AI-generated or AI-assisted content was carefully reviewed and edited by the authors, who take full responsibility for the content of the article.

Funding

The study was funded by the National Research Foundation of Ukraine as part of the project "Competition for Grants of the President of Ukraine to Support Scientific Research and Development of Young Scientists – Doctors of Philosophy / Candidates of Sciences", No. 2025.05/0004 "Correction of Structural and Functional Restructuring of the Myocardium in Diabetic Cardiomyopathy by Precision Targeted Modulation of Disorders of the Gasotransmitter NO System", No. 281.05/0004 dated 01.04.2026.

Conflicts of interest: the authors declare no conflicts of interest
Конфлікт інтересів: відсутній.

Надійшла до редакції / Received: 08.05.2026
Після доопрацювання / Revised: 15.07.2026
Схвалено до друку / Accepted: 21.07.2026

Information about the authors:

Isachenko M. I., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pathological Physiology with the Course of Normal Physiology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine; ESC Member.
ORCID ID: 0000-0002-3026-1012

Відомості про авторів:

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



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

References

1. Abdullah AR, Seliem MA, Khidr EG, Sobhy AM, El-Shiekh RA, Ha-feez M, et al. A comprehensive review on diabetic cardiomyopathy (DCM): histological spectrum, diagnosis, pathogenesis, and management with conventional treatments and natural compounds. Naunyn

- Schmiedeberg Arch Pharmacol. 2025;398(8):9929-69. doi: [10.1007/s00210-025-03980-9](https://doi.org/10.1007/s00210-025-03980-9)
2. Sun J, Zhou R, Liu M, Zhang D. The role of myocardial fibrosis in the diabetic cardiomyopathy. *Diabetol Metab Syndr*. 2025;17(1):242. doi: [10.1186/s13098-025-01783-9](https://doi.org/10.1186/s13098-025-01783-9)
 3. Qiu D, Hu J, Zhang S, Cai W, Miao J, Li P, Jiang W. Fenugreek extract improves diabetes-induced endothelial dysfunction via the arginase 1 pathway. *Food Funct*. 2024;15(7):3446-62. doi: [10.1039/d3fo04283a](https://doi.org/10.1039/d3fo04283a)
 4. Hsuan CF, Teng S, Hsu CN, Liao D, Chang AJ, Lee HL, et al. Emerging Therapy for Diabetic Cardiomyopathy: From Molecular Mechanism to Clinical Practice. *Biomedicines*. 2023;11(3):662. doi: [10.3390/biomedicines11030662](https://doi.org/10.3390/biomedicines11030662)
 5. Liu M, Zeng C, Zhang Y, Xin Y, Deng S, Hu X. Protective role of hydrogen sulfide against diabetic cardiomyopathy by inhibiting pyroptosis and myocardial fibrosis. *Biomed Pharmacother*. 2024;175:116613. doi: [10.1016/j.biopha.2024.116613](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.116613)
 6. European Union. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes. *Official Journal of the European Union*, L276/33, 2010.
 7. Verkhovna Rada of Ukraine. [On the Protection of Animals from Cruelty]. Law of Ukraine dated 2006 Feb 21; no. 3447-IV. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/3447-15?lang=en#Text>
 8. Kolesnyk YM, Isachenko MI. Analysis of the body composition of rats with experimental diabetes mellitus type 1 and its correction. *Modern Medical Technology*. 2024;16(4):247-54. Ukrainian. doi: [10.14739/mmt.2024.4.311425](https://doi.org/10.14739/mmt.2024.4.311425)
 9. Ruifrok AC, Johnston DA. Quantification of histochemical staining by color deconvolution. *Anal Quant Cytol Histol*. 2001;23(4):291-9.
 10. Tuleta I, Frangogiannis NG. Fibrosis of the diabetic heart: Clinical significance, molecular mechanisms, and therapeutic opportunities. *Adv Drug Deliv Rev*. 2021;176:113904. doi: [10.1016/j.addr.2021.113904](https://doi.org/10.1016/j.addr.2021.113904)
 11. 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)
 12. Mushtaq I, Bashir Z, Sarwar M, Arshad M, Ishtiaq A, Khan W, et al. N-Acetyl Cysteine, Selenium, and Ascorbic Acid Rescue Diabetic Cardiac Hypertrophy via Mitochondrial-Associated Redox Regulators. *Molecules*. 2021;26(23):7285. doi: [10.3390/molecules26237285](https://doi.org/10.3390/molecules26237285)

Panel of serum biomarkers for non-invasive assessment of glomerular and tubular injury in patients with chronic glomerulonephritis with and without arterial hypertension

O. V. Kraidashenko^{ID A,C,E,F}, M. O. Dolinna^{ID A,B,C,D}, Yu. M. Kolesnyk^{ID A,F}, O. O. Kremzer^{ID D,E,F},
O. O. Kraidashenko^{ID C,D}

Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine

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

Keywords:

renal biopsy, chronic glomerulonephritis, biomarkers, cystatin C, neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), interleukin-18, renal pathology.

Pathologia.

2026;23(2):110-116

Aim: to analyze histological kidney features in patients with chronic glomerulonephritis (CGN) with and without arterial hypertension (AH) and to assess the relationship between serum cystatin C, neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), and interleukin-18 (IL-18) levels and histological signs of glomerular and tubulointerstitial kidney injury in patients with preserved renal function.

Material and methods. This observational study included 219 patients with biopsy-proven CGN and preserved renal function. Patients were stratified into two groups: CGN with AH (n = 149) and CGN without AH (n = 70). A control group consisted of 60 apparently healthy individuals. Serum levels of cystatin C, NGAL, and IL-18 were measured using enzyme-linked immunosorbent assay. Renal biopsy specimens were evaluated using standard semi-quantitative criteria. Statistical analyses included group comparisons, Spearman's rank correlation and receiver operating characteristic curve analysis.

Results. Patients with CGN and AH demonstrated significantly higher serum levels of IL-18, cystatin C, and NGAL compared with patients without AH and controls ($p < 0.05$). Median IL-18 levels were highest in the CGN with AH group, followed by the CGN without AH group and controls. Similar patterns were observed for cystatin C and NGAL. Serum cystatin C levels correlated with histological markers of glomerular injury, whereas NGAL and IL-18 were associated with tubulointerstitial damage. Biomarker elevations were more pronounced in patients with concomitant AH.

Conclusions. A serum multimarker approach combining cystatin C, NGAL, and IL-18 effectively reflects compartment-specific glomerular and tubulointerstitial kidney injury in patients with CGN and preserved renal function. Arterial hypertension significantly enhances biomarker expression and structural kidney damage, supporting the clinical value of multimarker strategies for non-invasive assessment of renal injury in CGN.

Ключові слова:

біопсія нирок, хронічний гломерулонефрит, біомаркери, цистатин С, асоційований з желатиназою нейтрофілів ліпокалін (NGAL), інтерлейкін-18, патологія нирок.

Патологія. 2026.

Т. 23, № 2(67).
С. 110-116

Панель сироваткових біомаркерів для неінвазивної оцінки гломерулярного та тубуло-інтерстиціального ушкодження нирок у пацієнтів із хронічним гломерулонефритом з артеріальною гіпертензією та без неї

О. В. Крайдашенко, М. О. Долінна, Ю. М. Колесник, О. О. Кремзер, О. О. Крайдашенко

Мета роботи – проаналізувати гістологічні особливості нирок у пацієнтів із хронічним гломерулонефритом (ХГН) з артеріальною гіпертензією (АГ) та без неї, а також оцінити зв'язок між рівнями сироваткового цистатину С, ліпокаліну, асоційованого з желатиназою нейтрофілів (NGAL), та інтерлейкіну-18 (IL-18) і гістологічними ознаками гломерулярного та тубуло-інтерстиціального ушкодження у пацієнтів зі збереженою функцією нирок.

Матеріали і методи. Обстежено 219 пацієнтів із біопсійно підтвердженим ХГН та збереженою функцією нирок. Пацієнтів поділили на дві групи: ХГН з АГ (n = 149) та ХГН без АГ (n = 70). До контрольної групи залучено 60 умовно здорових осіб. Рівні цистатину С, NGAL та IL-18 визначено імуноферментним методом (ELISA). Зразки біопсії нирки оцінено за стандартними напівкількісними критеріями. Статистичний аналіз передбачав порівняння груп, кореляційний аналіз Спірмена та ROC-аналіз.

Результати. Пацієнти з ХГН та АГ мали достовірно вищі рівні IL-18, цистатину С та NGAL порівняно з пацієнтами без АГ і групою контролю ($p < 0,05$). Медіана рівня IL-18 найвища в групі ХГН з АГ, нижча у групі ХГН без АГ, найнижча – в контролі. Аналогічні патерни зафіксовано для цистатину С та NGAL. Рівень сироваткового цистатину С корелював із маркерами гломерулярного ушкодження, а NGAL та IL-18 асоціювалися з тубуло-інтерстиціальним ураженням. Підвищення рівнів біомаркерів більш виражене у пацієнтів із супутньою АГ.

Висновки. Мультимаркерний підхід, що поєднує цистатин С, NGAL та IL-18, ефективно характеризує компартмент-специфічне гломерулярне та тубуло-інтерстиціальне ушкодження нирок у пацієнтів із ХГН і збереженою функцією нирок. Артеріальна гіпертензія значно посилює експресію біомаркерів і структурне ураження нирок, що підтверджує клінічну цінність мультимаркерних стратегій для неінвазивного оцінювання ниркового ушкодження при ХГН.

Chronic glomerulonephritis (CGN) remains a major cause of chronic kidney disease (CKD) worldwide and is associated with substantial morbidity, particularly among patients of working age. Importantly, structural kidney damage may already be present at early stages of CGN, even when glomerular filtration rate (GFR) is preserved, contributing to long-term disease progression and adverse outcomes [1,2]. In this context, the identification of non-invasive biomarkers capable of reflecting subclinical glomerular and tubulointerstitial injury is of significant clinical importance.

Renal biopsy is considered the gold standard for assessing histopathological changes in CGN, providing essential information on disease activity, chronicity, prognosis, and therapeutic decision-making [3]. However, the invasive nature of biopsy, limited repeatability, and potential complications restrict its routine use, particularly for longitudinal monitoring. These limitations have stimulated increasing interest in circulating biomarkers that may serve as surrogates for histological kidney injury [4,5,6].

Traditional laboratory parameters, including serum creatinine, estimated GFR, and proteinuria, have well-recognized limitations in detecting early kidney damage. Serum creatinine is influenced by non-renal factors and lacks sensitivity in patients with preserved renal function, while proteinuria demonstrates limited specificity for the underlying structural lesions [5,7,8]. Consequently, contemporary nephrology has increasingly focused on biomarkers that reflect distinct compartments of renal injury.

Cystatin C has emerged as a sensitive marker of glomerular dysfunction and structural damage. Beyond its role as an alternative marker of GFR, elevated serum cystatin C levels have been associated with glomerulosclerosis and increased renal risk, even in patients with preserved renal function [7,8]. These properties make cystatin C a valuable indicator of early glomerular injury in CGN.

In parallel, biomarkers of tubular and tubulointerstitial injury have attracted growing attention, given the pivotal role of tubulointerstitial damage in CKD progression. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) is widely recognized as a marker of tubular injury and interstitial fibrosis. Initially investigated in the setting of acute kidney injury, NGAL has subsequently demonstrated diagnostic and prognostic relevance in chronic kidney diseases, including glomerulonephritis [9,10]. Elevated serum NGAL levels have been associated with tubulointerstitial structural alterations and disease severity, independent of conventional renal function measures [6].

Interleukin-18 (IL-18), a pro-inflammatory cytokine involved in innate and adaptive immune responses, has also been implicated in kidney injury. Experimental and clinical data indicate that IL-18 contributes to tubular epithelial cell damage and inflammatory processes within the renal interstitium. Increased circulating levels of IL-18 have been linked to tubular injury and fibrosis, supporting its potential role as a biomarker of tubulointerstitial involvement in CGN [11,12].

While individual biomarkers provide valuable information, accumulating evidence suggests that a multimarker approach may offer superior diagnostic performance compared with single-marker strategies. Given the heterogeneous nature of CGN, no single biomarker can comprehensively reflect the full spectrum of glomerular

and tubulointerstitial injury. The combined assessment of markers reflecting different structural compartments of the kidney may therefore improve non-invasive evaluation and strengthen correlations with histopathological findings [4,6,13].

Arterial hypertension (AH) represents a critical modifier of disease severity in CGN and is closely associated with accelerated structural kidney damage. Patients with CGN and concomitant hypertension frequently exhibit more pronounced glomerular and tubulointerstitial lesions, emphasizing the importance of accounting for blood pressure status when interpreting biomarkers of renal injury [14,15].

Despite growing interest in non-invasive biomarkers, data integrating serum cystatin C, NGAL, and IL-18 within a unified, histology-correlated framework in patients with CGN and preserved renal function remain limited. In particular, the combined evaluation of glomerular and tubular injury markers in relation to renal histopathology and arterial hypertension has not been sufficiently explored.

Aim

To analyze histological kidney features in patients with CGN with and without arterial hypertension and to assess the relationship between serum cystatin C, neutrophil gelatinase-associated lipocalin, and interleukin-18 levels and histological signs of glomerular and tubulointerstitial kidney injury in patients with preserved renal function.

Material and methods

This observational study included a total of 219 patients with biopsy-proven CGN who were examined at Municipal Nonprofit Enterprise Zaporizhzhia Regional Clinical Hospital of Zaporizhzhia Regional Council. The diagnosis of CGN was established based on clinical presentation, laboratory findings and renal histopathology. All included patients had preserved renal function.

Patients were stratified into two clinical groups according to the presence or absence of AH: Group 1 (CGN with AH) included 149 patients, of whom 101 were men and 48 were women; Group 2 (CGN without AH) included 70 patients, including 52 men and 18 women.

A control group of 60 apparently healthy individuals without a history of kidney disease, AH, diabetes mellitus or cardiovascular disorders was included for comparison of serum biomarker levels. Hemoglobin and total cholesterol levels were within normal reference ranges.

Arterial hypertension was defined as systolic blood pressure ≥ 140 mmHg and/or diastolic blood pressure ≥ 90 mmHg, or current use of antihypertensive medication.

Inclusion criteria: age ≥ 18 years; biopsy-confirmed diagnosis of CGN; preserved renal function, defined as estimated glomerular filtration rate (eGFR) ≥ 60 mL/min/1.73 m²; availability of renal biopsy material suitable for histopathological evaluation.

Exclusion criteria: acute kidney injury or rapidly progressive glomerulonephritis; diabetes mellitus; systemic inflammatory or autoimmune diseases other than CGN; active infection or malignancy; advanced chronic kidney disease (eGFR < 60 mL/min/1.73 m²).

Table 1. Baseline clinical and laboratory characteristics of the study population

Parameter, units of measurement	CGN with AH, n = 149	CGN without AH, n = 70	Control, n = 60
Age, years	34.6 ± 3.4	39.2 ± 8.1	32.8 ± 4.2
Male, n (%)	101 (67.8)	52 (74.3)	42 (70.0)
Female, n (%)	48 (32.2)	18 (25.7)	18 (30.0)
Disease duration, months	96.5 ± 7.8	49.3 ± 7.2	–
Nephrotic syndrome, %	10	–	–
Urinary syndrome, %	88	–	–
Remission, %	–	71	–
Proteinuria >1 g/day, %	8	–	–
Proteinuria, g/day	1.1 ± 0.1	0.3 ± 0.02	–
Hemoglobin, g/L	132.4 ± 1.1	135.5 ± 0.5	–
Serum albumin, g/L	42.2 ± 0.5	45.0 ± 0.3	–
Total cholesterol, mmol/L	5.4 ± 0.3	4.8 ± 0.3	–
Serum creatinine, μmol/L	101.2 ± 3.0	95.1 ± 2.0	–
Serum urea, mmol/L	5.5 ± 0.2	5.6 ± 0.1	–
eGFR (CKD-EPI), mL/min/1.73 m ²	90.5 ± 2.0	92.0 ± 2.2	–

Data are presented as mean ± SD or n (%).

All participants underwent standardized clinical evaluation, including medical history and blood pressure measurement. Routine laboratory testing included serum creatinine, blood urea nitrogen, serum albumin, lipid profile and daily proteinuria assessment.

Estimated glomerular filtration rate was calculated using the CKD-EPI equation. Renal function parameters were assessed at the time of blood sampling for biomarker analysis.

Measurement of serum biomarkers. Serum concentrations of cystatin C, NGAL, and IL-18 were measured using commercially available enzyme-linked immunosorbent assay kits (IL-18 – Bender Medsystems (Austria); cystatin C, NGAL – BioVendor (Czech Republic) according to the manufacturers' protocols. All samples were analyzed in duplicate, and mean values were used for statistical analysis.

Renal biopsy was performed using a percutaneous ultrasound-guided technique according to standard clinical practice. Biopsy specimens were fixed in buffered formalin, embedded in paraffin, and processed for light microscopic evaluation.

Histopathological analysis of renal biopsy specimens was performed at the Laboratory of Pathohistological and Immunohistochemical Diagnostics of the Educational and Scientific Medical Center "University Clinic" of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University under the supervision of Professor Valerii O. Tumanskyi, MD, PhD, DSc.

Glomerular and tubulointerstitial injury was evaluated using light, immunofluorescence, and electron microscopy blinded to biomarker data. Serial sections were stained with hematoxylin and eosin, Masson's trichrome, Van Gieson, periodic acid–Schiff (PAS), and periodic acid – methenamine silver (PAMS).

Histological assessment focused on parameters reflecting glomerular and tubulointerstitial injury. Glomerular lesions were evaluated using the following criteria: mesangial cellularity score; expansion of mesangial matrix; presence of glomerulosclerosis; endocapillary hypercellularity; thickening of the glomerular basement membrane; presence of fibrocellular crescents.

Tubulointerstitial lesions were assessed based on dystrophic and necrotic changes in tubular epithelial cells; thickening of the tubular basement membrane; interstitial inflammatory infiltration; interstitial fibrosis.

Histological findings were graded according to standard semi-quantitative criteria.

Statistical analysis was performed using SPSS software (version 17.0; SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Continuous variables were tested for normality using the Shapiro–Wilk test. Data with normal distribution were expressed as mean ± standard deviation, while non-normally distributed variables were presented as median with interquartile range (25th;75th percentile). Categorical variables were reported as counts and percentages. Comparisons between groups (CGN with AH vs. CGN without AH) were conducted using the Student's t test or Mann–Whitney U test, as appropriate. Comparisons between patient groups and the control group were performed using one-way analysis of variance (ANOVA) or the Kruskal–Wallis test with post hoc analysis. Associations between serum biomarker levels (cystatin C, NGAL, and IL-18) and histopathological parameters were evaluated using Spearman's rank correlation coefficient. Diagnostic performance of serum biomarkers for the detection of specific histological lesions was assessed using receiver operating characteristic curve analysis. Sensitivity, specificity, and area under the curve (AUC) were calculated, and optimal cut-off values were identified using the Youden index. A two-sided p value <0.05 was considered statistically significant.

Results

Baseline clinical and laboratory characteristics. The study included 219 patients with biopsy-proven CGN. Among them, 149 patients had AH (101 men and 48 women), while 70 patients had CGN without AH (52 men and 18 women). A control group consisted of 60 apparently healthy individuals (42 men and 18 women).

In the CGN with AH group, the mean age was 34.6 ± 3.4 years, and the mean disease duration was 96.5 ± 7.8 months. In patients with CGN without AH, the mean age was 39.2 ± 8.1 years, with a mean disease duration of 49.3 ± 7.2 months. The mean age of the control group was 32.8 ± 4.2 years.

In the CGN with AH group, nephrotic syndrome was observed in 10 % of patients, while urinary syndrome was present in 88 %. Proteinuria exceeding 1 g/day was detected in 8 % of cases, with a mean daily proteinuria of 1.1 ± 0.1 g/day.

In the CGN without AH group, clinical remission was documented in 71 % of patients, and mean daily proteinuria was significantly lower (0.30 ± 0.02 g/day).

Routine laboratory parameters demonstrated preserved renal function in both patient groups. Hemoglobin, serum albumin, cholesterol, creatinine, urea levels, and eGFR (CKD-EPI) were within ranges consistent with preserved kidney function, with no clinically meaningful differences between groups (Table 1).

Histopathological examination revealed that 91 % of patients had mesangial proliferative glomerulonephritis,

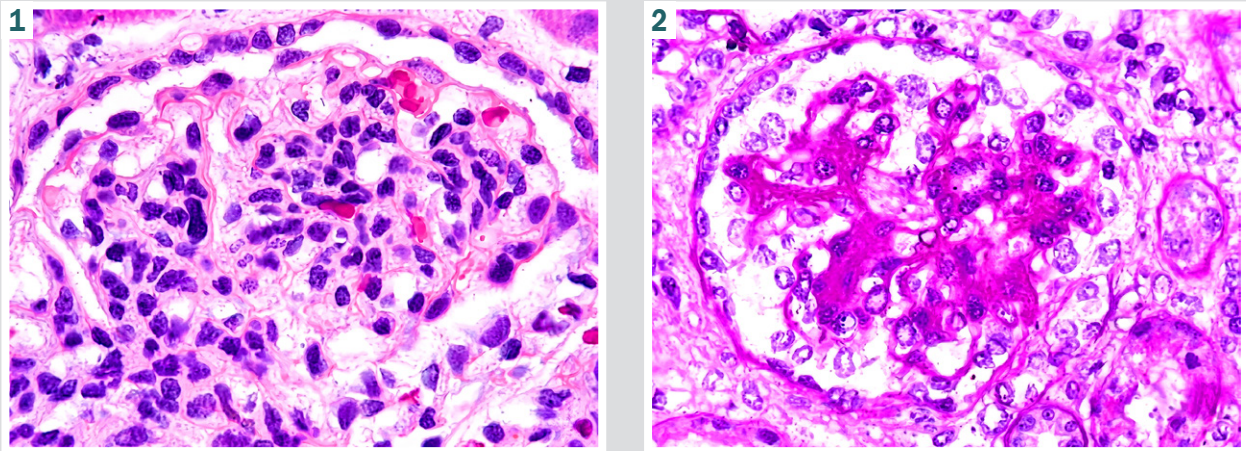


Fig. 1. Renal biopsy specimen from a patient with chronic glomerulonephritis and arterial hypertension.

Fig. 2. Renal biopsy specimen from a patient with chronic glomerulonephritis without arterial hypertension.

5 % membranous nephropathy, and 4 % membranous proliferative glomerulonephritis. Renal biopsy analysis revealed distinct differences in the severity of glomerular and tubulointerstitial lesions between patients with CGN with and without AH.

The glomerulus demonstrates pronounced diffuse mesangial cell proliferation with marked expansion of the mesangial matrix, leading to compression of capillary lumina. Thickening and structural irregularity of the glomerular basement membrane were evident. Features of extracapillary proliferation with crescent formation may be observed, indicating advanced and active glomerular injury. Light microscopy, hematoxylin and eosin / PAS staining, $\times 400$.

The microscopic findings in patients with CGN without AH differed from those of the previous group and showed the following features: focal mesangial cell proliferation was identified in 66 % of patients, and a moderate degree of mesangial cell proliferation was observed in 70 % of patients. Focal expansion of the mesangial matrix was noted in 52 % of patients, and the presence of glomerulosclerosis was confirmed in only 10 % of patients. Thickening of peripheral capillary loops and/or their adhesion to Bowman's capsule was detected in 26 % patients, thickening and/or splitting of the glomerular basement membrane in 59 % patients, and an extracapillary component within the lumen of Bowman's capsule was observed in 16 % patients. Fibrous crescents were absent. Fig. 2 demonstrated a milder pattern of glomerular injury in patients with CGN without AH.

The glomerulus showed moderate focal mesangial cell proliferation with limited expansion of the mesangial matrix. The overall glomerular architecture was relatively preserved, with less pronounced basement membrane alterations and absence of extracapillary crescent formation, reflecting a milder pattern of glomerular injury compared to patients with concomitant arterial hypertension. Light microscopy, hematoxylin and eosin / PAS staining, $\times 400$.

All indicators of glomerular apparatus injury and their statistical analysis were presented in Table 2.

Tubulointerstitial structural damage in CGN. The morphological findings in the group of patients with CGN and AH were characterized by the presence of tubular dystrophic changes of varying severity in 94 % of patients. In contrast, in the group of patients with CGN without AH, dystrophy of the tubular epithelium was detected in only 13 % of patients.

Renal biopsy specimens from patients with CGN and AH were characterized by necrotic changes of the tubular epithelium in 35 % of patients, thickening and/or splitting of the tubular basement membrane in 54 % of patients, cellular infiltrates in 17 % of patients, and interstitial fibrosis in 97 % of cases.

Patients with CGN without AH demonstrated different features: necrosis of the tubular epithelium was observed in 13 % of patients, thickening and/or splitting of the tubular basement membrane in 29 % of patients, interstitial fibrosis in 14 % of patients, and cellular infiltrates in 13 % of patients. Interstitial fibrosis was present in almost all patients with CGN and AH, being focal in 45 % and diffuse in 55 % of cases. In the group of patients with CGN without AH, the presence of focal interstitial fibrosis was confirmed in only 13 % of patients. All indicators of tubulointerstitial tissue injury and their statistical analysis were presented in Table 3.

These findings indicate that AH was associated with more severe and diffuse glomerular and tubulointerstitial structural damage in CGN, even in the presence of preserved renal function. In patients with CGN and AH, the severity of glomerular injury was accompanied by pronounced tubulointerstitial damage, indicating a close structural interrelationship between these compartments. In contrast, in patients without AH, glomerular and tubulointerstitial lesions were less severe and showed a more focal and dissociated pattern.

Serum levels of cystatin C, NGAL, and IL-18 differed significantly between patient groups and controls (Table 4).

Median serum IL-18 concentrations were highest in patients with CGN and AH (804.2 [748.6; 991.0] pg/mL), followed by patients with CGN without AH (120.6 [66.5;

Table 2. Glomerular changes of the kidneys according to the results of morphological examination in patients with CGN

Parameter	Results of statistical analysis	Interpretation of results
Mesangial cell proliferation	$\chi^2 = 14.9$; $p < 0.05$	More pronounced in patients with CGN and AH
Expansion of the mesangial matrix	$\chi^2 = 18.5$; $p < 0.05$	More pronounced in patients with CGN and AH
Glomerulosclerosis	$\chi^2 = 18.3$; $p < 0.05$	More pronounced in patients with CGN and AH
Presence of fibrous crescents	$\chi^2 = 7.3$; $p < 0.05$	More pronounced in patients with CGN and AH
Thickening of peripheral capillary loops and/or their adhesion to Bowman's capsule	$\chi^2 = 5.5$; $p > 0.05$	No statistically significant differences were found
Thickening and/or splitting of the glomerular basement membrane	$\chi^2 = 14.9$; $p < 0.05$	More pronounced in patients with CGN and AH

Table 3. Tubulointerstitial changes of the kidneys according to the results of morphological examination in patients with CGN

Parameter	Results of statistical analysis	Interpretation of results
Dystrophic changes of the tubular epithelium	$\chi^2 = 40.9$; $p < 0.05$	More pronounced in patients with CGN and AH
Necrotic changes of the tubular epithelium	$\chi^2 = 4.1$; $p < 0.05$	More pronounced in patients with CGN and AH
Thickening and/or splitting of the tubular basement membrane	$\chi^2 = 9.5$; $p < 0.05$	More pronounced in patients with CGN and AH
Presence of cellular infiltrates	$\chi^2 = 0.73$; $p > 0.05$	No statistically significant differences were found
Interstitial fibrosis	$\chi^2 = 63.8$; $p < 0.05$	More pronounced in patients with CGN and AH

Table 4. Serum biomarker levels in patients with chronic glomerulonephritis and controls

Parameter, units of measurement	CGN with AH, n = 149	CGN without AH, n = 70	Control, n = 60
Interleukin-18, pg/mL	804.2 [748.6; 991.0]	120.6 [66.5; 603.6]	78.1 [60.1; 92.8]
Cystatin C, ng/mL	1804.2 [1223.6; 2014.9]	1063.6 [933.1; 1303.6]	992.1 [560.1; 1092.8]
NGAL, ng/mL	7.8 [4.9; 8.1]	4.2 [3.8; 7.0]	2.2 [0.9; 2.8]

Data were presented as median [interquartile range].

603.6] pg/mL), and were lowest in the control group (78.1 [60.1; 92.8] pg/mL). Serum IL-18 levels were significantly higher in the CGN with AH group compared with both the CGN without AH group and controls ($p < 0.05$).

Median serum cystatin C levels were significantly elevated in patients with CGN and AH (1804.2 [1223.6; 2014.9] ng/mL) compared with patients without AH (1063.6 [933.1; 1303.6] ng/mL) and controls (992.1 [560.1; 1092.8] ng/mL), $p < 0.05$.

Similarly, serum NGAL concentrations were highest in the CGN with AH group (7.8 [4.9; 8.1] ng/mL), intermediate in patients with CGN without AH (4.2 [3.8; 7.0] ng/mL) and lowest in the control group (2.2 [0.9; 2.8] ng/mL). Differences between groups were statistically significant ($p < 0.05$).

Overall, patients with CGN and concomitant AH exhibited the highest levels of all investigated serum biomarkers, indicating more pronounced glomerular and tubulointerstitial injury.

Correlation between serum biomarkers and histological findings. Spearman's rank correlation analysis demonstrated significant associations between serum biomarker levels and histopathological indicators of kidney injury.

Serum cystatin C levels correlated with markers of glomerular damage, including glomerulosclerosis and mesangial matrix expansion. Serum NGAL and IL-18 levels showed significant correlations with indices of tubulointerstitial injury, particularly dystrophic tubular changes and interstitial fibrosis. These associations were stronger in patients with CGN and AH, supporting the role of arterial hypertension as a modifier of structural kidney damage.

Diagnostic performance of serum biomarkers. Receiver operating characteristic curve analysis demonstrated good diagnostic performance of serum cystatin C, NGAL and IL-18 for the identification of specific histological

lesions. Each biomarker showed high sensitivity and specificity for its corresponding compartment of renal injury, with the highest diagnostic accuracy observed in patients with CGN and AH.

Discussion

The present study demonstrated that CGN accompanied by AH was associated with significantly more pronounced structural kidney damage compared with normotensive CGN, even in the presence of preserved renal function. Morphological analysis revealed diffuse mesangial proliferation, expansion of the mesangial matrix, glomerulosclerosis, and pronounced tubulointerstitial injury in patients with concomitant hypertension. These findings support the concept that AH acts as an important modifier of structural kidney damage in chronic glomerular diseases.

Our results were consistent with previous studies demonstrating the key role of hypertension in accelerating renal structural remodeling. Bazzi et al. reported that AH in patients with CGN was associated with increased severity of glomerulosclerosis and tubulointerstitial fibrosis, contributing to faster disease progression [15]. Similar observations have been described in studies of CKD, where elevated intraglomerular pressure and microvascular injury promote progressive structural damage of both glomerular and tubular compartments [5,16].

An important finding of the present study is the close relationship between serum biomarker levels and histological indicators of kidney injury. Serum cystatin C levels showed significant associations with markers of glomerular damage, including glomerulosclerosis and mesangial matrix expansion. Previous studies have demonstrated that cystatin C is a sensitive marker of early renal dysfunction and structural kidney injury, often

detecting pathological changes earlier than conventional markers such as serum creatinine or estimated GFR [7,8].

In contrast, NGAL and IL-18 were primarily associated with tubulointerstitial injury. NGAL was widely recognized as a marker of tubular epithelial damage and has been shown to correlate with the severity of tubulointerstitial fibrosis and inflammation in both acute and CKD [2,10]. Recent investigations have confirmed that elevated NGAL levels may reflect ongoing tubular stress and structural remodeling even in patients with relatively preserved renal function [9].

Interleukin-18 represented another important biomarker reflecting inflammatory mechanisms of kidney injury. Experimental and clinical studies indicated that IL-18 contributes to inflammatory activation of tubular epithelial cells and the development of interstitial fibrosis [12]. Increased circulating IL-18 concentrations have been observed in various forms of kidney disease and were associated with progression of renal structural damage.

The combined evaluation of cystatin C, NGAL, and IL-18 provided a more comprehensive assessment of renal injury compared with single-marker strategies. Recent studies emphasize that multimarker approaches may improve the non-invasive assessment of kidney pathology by simultaneously reflecting different structural compartments of the kidney [4,17]. In patients with CGN, such strategies may be particularly valuable for identifying early structural damage when conventional markers remain within normal ranges.

Another important observation of the present study was that hypertension amplifies both morphological lesions and biomarker expression. Patients with CGN and AH demonstrated higher levels of all investigated biomarkers together with more pronounced histological abnormalities. This finding supports the concept that hypertension not only reflects disease severity but may also actively contribute to structural kidney injury through hemodynamic stress, endothelial dysfunction, and inflammatory activation [1,14].

Several limitations of the study should be acknowledged. First, the cross-sectional design did not allow assessment of longitudinal changes in biomarker levels and structural kidney damage. Second, renal biopsy, although considered the reference standard for histopathological evaluation, is subject to sampling variability. Nevertheless, the relatively large cohort of biopsy-confirmed CGN patients and the use of standardized histopathological evaluation strengthen the validity of the observed associations.

Overall, the results of the present study supported the clinical value of a multimarker approach for the non-invasive assessment of renal injury in patients with CGN. Integration of serum cystatin C, NGAL, and IL-18 into diagnostic strategies may improve early detection of structural kidney damage and help identify patients at increased risk of disease progression [5,18].

Conclusions

1. This study demonstrated that a serum multimarker approach combining cystatin C, NGAL, and IL-18 provides an effective non-invasive assessment of glomerular and tubulointerstitial kidney injury in patients with CGN and preserved renal function. Elevated levels of these bio-

markers were associated with histological evidence of structural kidney damage, despite relatively preserved conventional renal function parameters.

2. Patients with AH exhibited significantly higher biomarker concentrations and more pronounced histopathological alterations, highlighting the role of hypertension as a key modifier of renal injury in CGN. The differential associations of cystatin C with glomerular damage and NGAL and IL-18 with tubular and tubulointerstitial injury supported the concept of compartment-specific biomarker profiling.

3. Overall, the integration of serum cystatin C, NGAL, and IL-18 into a multimarker panel may enhance early detection and characterization of renal injury in CGN and represent a promising tool for non-invasive evaluation, particularly in patients with preserved renal function and limited indications for repeated renal biopsy.

AI statement

The authors did not use artificial intelligence tools in the preparation of the manuscript.

Funding

The study was performed without financial support.

Ethical approval

The Bioethics Commission of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University reviewed the materials presented in the article and confirmed that the study complies with applicable ethical standards, including the Declaration of Helsinki, the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine, and other relevant legal regulations. Written informed consent was obtained from all participants prior to their inclusion in the study. Ethical approval is documented by an extract from the minutes of the Bioethics Commission meeting (Protocol No. 3, dated February 13, 2026).

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

Надійшла до редакції /Received: 10.02.2026

Після доопрацювання / Revised: 23.04.2026

Схвалено до друку / Accepted: 29.04.2026

Information about the authors:

Kraidashenko O. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology, Pharmacy, Pharmacotherapy and Cosmetology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0001-8727-8889

Dolinn M. O., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology, Pharmacy, Pharmacotherapy and Cosmetology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0002-8080-2198

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

ORCID ID: 0000-0002-1556-5085

Kremzer O. O., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Clinical Pharmacology, Pharmacy, Pharmacotherapy and Cosmetology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0003-1105-6539

Kraidashenko O. O., MD, PhD, Assistant Professor of the Department of Internal Medicine 3, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0002-8911-3292

Відомості про авторів:

Крайдашенко О. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. клінічної фармакології, фармації, фармакотерапії і косметології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

Долінна М. О., канд. мед. наук, доцент каф. клінічної фармакології, фармації, фармакотерапії та косметології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

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

Кремзер О. О., д-р мед. наук, професор каф. клінічної фармакології, фармації, фармакотерапії і косметології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

Крайдашенко О. О., PhD, асистент каф. внутрішніх хвороб 3, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.



Oleh Kraidashenko (Олег Крайдашенко)
krayd@ukr.net

References

- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2024;105(4S):S117-S314. doi: [10.1016/j.kint.2023.10.018](https://doi.org/10.1016/j.kint.2023.10.018)
- Bolignano D, Lacquaniti A, Coppolino G, Donato V, Campo S, Fazio MR, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and progression of chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4(2):337-44. doi: [10.2215/CJN.03530708](https://doi.org/10.2215/CJN.03530708)
- Idasiak-Piechocka I, Miedziaszczyk M, Woźniak A, Pawliczak E, Kaczmarek E, Oko A. Interleukin-6 and epidermal growth factor as noninvasive biomarkers of progression in chronic glomerulonephritis. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2023;325(5):C1267-75. doi: [10.1152/ajpcell.00058.2023](https://doi.org/10.1152/ajpcell.00058.2023)
- Mizdrak M, Kumrić M, Kurir TT, Božić J. Emerging Biomarkers for Early Detection of Chronic Kidney Disease. *J Pers Med.* 2022;12(4):548. doi: [10.3390/jpm12040548](https://doi.org/10.3390/jpm12040548)
- Guo L, Zhu B, Yuan H, Zhao W. Evaluation of serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin in older patients with chronic kidney disease. *Aging Med (Milton).* 2020;3(1):32-39. doi: [10.1002/agm2.12098](https://doi.org/10.1002/agm2.12098)
- Nano J, Schöttker B, Lin JS, Huth C, Ghanbari M, Garcia PM, et al. Novel biomarkers of inflammation, kidney function and chronic kidney disease in the general population. *Nephrol Dial Transplant.* 2022;37(10):1916-26. doi: [10.1093/ndt/gfab294](https://doi.org/10.1093/ndt/gfab294)
- Inker LA, Eneanya ND, Coresh J, Tighiouart H, Wang D, Sang Y, et al. New Creatinine- and Cystatin C-Based Equations to Estimate GFR without Race. *N Engl J Med.* 2021;385(19):1737-49. doi: [10.1056/NEJMoa2102953](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2102953)
- Shlipak MG, Matsushita K, Ärnlöv J, Inker LA, Katz R, Polkinghorne KR, et al. Cystatin C versus creatinine in determining risk based on kidney function. *N Engl J Med.* 2013;369(10):932-43. doi: [10.1056/NEJMoa1214234](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1214234)
- Tonelli M, Dickinson JA. Early Detection of CKD: Implications for Low-Income, Middle-Income, and High-Income Countries. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31(9):1931-40. doi: [10.1681/ASN.2020030277](https://doi.org/10.1681/ASN.2020030277)
- Zhang WR, Parikh CR. Biomarkers of Acute and Chronic Kidney Disease. *Annu Rev Physiol.* 2019;81:309-33. doi: [10.1146/annurev-physiol-020518-114605](https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-020518-114605)
- Yang H, Chen Y, He J, Li Y, Feng Y. Advances in the diagnosis of early biomarkers for acute kidney injury: a literature review. *BMC Nephrol.* 2025;26(1):115. doi: [10.1186/s12882-025-04040-3](https://doi.org/10.1186/s12882-025-04040-3)
- Xu Z, Zhan H, Zhang J, Li Z, Cheng L, Chen Q, et al. New biomarkers in IgA nephropathy. *Clin Immunol.* 2025;274:110468. doi: [10.1016/j.clim.2025.110468](https://doi.org/10.1016/j.clim.2025.110468)
- Schmidt IM, Sarvode Mothi S, Wilson PC, Palsson R, Srivastava A, Onul IF, et al. Circulating Plasma Biomarkers in Biopsy-Confirmed Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2022;17(1):27-37. doi: [10.2215/CJN.09380721](https://doi.org/10.2215/CJN.09380721)
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2021;99(3S):S1-S87. doi: [10.1016/j.kint.2020.11.003](https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.11.003)
- Jeong H, Choi SE, Kang JH, Lee JS, Choi YD, Park DJ, et al. Coexisting Tubulointerstitial Inflammation and Damage Is a Risk Factor for Chronic Kidney Disease in Patients With Lupus Nephritis. *Int J Rheum Dis.* 2024;27(12):e15444. doi: [10.1111/1756-185X.15444](https://doi.org/10.1111/1756-185X.15444)
- Yadav R, Abubakar AK, Mishra R, Gupta S, Maurya NK, Kashyap VK, et al. Exploring the Interplay Between Kidney Dysfunction and Cardiovascular Disease. *Med Sci (Basel).* 2025;13(2):80. doi: [10.3390/medsci13020080](https://doi.org/10.3390/medsci13020080)
- Catanese L, Rupprecht H, Huber TB, Lindenmeyer MT, Hengel FE, Amann K, et al. Non-Invasive Biomarkers for Diagnosis, Risk Prediction, and Therapy Guidance of Glomerular Kidney Diseases: A Comprehensive Review. *Int J Mol Sci.* 2024;25(6):3519. doi: [10.3390/ijms25063519](https://doi.org/10.3390/ijms25063519)
- Dopierala M, Nitz N, Król O, Wasicka-Przewoźna K, Schwemer K, Pawlaczyk K. New and Emerging Biomarkers in Chronic Kidney Disease. *Biomedicines.* 2025;13(6):1423. doi: [10.3390/biomedicines13061423](https://doi.org/10.3390/biomedicines13061423)

Ремоделювання ворсинчастого хоріона у вагітних на 19–25 тижнях гестації після перенесеної коронавірусної хвороби (COVID-19) при народженні живого доношеного плода та при антенатальній загибелі плода

Т. В. Савчук^{A,F}, І. В. Лещенко^{C,D,E}

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

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

Мета роботи – дослідити особливості ремоделювання ворсинчастого хоріона після перенесеної коронавірусної хвороби (COVID-19) на 19–25 тижнях гестації при народженні живого доношеного плода та при антенатальній загибелі.

Матеріали і методи. Досліджено плаценту після народження живих немовлят (I група, n = 92) та при антенатальній загибелі плода (II група, n = 12) у жінок, які перенесли COVID-19. Дослідили також плаценти групи порівняння: при живонародженні (n = 54) та при антенатальній загибелі плода (n = 53), де розрізняли підгрупи I-A – з ішемічною дисфункцією плаценти (n = 40) та II-A – з плацентитом (n = 13). COVID-19 у вагітних було підтверджено позитивним результатом полімеразної ланцюгової реакції на наявність РНК вірусу SARS-CoV-2. Застосовано мікроскопічний, імуногістохімічні методи з використанням моноклональних антитіл проти CD31 та гладком'язового актину (α -SMA), морфометричні та статистичні методи.

Результати. У групі II, підгрупах I-A та II-A термін гестації був нижчим щодо групи I та групи порівняння ($p < 0,001$). У плацентах I, II груп та підгрупі I-A виявлено збільшення частки стовбурових і напівстовбурових ворсин – 33 (23; 46); 36 (25; 50); 30 (22; 48) відповідно, а також зменшення кількості термінальних ворсин хоріона – 17 (15; 18); 8 (7; 8); 10 (9; 14) відповідно ($p < 0,001$). У стінці капілярів термінальних ворсин груп I та II виявлено α -SMA-позитивні перичити, що свідчило про набуття міофібробластоподібних властивостей. У групі I ремоделювання судинної стінки стовбурових ворсин виявлено за проліферацією гладком'язових клітин та їх переходом до синтетичного фенотипу. У групі II та підгрупі I-A визначено дегенеративні зміни гладком'язових клітин артеріол стовбурових ворсин і патологічну неоваскуляризацію облітерованих судин. Плаценти при COVID-19 мали ознаки набряку строми термінальних ворсин, проліферативних змін судинної стінки (група I), для них характерна велика щільність облітерованих судин і фіброзування строми стовбурових ворсин (група II).

Висновки. Ремоделювання ворсинчастого хоріона при COVID-19 у вагітних на 19–25 тижнях гестації характеризувалося затримкою розвитку. Структурні зміни судинного та стромального компонентів ворсин асоціювалися з трансформацією фенотипових характеристик гладком'язових клітин і перичитів. COVID-19 у вагітних на 19–25 тижнях гестації спричиняв формування окремих морфологічних змін, подібних до таких при ішемічній дисфункції плаценти.

Ключові слова:

плацента, COVID-19, SARS-CoV-2, вагітність, ворсини хоріона, перичити.

Патологія. 2026.

Т. 23, № 2(67).

С. 117-126

Remodeling of the villous chorion in pregnant women at 19–25 weeks of gestation after coronavirus disease (COVID-19) in cases of live-term fetal birth and antenatal fetal death

T. V. Savchuk, I. V. Leshchenko

Aim. To investigate the features of villous chorion remodeling after coronavirus disease (COVID-19) at 19–25 weeks of gestation in cases of live-term fetal birth and antenatal fetal death.

Materials and methods. The study included placentas from live-born infants (Group I, n = 92), placentas from cases of antenatal fetal death (Group II, n = 12), and a comparison group comprising placentas from live-born infants (n = 54) as well as placentas from cases of antenatal fetal death, subdivided into subgroup I-A (ischemic placental dysfunction) and subgroup II-A (placentitis). Maternal COVID-19 infection was confirmed by a positive polymerase chain reaction test detecting SARS-CoV-2 RNA. Histological examination, immunohistochemistry using monoclonal antibodies against CD31 and α -smooth muscle actin (α -SMA), morphometric analysis, and statistical methods were performed.

Results. In Group II and subgroups I-A and II-A, the gestational age was lower compared with Group I and the control group ($p < 0.001$). Placental examination in Groups I and II and subgroup I-A revealed an increased proportion of stem and intermediate villi – 33 (23; 46), 36 (25; 50), and 30 (22; 48), respectively – and a decreased proportion of terminal chorionic villi – 17 (15; 18), 8 (7; 8), and 10 (9; 14), respectively ($p < 0.001$). In the capillary walls of terminal villi in Groups I and II, α -SMA-positive pericytes were identified, indicating the acquisition of myofibroblast-like properties. In Group I, vascular remodeling of the stem villi was characterized by smooth muscle cell proliferation and their transition to a synthetic phenotype. In Group II and

Keywords:

placenta, COVID-19, SARS-CoV-2, pregnancy, chorionic villi, pericytes.

Pathologia.

2026;23(2):117-126

subgroup I-A, degenerative changes in the smooth muscle cells of stem villous arterioles and pathological neovascularization of obliterated vessels were observed. Placentas from pregnancies complicated by COVID-19 were characterized by stromal edema of the terminal villi, proliferative changes in the vascular wall (Group I), and a high density of obliterated vessels together with stromal fibrosis of the stem villi (Group II).

Conclusions. Remodeling of the villous chorion in pregnant women at 19–25 weeks of gestation after COVID-19 was characterized by delayed development. Structural changes in the vascular and stromal components of the villi were associated with transformation of the phenotypic characteristics of smooth muscle cells and pericytes. COVID-19 in pregnant women at 19–25 weeks of gestation induced the development of distinct morphological changes resembling those observed in placental ischemic dysfunction.

Ворсинчастий хоріон при доношеній вагітності включає стовбурові, напівстовбурові та термінальні ворсини, які є розгалуженням одного котиледона [1]. Морфологія хоріона змінюється протягом усього періоду існування, що виявляють за зміною співвідношення ворсин хоріона різної будови [2]. Задовільний стан плода забезпечується достатньою кількістю термінальних ворсин, які є джерелом васкулосинцитіальних мембран – структур, що розділяють материнський і фетальний кровообіг і забезпечують дифузійний обмін [3]. Впливи несприятливих чинників під час вагітності фіксуються хоріоном, що формується, та зберігаються до пологів [4].

COVID-19 асоційований з ендотеліальною активацією та дисфункцією, що можуть відігравати важливу роль у розвитку порушень мікроциркуляції [5], незважаючи на захисні механізми плаценти, як-от знижений рівень експресії ангіотензинперетворювального ферменту [6,7]. Речовини, синтезовані активованими ендотеліоцитами, надходять у просвіт судин, спричиняючи порушення мікроциркуляції [8]. Субендотеліальне проникнення речовин впливає на гладком'язові клітини (ГМК) судинної стінки та фібробласти [9], зумовлюючи розвиток артеріосклерозу [10].

При цьому бар'єрна функція плаценти забезпечує народження немовлят, у яких отримано негативні результати полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) для визначення РНК вірусу SARS-CoV-2, без клінічних проявів інфікування [11,12]. Втім, описано випадки антенатальної загибелі плода, що спричинена формуванням плацентарної дисфункції при COVID-19 у вагітних у другому триместрі гестації [13]. Наведені дані обґрунтовують доцільність проведення цього дослідження.

Мета роботи

Дослідити особливості ремоделювання ворсинчастого хоріона після перенесеної коронавірусної хвороби (COVID-19) на 19–25 тижнях гестації при народженні живого доношеного плода та при антенатальній загибелі.

Матеріали і методи дослідження

Проведено дослідження 104 плацент від жінок, які перенесли COVID-19 на 19–25 тижнях гестації. Інфікування вагітних COVID-19 підтверджено позитивним результатом ПЛР на наявність РНК вірусу SARS-CoV-2, а живі новонароджені були ПЛР-негативними.

Сформовано основні групи дослідження: група I (n = 92) – плаценти при народженні живого доноше-

ного плода (оцінка за шкалою Апгар – 7–10 балів); група II групи – плаценти при антенатальній загибелі плода (n = 12). Критерієм залучення до групи II була внутрішньоутробна смерть плода до початку пологової діяльності, підтверджена клінічними та ультразвуковими даними.

Слід зауважити, що у 5 спостереженнях проміжок часу від інфікування вагітної до пологів (постковідний інтервал) становив 12 тижнів, у 2 випадках – 10 тижнів, у 2 випадках – 11 тижнів, по 1 випадку – 9, 18 і 21 тиждень.

Для мінімізації впливу супутніх чинників на плаценту як критерії виключення спостереження з дослідження визначено прееклампсію, хронічну артеріальну гіпертензію, цукровий діабет, багатоплідну вагітність, вроджені вади розвитку плода, гострі інфекційні захворювання іншої етіології та тяжку екстрагенітальну патологію.

Для порівняння показників досліджено плаценти (n = 54), отримані при фізіологічних пологах до епідемії COVID-19. Крім того, плаценти групи II порівнювали з плацентами (n = 53) при антенатальній загибелі плода, що отримані у 2013–2018 роках. Клінічні дані жінок і патоморфологічні зміни плаценти дали змогу сформувати підгрупи плацент при антенатальній загибелі плода доковідного періоду. Зокрема, до підгрупи I-A (n = 40) включено плаценти з хронічною плацентарною недостатністю (ішемічна дисфункція плаценти); до підгрупи II-A (n = 13) – плаценти з гострим порушенням плацентарного кровообігу, що спричинений плацентитом. Підгрупу I-A сформовано саме з плацент при антенатальній загибелі плода доковідного періоду, коли підтверджено її ішемічну дисфункцію, для порівняння її морфологічних змін зі змінами плаценти після COVID-19.

Під час формування основних груп COVID-19 прееклампсія була критерієм виключення для мінімізації впливу ізольованої акушерської патології на досліджувані морфологічні показники.

Матеріал отримано відповідно до договору про співпрацю у відділенні дитячої патологічної анатомії ДНП «Національна спеціалізована дитяча лікарня «Охматдит» МОЗ України».

Застосовували мікроскопічний, імуногістохімічні методи з використанням моноклональних антитіл проти CD31 та гладком'язового актину (Thermo Fisher Scientific, США), морфометричні та статистичні методи дослідження. Кількісний аналіз цифрових зображень проведено на стандартизованих мікрофотографіях при однакових умовах збільшення. Для кожного випадку аналізували визначену кількість полів зору (n = 6), з аналізу виключали ділянки з артефактами. Вимірю-

вання проведено у «сліпому» режимі з оцінюванням відтворюваності результатів. Для візуалізації гістологічних структур здійснили комп'ютерне дослідження оцифрованих слайдів за допомогою цифрового сканера Pannoramic DESK DW II [14]. Кількісні відмінності та оцінку експресії імуногістохімічного маркера, судин ворсин хоріона, відсоток стовбурових і напівстовбурових ворсин хоріона визначали за допомогою сервісу ONLINE JPG TOOLS. Для цього застосовано якісну попиксельну візуалізацію структур або клітин (ендотелій, гладком'язові клітини), які різняться за кольором при імуногістохімічному забарвленні. Позитивною вважали реакцію за наявності специфічного коричневого забарвлення відповідних клітин.

Зразки плаценти фіксували у 10 % нейтральному формаліні, проводили через серію спиртів зі зростанням їх концентрації, заливали в парафін, виготовляли зрізи тканини завтовшки 4 мкм та виконували імуногістохімічне забарвлення. Отримані препарати фотографували через мікроскоп за допомогою цифрової фотокамери. Фотографії завантажували у форматі *.jpeg на сервіс ONLINE JPG TOOLS, за допомогою якого визначали відсоток кольорових пікселів на зображенні, що відповідав частці досліджуваної структури. Для візуалізації стовбурових ворсин хоріона або судин їх додатково забарвлювали за допомогою Microsoft Paint у колір, що відрізнявся від кольорів гістологічно забарвлених структур на фотографії.

Статистичний аналіз результатів проведено з використанням програми SPSS IBM v.22 (Armonk, NY, USA), ліцензія Національного медичного університету імені О. О. Богомольця № 128 від 01.08.2016 р. Для статистичного опрацювання даних застосовано методи варіаційної статистики. Для множинного порівняння між групами середніх значень використано непараметричний Kruskal–Wallis test [15]. Після виявлення статистично значущих відмінностей за критерієм Kruskal–Wallis проведено попарні міжгрупові порівняння. Для контролю ризику помилки I типу при множинних порівняннях застосовано корекцію Бонферроні. Рангові дані наведено як медіану, нижній і верхній квартилі (Me (Q1; Q3)). Розподіл ступеня тяжкості COVID-19 між групою живонароджених і групою з антенатальною асфіксією плода оцінено за критерієм χ^2 . Відмінності визначали як статистично вірогідні при $p < 0,05$.

Результати

Досліджено плаценту немовлят, народжених живими (I група), та плаценту при антенатальній загибелі плода (II група), матері яких хворіли на COVID-19 під час вагітності на 19–25 тижнях (табл. 1).

До групи порівняння включено плаценти підгруп I-A та II-A при антенатальній загибелі плода. Підгрупа I-A включала плаценти з ішемічною плацентарною дисфункцією. У 14 спостереженнях цієї підгрупи діагностовано відшарування плаценти на фоні хронічної плацентарної недостатності, у 9 жінок в анамнезі визначено тяжку прееклампсію, 6 вагітних за 9–19 тижнів до пологів перехворіли на гостру респіраторну інфекцію (ГРВІ). Плаценти підгрупи II-A ($n = 13$)

характеризувалися вираженими запальними змінами: у 6 спостереженнях в анамнезі зафіксовано ГРВІ (за 1–4 тижні до пологів), у 4 випадках – передчасне відходження навколоплідних вод; у 3 – передчасне відшарування плаценти.

Вік жінок у групах дослідження статистично значущо не відрізнявся ($p > 0,05$): медіана віку в I групі становила 32 (28,0; 36,0), у II – 31,5 (28,0; 34,0) та 30,0 (26,0; 34,0) року; у підгрупах порівняння – 34,0 (21,0; 45,0) та 29,0 (27,0; 38,0) року відповідно. Перебіг COVID-19 у вагітних в I групі був легким у 46 (50,0 %) випадках, середньотяжким – у 37 (40,2 %), тяжким із двобічною пневмонією – у 9 (8,2 %) випадках. При антенатальній загибелі плода у 4 (33,3 %) жінок перебіг COVID-19 визначено як легкий, 5 (41,7 %) жінок перенесли захворювання середньої тяжкості; зафіксовано 3 (25,0 %) випадки тяжкого перебігу з пневмонією (табл. 1).

У групі I термін вагітності на час пологів становив 40 (38; 42) тижнів (табл. 1). Встановлено недостовірне збільшення терміну гестації. Так, у групі II встановлено зниження гестаційного віку (медіана – 36 тижнів) порівняно з групою I та групою порівняння – 40 (39; 40) тижнів ($p < 0,001$). У підгрупах I-A та II-A цей показник також знижений – 32 (27; 39) та 25 (19; 32) тижнів відповідно. Зниження гестаційного віку в групах II, I-A, II-A зумовлене неспроможністю компенсаторних механізмів незрілої плаценти [10]. У досліджених 12 спостереженнях із групи II антенатальна загибель плода настала у різні терміни гестації, постковідний інтервал становив 12 (9; 21) тижнів. У групі I цей показник дорівнював 17 (15; 21) тижнів, що пояснювалося більшим терміном гестації на час пологів.

Незважаючи на тривалість постковідного інтервалу, в 94,6 % спостережень групи I та 75,0 % групи II виявлено осередкові запальні зміни плаценти – хоріоамніоніт і базальний децидуїт помірного ступеня вираженості. У підгрупі I-A плацентит діагностовано у 27,5 % випадках, у підгрупі II-A – у всіх спостереженнях. При цьому в підгрупі I-A визначено помірну запальну інфільтрацію, а в підгрупі II-A – виражені запальні зміни (генералізований інтервілузит).

У плацентах I та II груп встановлено кількісні зміни відсотків стовбурових, напівстовбурових і термінальних ворсин. Визначено збільшення відсотка стовбурових і напівстовбурових ворсин: 33 (23; 46) – у групі I та 36 (25; 50) – у групі II, а у групі порівняння – 7 (7; 9), $p < 0,001$ (табл. 1, рис. 1А, Б). Треба зазначити, що кількість термінальних ворсин зменшена. У групі I цей показник становив 17 (15; 18), в групі II – 8 (7; 8), а у плацентах, отриманих у доковідний період, – 26 (25; 27). У підгрупах I-A та II-A відсоток стовбурових (напівстовбурових) ворсин становив 30 (22; 48) та 27 (16; 30) відповідно і не відрізнявся від показників, встановлених у групах I та II. Кількість термінальних ворсин виявилася значно зменшеною в підгрупі I-A – 10 (9; 14). Меншу кількість термінальних ворсин у підгрупі II-A – 15 (12; 25) – можна пояснити меншим терміном гестації, проте показник достовірно не відрізнявся від груп I та II.

У стромі термінальних ворсин хоріона групи I визначено набряк у 93,0 % випадків (рис. 1В). У групі II

Таблиця 1. Патоморфологічні зміни плаценти при COVID-19 у вагітних на 19–25 тижнях гестації при народженні живого плода та при антенатальній загибелі

Показник, одиниці вимірювання		COVID-19, n = 104		Порівняння		p	
				Живо-народження, n = 54	Аntenатальна загибель плода		
		Група I, n = 92	Група II, n = 12		ІА – ішемічна дисфункція плаценти, n = 40		ІІА – плацентит, n = 13
Термін вагітності, тижні		40 (38; 42)	36 (34; 41)*	40 (39; 40)	32 (27; 39)*	25 (19; 32)*	p ₁₋₂ <0,001 p ₂₋₃ <0,001 p ₂₋₄ <0,001 p ₂₋₅ <0,001
Тяжкість перебігу COVID-19, n (%); [95 % ДІ]	Легкий	46 (50,0 %); [39,5–60,5]	4 (33,3 %); [9,9–56,8]	–			0,36
	Середньотяжкий	37 (40,2 %); [30,2–50,2]	5 (41,7 %); [13,8–69,5]				1,0
	Тяжкий	9 (9,8 %); [3,7–15,8]	3 (25,0 %); [0,0–53,5]				0,14
Вік вагітної, роки		32,0 (28,0; 36,0)	31,5 (28,0; 34,0)	30,0 (26,0; 34,0)	34,0 (21,0; 45,0)	29 (27; 38)	>0,05
Постковідний інтервал, тижні		17 (15; 21)	12 (9; 21)	–	–	–	–
Плацентит, n (%); [95 % ДІ]		87 (94,6 %); [90,0–99,2]	9 (75,0 %); [50,5–99,5]	0 (0,0 %); [0,0–6,6]	11 (27,5 %); [16,4–42,6]	13 (100,0); [75,3–100,0]	p ₂₋₄ <0,001
Відсоток стовбурових і напівстовбурових ворсин хоріона, %		33 (23; 46)*	36 (25; 50)*	7 (7; 9)	30 (22; 48)*	27 (16; 30)	p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,001
Артеріосклероз, n (%); [95 % ДІ] ²		0 (0,0 %); [0,0–3,9]; 0	12 (100,0 %); [84,1–100]*; 8 [7; 9]	0 (0,0); [0,0–6,6]; 0	27 (67,5 %); [50,9–81,4]; 3 [2; 3]	0 (0,0); [0,0–24,7]; 0	p ₁₋₂ <0,001 p ₂₋₃ <0,001
Кількість термінальних ворсин ¹		17 (15; 18)*	8 (7; 8)*	26 (25; 27)	10 [9; 14]*	15 (12; 25)	p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,001
Фібрування строми, n (%); [95 % ДІ]		86 (93,5 %); [88,2–98,8]*	12 (100,0 %); [84,1–100,0]*	0 (0,0 %); [0,0–6,6]	40 (100,0 %); [91,2–100,0]*	0 (0,0 %); [0,0–24,7]	p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,001 p ₄₋₅ <0,001
Фібриноїдний некроз строми ворсин, n (%); [95 % ДІ]		2 (2,2 %); [0,3–7,6]	2 (16,7 %); [2,1–48,4]	0 (0,0 %); [0–6,6]	40 (100,0 %); [91,2–100,0]*	0 (0,0 %); [0,0–24,7]	p ₁₋₂ <0,001 p ₂₋₃ <0,001 p ₂₋₄ <0,001 p ₄₋₅ <0,001
Міжворсинчастий простір, %		Еритроцити, фібрин	Фібриноїд, 7 (5; 10)	–	Еритроцити, фібриноїд, 33 (20; 51)	Лейкоцити, фібрин	p ₁₋₂ <0,001 p ₂₋₄ <0,001 p ₂₋₅ <0,001
Звуження просвіту судин термінальних ворсин, n (%); [95 % ДІ]; % судин		90 (97,8 %); [93,6–100,0]; 46 (44; 47)*	12 (100,0 %); [84,1–100,0]; 14 (11; 22)*	0 (0,0 %); [0,0–6,6]; 68 (65; 70)	2 (5,0 %); [0,6–16,9]; 26 (20; 35)	0 (0,0 %); [0,0–24,7]; 61 (55; 68)	p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,001 p ₄₋₅ <0,001
Ангіоматоз, n (%); [95% ДІ]		2 (2,2 %); [0,3–7,6]	0 (0,0 %); [0–15,9]	4 (7,4 %); [0–15,9]	18 (45,0 %); [31,2–59,6]*	8 (61,5 %); [38,6–84,6]*	p ₂₋₄ <0,001 p ₂₋₅ <0,001
Набряк строми термінальних ворсин, відсоток строми, n (%); [95 % ДІ]; % строми		86 (93,5 %); [86,3–97,4]*; 54,0 (53,0; 56,0)	11 (91,7 %); [67,1–100,0]; 86,0 (78,0; 89,0)	0 (0,0 %); [0,0–6,6]; 32,1 (26,2; 39,6)	2 (5,0 %); [0,6–16,9]; 43,0 (38,4; 47,5)	2 (15,4 %); [4,3–42,2]; 39,0 (32,0; 45,0)	p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,001 p ₂₋₄ <0,001 p ₂₋₅ <0,001 p ₂₋₆ <0,001
Некроз ендотелію артеріол, n (%); [95 % ДІ]		6 (6,5 %); [1,5–11,6]*	4 (44,4 %); [12,9–77,9]*	0 (0,0 %); [0,0–6,6]	11 (27,5 %); [16,4–42,6]	13 (100,0 %); [75,3–100,0]	p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,001 p ₂₋₅ <0,001
Експресія CD31 в ендотелії артеріол ворсин хоріона, %		20 (16; 22)*	18 (8; 22)*	46 (35; 58)	15 (8; 21)*	12 (7; 20)*	p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,001
Проліферація м'язового шару артеріол стовбурових ворсин, n (%); [95 % ДІ]		90 (97,8 %); [93,6–100]*	4 (33,3 %); [8,6–64,6]*	0 (0,0 %); [0,0–6,6]	8 (20,0 %); [10,5–34,8]	0 (0,0 %); [0,0–24,7]	p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,001
Дегенеративні зміни гладких м'язів судинної стінки, n (%); [95 % ДІ]		0 (0,0 %); [0,0–3,2]	12 (100,0 %); [84,1–100,0]*	0 (0,0 %); [0,0–6,6]	40 (100,0 %); [91,2–100,0]	13 (100,0 %); [75,3–100,0]	p ₁₋₂ <0,001 p ₂₋₃ <0,001 p ₁₋₄ <0,001

*: p < 0,001 (Kruskal–Wallis test); 1; 2: щільність досліджуваних структур в одному полі зору при збільшенні мікроскопа ×400; ×40.

набряк виявлено у поодиноких термінальних ворсинах. У більшості ворсин цієї групи при забарвленні MSB (рис. 1Б, Г) строма ворсин набувала блакитного кольору, що свідчило про збільшення кількості колагенових волокон (рис. 1Г). Фіброз строми визначено у 93,5 % зразків групи I, 100,0 % спостережень групи II та 100,0 % – підгрупи I-A (табл. 1, рис. 1Д, Е). У плацентах підгрупи I-A набряк строми виявлено лише в 2 (5,0 %) спостереженнях, у підгрупі II-A – у

15,0 %. Фібриноїдний некроз строми стовбурових ворсин встановлено у 16 випадків групи II та у всіх спостереженнях підгрупи I-A, що супроводжувався кальцинозом (рис. 1Д, вставка). Крім того, в підгрупі I-A зафіксовано збільшення кількості фібриноїду в міжворсинчастому просторі до 33 (20; 51), у групі II цей показник становив 7 (5; 10). У плацентах підгрупи II-A міжворсинчастий простір був заповнений лейкоцитами, а ворсини облямовував фібрин.

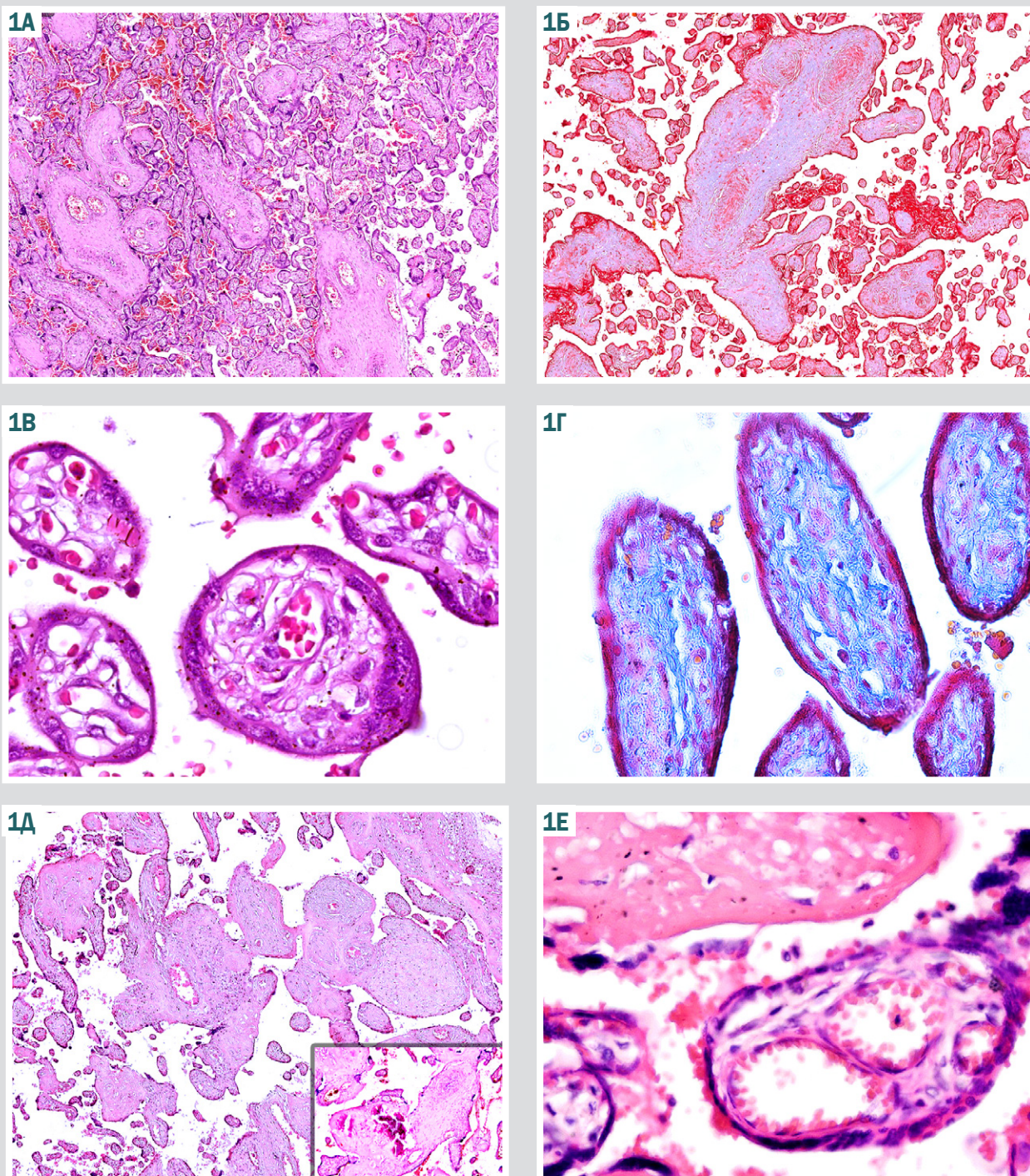


Рис. 1. Структурні зміни плаценти при COVID-19 у вагітної. А, В: група I; Б, Г: – група II; Д, Е: підгрупа I-A. А, В, Д, Е: Н & Е; А, Б, Д: ×50; Б, Г: MSB; В, Г, Е: ×400.

В основних групах виявлено зменшення просвіту судин порівняно з групами порівняння (табл. 1, рис. 2А, Б). Відсоток судин у термінальній ворсині хоріона в групі I становив 46 (44; 47), у групі II – 14 (11; 22), а в групі порівняння – 68 (65; 70), $p_{2-3} < 0,001$ (табл. 1, рис. 2). У підгрупах I-A та II-A цей показник становив 26 (20; 35) та 61 (55; 68) відповідно. Треба зазначити, що зниження показника в підгрупі I-A зумовлене фіброзуванням строми у 100 % спостережень (рис. 1Е). У підгрупах I-A та II-A визначено ангиоматоз

термінальних ворсин хоріона – у 45 % та 61 % випадків відповідно. В основних групах ангиоматоз виявляли в поодиноких випадках, він мав осередковий характер (табл. 1).

В основних групах визначено більш центральне розташування звужених судин, що зумовлено як набряком (рис. 1А, В, рис. 2А, Б), так і фіброзом строми (рис. 1Б, Г, рис. 2В, Г). Це призводило до збільшення товщини васкулосинцитіальних мембран і спричинило погіршення перфузії [16]. У групі II виявлено безсудинні

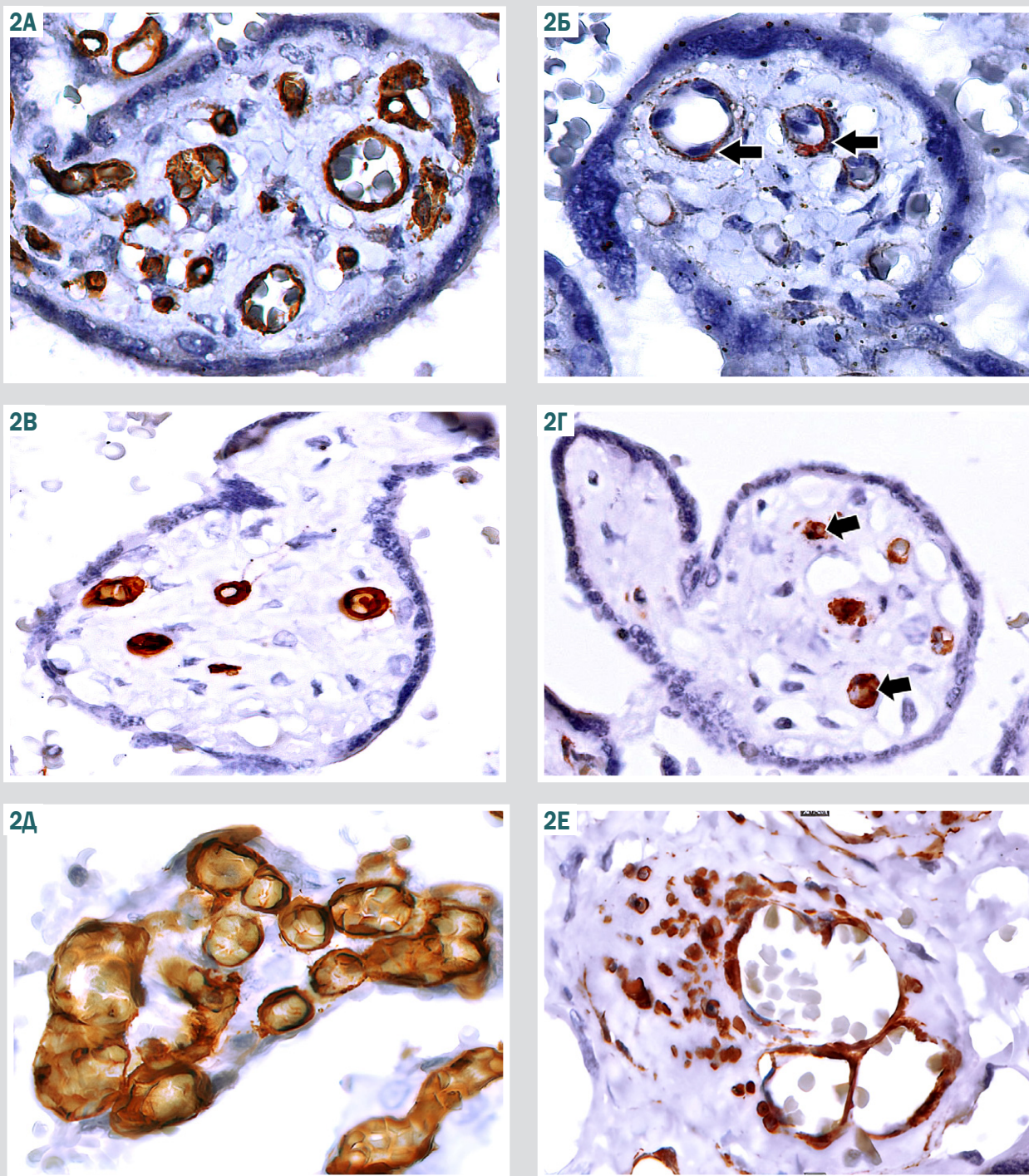


Рис. 2. Структурні зміни судин термінальних ворсин хоріона при COVID-19 у вагітних з основної групи та порівняння. **А, Б:** група I; **В, Г:** група II; **Д, Е:** група порівняння. **А-Г:** центральне розташування судин у термінальній ворсині; **Д, Е:** периферійне розташування судин у групі порівняння. **А, В, Д:** експресія моноклональних антитіл проти CD31 в ендотелії судин ворсин хоріона, $\times 630$; **Б, Г, Е:** експресія гладком'язового актину (α -SMA), $\times 630$.

ворсини з фіброзованою стромою (рис. 1Г); у групі I, незважаючи на збільшення кількості колагенових волокон у стромі, безсудинні ворсини не виявлено.

У стінці судин термінальних ворсин груп I та II виявлено α -SMA-позитивні клітинні елементи (рис. 2Б, Г, стрілка). У групі порівняння живонароджених і підгрупі II-А експресія α -SMA в капілярах термінальних ворсин не зафіксована (рис. 2Е). Плаценти підгрупи

I-А характеризувалися слабкою α -SMA експресією в стінках судин або її взагалі не виявляли.

Незважаючи на тривалий постковідний інтервал, у 44,4 % спостереженнях групи II зберігалися некротичні зміни ендотелію судинної стінки, виявлене за зниженням відсотка експресії CD31 в ендотелії судин (рис. 2А, В) проти групи порівняння – живонароджених (рис. 2Д). У групі I відсоток експресії CD31 становив

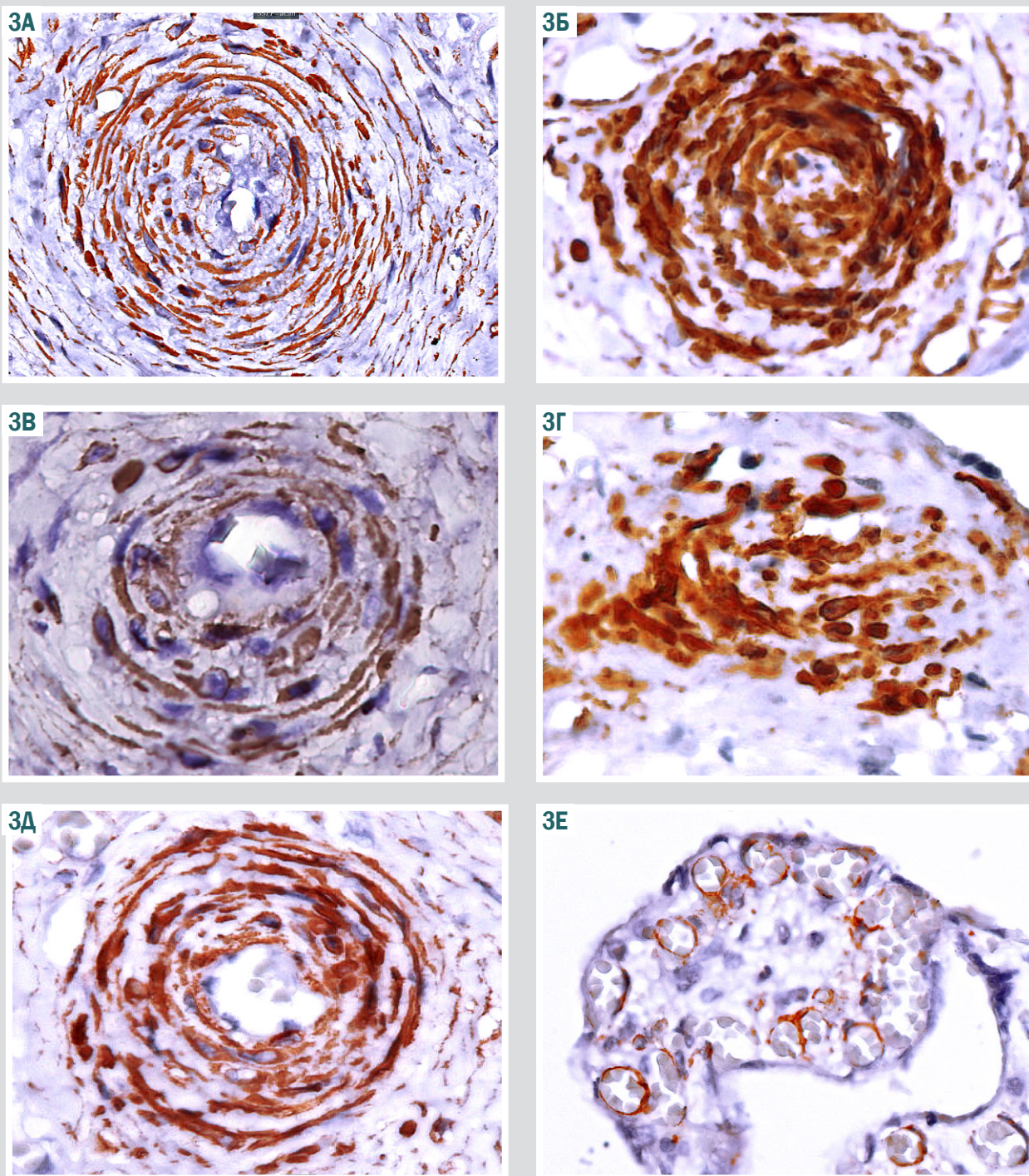


Рис. 3. Структурні зміни артеріоли зрілої проміжної ворсини хоріона при COVID-19 у вагітних із I, II груп та в групі порівняння. **А, В:** група I; **Б, Г, Е:** група II; **Д:** група порівняння. **А-Е:** експресія гладком'язового актину (α -SMA). **А:** $\times 700$, **Б-Е:** $\times 1200$.

20 (16; 22), у групі II – 18 (8; 22), у групі порівняння – 46 (35; 58), $p < 0,001$ (табл. 1). У групі I некротичні зміни ендотеліоцитів виявлено лише у 6 % випадків, $p_{1-3} < 0,001$, $p_{2-3} < 0,001$.

У групах I, II та підгрупі I-A визначено ремоделювальні зміни артеріол стовбурових і напівстовбурових ворсин хоріона, які виявлено за потовщенням стінки судин зі зменшенням відсотка судинного просвіту (табл. 1, рис. 3А, В). У групі II та підгрупі I-A у 100 % ці

зміни супроводжувалися повною облітерацією просвіту артеріол – артеріосклерозом (рис. 3Б, Г). При цьому щільність артеріосклеротично змінених судин у групі II становив 8 [7; 9]. У підгрупі I-A артеріосклероз виявлено у 67,5 % випадків, але щільність змінених судин при цьому нижча – 3 [2; 3]. Випадки артеріосклерозу у групі I та підгрупі II-A не зафіксовано.

Потовщення судинної стінки було зумовлене проліферативними змінами гладком'язових клітин.

Такі зміни виявлено у 97,8 % випадків групи I, 33,3 % випадків групи II та 8,0 % спостережень підгрупи I-A. У групі порівняння живонароджених ГМК характеризувалися видовженою формою з веретеноподібними ядрами та помірною експресією α -SMA (рис. 3Д). У плацентах групи I визначено збільшення кількості ГМК судинної стінки (рис. 3А) та зміну їхньої морфології (рис. 3В). Ядра клітин набували кулястої форми, а довгі цитоплазматичні відростки характеризувалися посиленою експресією α -SMA (рис. 3В).

У групі II та підгрупі I-A ГМК артеріол стовбурових ворсин втрачали характерну веретеноподібну форму, їх визначено як фрагментовані α -SMA-позитивні зернисті структури (рис. 3Б). Крім того, на місцях облітерованих судин виявлено інтенсивно забарвлені α -SMA-позитивні залишки хаотично розташованих клітин неправильної форми (рис. 3Г).

У центрі окремих облітерованих судин групи II та підгрупи I-A виявлено численні новоутворені судини, що визначені як реканалізація (рис. 3Е). Судинна стінка містила хаотично розташовані α -SMA-позитивні клітини з порушеною архітектонікою, що свідчило про дезорганізацію гладком'язового шару.

Обговорення

Аналіз тяжкості перебігу хвороби у вагітних не показав статистично вірогідних відмінностей за розподілом ступеня тяжкості COVID-19 між групою живонароджених і групою з антенатальною асфіксією плода ($p = 0,253$). При цьому зафіксовано дещо більшу кількість спостережень із тяжким перебігом COVID-19 у вагітних із групи II. Ці дані збігаються з результатами інших досліджень [17].

У наших спостереженнях, як і за даними інших науковців, при легкому перебігу хвороби було зареєстровано несприятливі наслідки для вагітних, тоді як при тяжкому перебігу хвороби у жінки народжувалися діти з високими балами за шкалою Апгар. Пояснюємо це захисними механізмами плаценти від вертикальної передачі вірусу, внаслідок чого ступінь вираженості патоморфологічних змін у плаценті був різним і визначав стан плода при народженні [10].

Показано, що проникнення SARS-CoV-2 у клітину переважно контролюється зв'язуванням рецептор-зв'язувального домену (receptor-binding domain, RBD) спайкового глікопротеїну (Sp) вірусу з рецептором ангіотензинперетворювального ферменту 2 (angiotensin-converting enzyme 2, ACE2) на поверхні клітини. ACE2 експресується на клітинах ендотелію, перичитах і телицитах [18].

Втім, патогенез коронавірусної хвороби складніший, ніж вважали раніше, і потребує подальшого вивчення [19]. Встановлено, що дія вірусу SARS-CoV-2 на судинну систему, опосередкована перичитами, може призводити до вторинної ендотеліальної дисфункції, а не прямого пошкодження судин у результаті взаємодії SARS-CoV-2 з ендотелієм. У результаті дослідження виявлено: перичити в результаті впливу Sp зазнають змін фенотипу та морфології, що супроводжується посиленою експресією скорочувальних і міофіброгенних білків (α -гладком'язового актину,

фібронектину, колагену), призводячи до змін кровотоку [19]. Порушення кровообігу та активація ендотелію призводять до змін просвіту судин (звуження, облітерації), а також інфільтрації імунних клітин в органи, уражених COVID-19. Це спричиняє надмірну імунну відповідь, яка може призводити до віддалених пошкоджень та/або смерті.

Виявлена у нашому дослідженні експресія α -SMA в стінках капілярів термінальних ворсин хоріона може свідчити про фенотипову трансформацію перичитів [20] та набуття ними контрактильних властивостей, що асоціюється зі звуженням просвіту капілярів і розвитком мальперфузії [21]. Поява в основних групах (I та II) α -SMA-позитивних клітин, імовірно, зумовлена активацією перичитів у відповідь на дисфункцію ендотелію та запалення, а слабка експресія в підгрупі I-A – хронічною гіпоксією. Отже, наявність α -SMA-позитивних перичитів може свідчити про ремоделювання мікроциркуляторного русла при збільшенні тривалості постковідного інтервалу. Відсутність експресії α -SMA в капілярах термінальних ворсин у групі порівняння узгоджується з даними про відсутність гладком'язових клітин у капілярах за нормальних умов [22]. Крім того, диференціювання перичитів у міофібробластоподібні клітини може спричинити надмірне накопичення компонентів позаклітинного матриксу та формування фіброзу строми ворсин [22]. Цим пояснюємо фіброзування строми в групі II.

Потовщення судинної стінки зумовлене проліферативними змінами ГМК. У судинах стовбурових ворсин хоріона групи порівняння ГМК мали типовий скоротливий фенотип [23], характеризувалися видовженими веретеноподібними ядрами та помірною експресією α -SMA (рис. 3Д). У групі I визначено збільшення кількості ГМК і зміну їхньої морфології: ядра клітин набували кулястої форми, а довгі цитоплазматичні відростки характеризувалися посиленою експресією α -SMA (рис. 3А, В). Такі зміни відповідають переходу ГМК до синтетичного фенотипу [23] та свідчать про їхню проліферативну активацію.

Наявність в облітерованих судинах залишкових α -SMA-позитивних клітин (рис. 3Г) свідчить про розвиток виражених дегенеративних змін судинної стінки, вірогідно асоційованих з інтенсивністю ушкодження та особливостями адаптивно-репаративної відповіді, що могло впливати на наслідки вагітності. Ремодельовальні зміни судинної стінки стовбурових ворсин спричиняли затримку формування хоріона, що і пояснює гіоплазію термінальних ворсин.

Реканалізація – заключна ланка патологічних змін судин, що включають ендотеліальне ушкодження, артеріосклероз і подальшу компенсаторну неоваскуляризацію, спрямовану на часткове відновлення кровотоку. Разом із тим, така неоваскуляризація є недостатньо ефективним репаративним процесом після важкого і тривалого гіпоксично-ішемічного ушкодження.

Слід зазначити, що реканалізацію та неоваскуляризацію визначено тільки у плацентах групи II та підгрупи I-A. У групі I переважали проліферативні зміни ГМК судинної стінки без ознак деструкції, що оцінено як прояв адаптивного ремоделювання судин. Отримані дані свідчать, що патоморфологічні зміни плаценти

при COVID-19 у вагітної на 19–25 тижнях зумовлені як тяжкістю первинного ушкодження (вираженість ендотеліальної деструкції, тромбоз, плацентит у гострому періоді захворювання [24]), так і ефективністю та своєчасністю активації компенсаторних механізмів. Плаценти групи I характеризувалися адаптивним ремоделюванням судинної стінки, а у випадках тяжкого ушкодження та загибелі плода (група II) розвивалися дезадаптивні процеси з облітерацією судин і дезорганізованою неоваскуляризацією.

Для порівняння змін у плаценті групи II досліджували плаценту жінок із антенатальною загибеллю плода в доковідний період. Анамнестичні дані породіль і патоморфологічні зміни, виявлені за даними біопсії цих спостережень, дали змогу визначити відмінності будови та сформувати підгрупи. Плацента підгрупи I-A характеризувалася переважанням ішемічно-некротичних змін, а підгрупи II-A – плацентитом. Треба зауважити, що групи дослідження відрізнялися за гестаційним віком на час завершення вагітності, і це могло вплинути на окремі морфометричні характеристики ворсинчастого хоріона. Разом із тим, підгрупи I-A та II-A були сформовані не як гестаційно зіставлені контрольні групи, а для порівняльного оцінювання морфологічних патернів плаценти при різних причинах антенатальної загибелі плода доковідного періоду – ішемічній дисфункції плаценти та плацентиті. Тому подібність і відмінності морфологічних показників між цими підгрупами та групою COVID-19 слід інтерпретувати, враховуючи відмінності гестаційного віку та клінічного фону.

За даними інших дослідників, ішемічна дисфункція плаценти є синдромом, що поєднує прееклампсію, внутрішньоутробне обмеження росту плода та відшарування плаценти, зумовлює хронічну плацентарну недостатність та пов'язана з високим ризиком перинатальної смертності [25].

Згідно з результатами нашого дослідження, плаценти групи порівняння I-A характеризувалися переважанням інволютивно-дистрофічних змін: фібриноїдними некрозами строми стовбурових ворсин і великою кількістю фібриноїду в міжворсинчастому просторі. Артеріосклероз і гіпоплазія термінальних ворсин хоріона формували патоморфологічну картину плаценти цієї групи, подібну до змін плаценти групи II. Втім, плаценти при COVID-19 відрізнялися проліферативними змінами судин із трансформацією фенотипових характеристик гладком'язових клітин і перицитів, набряком строми термінальних ворсин (група I), більшою щільністю облітерованих судин, відсутністю фібриноїдних некрозів строми стовбурових ворсин і меншою кількістю фібриноїду в міжворсинчастому просторі (група II). Виявлені при COVID-19 ремоделювальні зміни судин можуть бути пов'язані з ендотеліальною дисфункцією та порушеннями взаємодії ендотелію та периваскулярних клітин, асоційованими з перенесеною SARS-CoV-2-інфекцією [10]. Масивні відкладення фібриноїду та фібриноїдні некрози строми в плацентах підгрупи I-A є проявами тривалої хронічної ішемії плаценти та ураженням трофобласта внаслідок порушення ремоделювання спіральних артерій, що визначають при прееклампсії [25].

Причиною гострої плацентарної недостатності, що спричиняє антенатальну асфіксію плода, є внутрішньоутробне інфікування з розвитком генералізованого інтервілутиту [26], який, за результатами нашого дослідження, виявлено у більш ранньому терміні гестації – 25 (19, 32) тижнів. У плаценті підгрупи II-A найчастішими були запальні зміни різної етіології. За даними проведеного дослідження, серед можливих чинників – ГРВІ в анамнезі, під час або напередодні пологів, а також передчасне відходження навколоплідних вод із висхідним інфікуванням.

За результатами попередніх досліджень і за даними інших авторів, плацента при COVID-19 в гострому періоді має морфологічну картину, подібну до спостережень підгрупи II-A, де як основний морфологічний прояв визначено інтервілутит і відкладення перивільозного фібрину [26]. Подібність змін, імовірно, пов'язана з універсальною відповіддю плаценти на інфекційний процес. Крім того, наявність помірної запальної інфільтрації в плацентах підгрупи I-A не виключає можливості формування змін у результаті перенесеної ГРВІ, що підтверджено за даними анамнезу жінок, плаценти яких досліджено у межах нашого спостереження. Це обґрунтовує необхідність враховувати клінічні дані під час ведення вагітності.

Висновки

1. Ремоделювання ворсинчастого хоріона при COVID-19 у вагітної на 19–25 тижнях гестації характеризувалося збільшенням відсотка стовбурових ворсин (у групі I – 33 (23; 46), групі II – 36 (25; 50), групі порівняння – 7 (7; 9) у) та гіпоплазією термінальних ворсин (у групі I – 17 (15; 18), групі II – 8 (7; 8), групі порівняння – 26 (25; 27)), $p < 0,001$.

2. Структурні зміни судинного та стромального компонентів ворсинчастого хоріона асоційовані зі змінами морфології та експресії α -SMA у гладком'язових клітинах судинної стінки. Виявлення α -SMA-позитивних клітинних елементів у стінках капілярів термінальних ворсин може свідчити про активацію та фенотипові зміни перицитів.

3. У плацентах після перенесеної COVID-19 на 19–25 тижнях гестації виявлено окремі морфологічні зміни, подібні до змін при ішемічній дисфункції плаценти, зокрема артеріосклероз і гіпоплазію термінальних ворсин.

Перспективи подальших досліджень переважають порівняння патоморфологічних змін плаценти при антенатальній загибелі плода в гострому періоді коронавірусної хвороби з плацентою при антенатальній загибелі плода доковідного періоду.

Декларація щодо використання ШІ

Автори не використовували інструменти штучного інтелекту під час підготовки рукопису.

Етичне схвалення

Дослідження проведено з дотриманням біоетичних норм, що регламентовані Гельсінської декларацією прав людини (1964 рік), Конвенцією Ради Європи з прав людини і біомедицини (1997 рік), а також чинним законодавством України. Усі жінки

надали письмову інформовану згоду на дослідження матеріалу та використання анонімізованих даних у наукових цілях. Протокол дослідження схвалено Комісією з питань біоетичної експертизи Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (протокол від 29.03.2021 року № 144).

Фінансування

Роботу виконано в рамках НДР кафедри патологічної анатомії Національного медичного університету імені О. О. Богомольця на тему: «Дослідження морфогенезу й оптимізація морфологічної діагностики найпоширеніших соціально значущих хвороб», державний реєстраційний № 0124U000022 (2024–2026).

Подяка

Лікарям та лаборантам відділення патологічної анатомії ДНП «Національна спеціалізована дитяча лікарня «Охматдит» МОЗ України».

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 18.06.2026

Після доопрацювання / Revised: 18.08.2026

Схвалено до друку / Accepted: 24.08.2026

Відомості про авторів:

Савчук Т. В., канд. мед. наук, доцент каф. патологічної анатомії, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-7218-0253

Лещенко І. В., старший викладач каф. фізіології, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-8239-256X

Information about the authors:

Savchuk T. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy, Bogomolets National Medical University, Kyiv. Leshchenko I. V., PhD, Senior Teacher at the Department of Physiology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.



Тетяна Савчук (Tetiana Savchuk)
t.savchuk@nmu.ua

References

- Cindrova-Davies T, Sferruzzi-Perri AN. Human placental development and function. *Semin Cell Dev Biol.* 2022;131:66-77. doi: [10.1016/j.semcdb.2022.03.039](https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2022.03.039)
- Turowski G, Vogel M. Re-view and view on maturation disorders in the placenta. *APMIS.* 2018;126(7):602-12. doi: [10.1111/apm.12858](https://doi.org/10.1111/apm.12858)
- O'Brien K, Wang Y. The Placenta: A Maternofetal Interface. *Annu Rev Nutr.* 2023;43:301-25. doi: [10.1146/annurev-nutr-061121-085246](https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-061121-085246)
- Turco MY, Moffett A. Development of the human placenta. *Development.* 2019;146(22):dev163428. doi: [10.1242/dev.163428](https://doi.org/10.1242/dev.163428)
- Bernard I, Limonta D, Mahal LK, Hobman TC. Endothelium Infection and Dysregulation by SARS-CoV-2: Evidence and Caveats in COVID-19. *Viruses.* 2020;13(1):29. doi: [10.3390/v13010029](https://doi.org/10.3390/v13010029)
- Abaturov AE, Agafonova EA, Krivusha EL, Nikulina AA. [Pathogenesis of COVID-19]. *Child's Health.* 2020;15(2):133-44. Ukrainian. doi: [10.22141/2224-0551.15.2.2020.200598](https://doi.org/10.22141/2224-0551.15.2.2020.200598)
- Menter T, Tzankov A, Bruder E. SARS-CoV-2/COVID-19-Auswirkungen auf die Plazenta [Impact of SARS-CoV-2/COVID-19 on the placenta]. *Pathologie.* 2021;42(6):591-597. German. doi: [10.1007/s00292-021-00952-7](https://doi.org/10.1007/s00292-021-00952-7)
- Iba T, Levy JH, Levi M, Thachil J. Coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(9):2103-9. doi: [10.1111/jth.14975](https://doi.org/10.1111/jth.14975)
- Gychka SG, Brelidze TI, Kuchyn IL, Savchuk TV, Nikolaenko SI, Zhezhera VM, et al. Placental vascular remodeling in pregnant women with COVID-19. *PLoS One.* 2022;17(7):e0268591. doi: [10.1371/journal.pone.0268591](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0268591)
- Savchuk TV, Leshchenko IV, Vaslovych VV, Chernenko OH, Malysheva TA. [Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in pregnancy: pathomorphological ultrastructural changes of the placenta]. *Pathologia.* 2025;22(3):187-99. Ukrainian. doi: [10.14739/2310-1237.2025.3.338824](https://doi.org/10.14739/2310-1237.2025.3.338824)
- Komine-Aizawa S, Takada K, Hayakawa S. Placental barrier against COVID-19. *Placenta.* 2020;99:45-9. doi: [10.1016/j.placenta.2020.07.022](https://doi.org/10.1016/j.placenta.2020.07.022)
- Edlow AG, Li JZ, Collier AY, Atyeo C, James KE, Boatín AA, et al. Assessment of Maternal and Neonatal SARS-CoV-2 Viral Load, Transplacental Antibody Transfer, and Placental Pathology in Pregnancies During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Netw Open.* 2020;3(12):e2030455. doi: [10.1001/jamanetworkopen.2020.30455](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.30455)
- Savchuk T. Pathomorphological changes of the placenta in coronavirus disease (COVID-19) in pregnant women at 19-32 weeks of gestation. *Proceeding of the Shevchenko Scientific Society. Medical Sciences.* 2024;73(1). doi: [10.25040/ntsh2024.01.16](https://doi.org/10.25040/ntsh2024.01.16)
- Aeffner F, Zarella MD, Buchbinder N, Bui MM, Goodman MR, Hartman DJ, et al. Introduction to Digital Image Analysis in Whole-slide Imaging: A White Paper from the Digital Pathology Association. *J Pathol Inform.* 2019;10:9. doi: [10.4103/jpi.jpi_82_18](https://doi.org/10.4103/jpi.jpi_82_18)
- Kruskal WH, Wallis WA. Use of ranks in one-criterion variance analysis. *J Am Stat Assoc.* 1952;47(260):583-621. doi: [10.1080/01621459.1952.10483441](https://doi.org/10.1080/01621459.1952.10483441)
- Savchuk T. Pathomorphological changes of the placenta in the acute period of COVID-19 in pregnant women. *Eastern Ukrainian Medical Journal.* 2024;12(2):323-34. doi: [10.21272/eumj.2024.12\(2\):323-334](https://doi.org/10.21272/eumj.2024.12(2):323-334)
- Turyanytsya SM, Korchins'ka OO, Sabova AV, Baloga OA, Petrov VO. Influence of SARS-CoV-2 acute respiratory viral disease on pregnancy and childbirth. *Reproductive health of woman.* 2021;(2):15-8. doi: [10.30841/2708-8731.2.2021.232515](https://doi.org/10.30841/2708-8731.2.2021.232515)
- MacPhee CA, Natale BV, Noordhof C, Wang S, Lima P, Natale D. The regulation of placental pericyte function through transforming growth factor β -1 signalling. *Sci Rep.* 2025;15(1):36668. doi: [10.1038/s41598-025-20432-9](https://doi.org/10.1038/s41598-025-20432-9)
- Brandt MM, van Dijk C, Maringanti R, Chrifi I, Kramann R, Verhaar MC, et al. Transcriptome analysis reveals microvascular endothelial cell-dependent pericyte differentiation. *Sci Rep.* 2019;9(1):15586. doi: [10.1038/s41598-019-51838-x](https://doi.org/10.1038/s41598-019-51838-x)
- Muhl L, He L, Sun Y, Andaloussi Mæ M, Pietilä R, Liu J, et al. The SARS-CoV-2 receptor ACE2 is expressed in mouse pericytes but not endothelial cells: Implications for COVID-19 vascular research. *Stem Cell Reports.* 2022;17(5):1089-104. doi: [10.1016/j.stemcr.2022.03.016](https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2022.03.016)
- McQuaid C, Montagne A. SARS-CoV-2 and vascular dysfunction: a growing role for pericytes. *Cardiovasc Res.* 2023;119(16):2591-3. doi: [10.1093/cvr/cvac143](https://doi.org/10.1093/cvr/cvac143)
- Harris SE, Matthews KS, Palaiologou E, Tashev SA, Lofthouse EM, Pearson-Farr J, et al. Pericytes on placental capillaries in terminal villi preferentially cover endothelial junctions in regions furthest away from the trophoblast. *Placenta.* 2021;104:1-7. doi: [10.1016/j.placenta.2020.10.032](https://doi.org/10.1016/j.placenta.2020.10.032)
- Beamish JA, He P, Kottke-Marchant K, Marchant RE. Molecular regulation of contractile smooth muscle cell phenotype: implications for vascular tissue engineering. *Tissue Eng Part B Rev.* 2010;16(5):467-91. doi: [10.1089/ten.TEB.2009.0630](https://doi.org/10.1089/ten.TEB.2009.0630)
- Kramar S, Nebesna Z, Yakymchuk Y, Boychuk A, Shevchuk O, Korda M, et al. Changes in Placentas of Pregnant Women Infected with COVID-19. *Int J Mol Sci.* 2025;26(17):8596. doi: [10.3390/ijms26178596](https://doi.org/10.3390/ijms26178596)
- Ananth CV, Friedman AM. Ischemic placental disease and risks of perinatal mortality and morbidity and neurodevelopmental outcomes. *Semin Perinatol.* 2014;38(3):151-8. doi: [10.1053/j.semperi.2014.03.007](https://doi.org/10.1053/j.semperi.2014.03.007)
- Narice BF, Trzeszcz M, Cohen M, Anumba DO. Acute Villitis and Intra-vascular Microorganisms in Fetal Vessels: A Case Report and Literature Review of an Unusual Histopathological Finding. *Pediatr Dev Pathol.* 2021;24(3):246-51. doi: [10.1177/1093526621993333](https://doi.org/10.1177/1093526621993333)

Post-COVID and long-COVID manifestations in different organ systems: review

Emmanuella I. Okonkwo^{1,A,B,C,D}, G. I. Gubina-Vakulik^{2,B,C}, I. V. Sorokina^{2,C,E,F}, V. D. Markovskiy^{2,E,F}

¹The George Emil Palade University of Medicine, Pharmacy, Science, and Technology of Târgu Mureș, Romania,

²Kharkiv 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

COVID-19, caused by SARS-CoV-2, has resulted in substantial acute morbidity and mortality worldwide. Beyond the acute phase, a growing number of individuals experience persistent or new symptoms, collectively described as post-COVID syndrome or long-COVID, now recognized as part of the post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection (PASC). These conditions pose a significant and ongoing challenge to healthcare systems.

Aim. This narrative review aims to summarize current evidence on post-COVID and long-COVID manifestations across multiple organ systems, explore underlying pathophysiological mechanisms, and highlight implications for long-term management and future research.

Materials and methods. A comprehensive literature search was conducted using PubMed, Scopus, and Web of Science databases, covering publications from 2020 to 2025, including original research articles, systematic reviews, meta-analyses, clinical cohort studies, and relevant consensus statements.

Results. A review of recent literature on clinical and morphological alterations across various organ systems in the late phase after COVID-19 reveals a wide spectrum of pathological states characterized by a heterogeneous clinical course. Such conditions may persist for months, substantially compromising the patients' quality of life. While it is established that the pathogenesis of post-COVID pathology is multifaceted, it remains to be fully elucidated. Effective clinical management requires a holistic, multidisciplinary strategy focusing on symptom-directed care, early rehabilitation, and psychosocial support.

Conclusions. Post-COVID multisystem damage is mediated by diverse pathological mechanisms, such as cellular alteration, chronic inflammation, impaired regeneration, immunopathology, and microvascular dysfunction. These manifestations span multiple systems, affecting the pulmonary, cardiovascular, endocrine, and integumentary systems, as well as the central and peripheral nervous systems. The pathogenesis of long-COVID involves a synergistic interplay between persistent viral reservoirs, cytokine dysregulation with subsequent autoimmunity, autonomic dysfunction, systemic endotheliopathy and mitochondrial dysfunction. Notably, the protracted treatment regimens required for SARS-CoV-2 can lead to medication-induced pathology, where long-term management strategies themselves may become a source of iatrogenic complications.

Keywords:

COVID-19, SARS-CoV-2, post-COVID syndrome, long-COVID, post acute sequelae of COVID-19 (PASC), multisystem involvement, immune dysregulation, endothelial dysfunction.

Pathologia.

2026;23(2):127-136

Постковідний синдром і long-COVID: прояви у різних системах організму: огляд

Емануела І. Оконкво, Г. І. Губіна-Вакулик, І. В. Сорокіна, В. Д. Марковський

COVID-19, спричинений вірусом SARS-CoV-2, зумовив високий рівень захворюваності та смертності в усьому світі. У дедалі більшій кількості пацієнтів після гострої фази перебігу захворювання виявляють тривалі або нові симптоми, що разом визначають як постковідний синдром або long COVID (тривалий ковід). Нині ці стани класифіковано як частину постгострих наслідків інфекції SARS-CoV-2 (PASC). Вони є складним викликом для системи охорони здоров'я через тривалий вплив на здоров'я пацієнтів.

Мета роботи – узагальнити сучасні дані щодо проявів постковідного синдрому та long-COVID у різних системах організму, дослідити основні патофізіологічні механізми та висвітлити наслідки довгострокового лікування та перспективи для майбутніх досліджень.

Матеріали і методи. Проведено всебічний пошук наукової літератури з використанням наукометричних баз даних PubMed, Scopus і Web of Science. Включали публікації за 2020–2025 роки. Пошук включав оригінальні дослідницькі статті, систематичні огляди, метааналізи, клінічні когортні дослідження тощо.

Результати. Аналіз сучасної фахової літератури щодо клініко-морфологічних змін у різних органах і системах організму у віддаленому періоді після перенесеного COVID-19 дав змогу визначити різноманіття патологічних станів із гетерогенним клінічним перебігом. Прояви цієї патології можуть зберігатися протягом багатьох місяців і суттєво погіршувати якість життя пацієнтів. Показано, що патогенез постковідної патології складний і потребує продовження вивчення. Ведення таких пацієнтів передбачає застосування цілісного мультидисциплінарного підходу з акцентом на симптоматичну терапію, ранню реабілітацію та психосоціальну підтримку.

Висновки. Мультисистемні ураження після перенесеного COVID зумовлені такими численними загальнопатологічними процесами, як альтерація, запалення, дисрегенерация, імунопатологія, порушення мікроциркуляції, що виникають у

Ключові слова:

COVID-19, SARS-CoV-2, постковідний синдром, long-COVID, постгострі наслідки інфекції SARS-CoV-2 (PASC), мультисистемне ураження, імунна дисрегуляція, ендотеліальна дисфункція.

Патологія. 2026.

Т. 23, № 2(67).
С. 127-136

різних органах: легенях, серці, центральній і периферичній нервовій системі, ендокринних залозах, шкірі. У патогенезі постковідного синдрому визначено поєднану дію багатьох факторів: персистенції вірусних резервуарів в органах-мішенях, цитокинової дисрегуляції з розвитком аутоімунних реакцій, вегетативної дисфункції, системної ендотеліопатії та мітохондріальної дисфункції. Встановлено, що тривале лікування інфекції SARS-CoV-2 може призводити до медикаментозно зумовленої патології, коли довготривала терапія сама стає причиною ятрогенних ускладнень.

The coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic has had a lasting and profound impact on global healthcare systems, not only because of the acute infection caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), but also due to the growing recognition of post-COVID conditions. SARS-CoV-2, the causative agent of COVID-19 combines with angiotensin-converting enzymes 2 (ACE2) on entry into the host cells and undergoes replication. This process leads to damage across multiple organs and tissues, resulting in a wide constellation of clinical manifestations. In comparison between SARS-CoV-2 and SARS-CoV-1, SARS-CoV-2 demonstrates a stronger affinity for ACE2, furthermore, the presence of an additional S1-S2 cleavage site in SARS-CoV-2 leads to more effective cleavage by the host proteases, this makes it easier for the virus to gain entry into the host cells and cause infection [1].

The terms post-COVID and long-COVID are often used interchangeably in clinical literature, but subtle distinctions exist. Post-COVID generally refers to persistent or new symptoms that remain beyond the acute phase which is typically >4 weeks after infection, whereas long-COVID is more specifically defined as symptoms lasting beyond 12 weeks, with no alternative diagnosis (Fig. 1). For this review, both terms are considered part of a spectrum of post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection (PASC) [2]. Reports of persistent symptoms first emerged in mid-2020, when patient cohorts in Italy, the UK, and the United States described ongoing symptoms weeks after recovery, even among those with mild or moderate acute disease. By late 2020, international health agencies such as the World Health Organization and the Centers for Disease Control and Prevention had formally recognized long-COVID as an emerging syndrome requiring systematic investigation [3,4].

Risk factors for developing long-COVID include pre-existing conditions associated with endothelial dysfunction and chronic inflammation, such as hypertension, diabetes mellitus, obesity, and cardiovascular disease. Higher risk is also seen in women, older adults, and individuals requiring hospitalization or intensive care during acute infection. However, persistent symptoms may also occur in young, previously healthy individuals, reflecting the complex pathogenesis of the condition [5,6,7].

Various recent studies suggest that mechanisms such as viral persistence, immune dysregulation, autoimmunity, and endothelial dysfunction may underlie these chronic complications [2].

Current criteria for diagnosing post-COVID syndrome include: prior confirmed or probable SARS-CoV-2 infection; persistent or new symptoms lasting beyond 4 weeks from acute infection onset; absence of an alternative diagnosis that explains these symptoms; evidence in some cases of objective abnormalities (e. g., imaging changes, lab markers, or functional testing); these criteria remain under refinement as global consensus develops.

Understanding the constellation of these symptoms that affect various organ systems such as the lungs, heart, brain, kidneys, endocrine glands, skin, and immune system is vital for the establishment of long-term management strategies, targeted interventions, and comprehensive rehabilitation programs [8]. The main hypotheses for the occurrence of post-COVID conditions include persistence of viral reservoirs or viral antigens, chronic immune dysregulation with autoimmunity, microvascular and endothelial injury, prolonged systemic inflammation and cytokines dysregulation, mitochondrial dysfunction and oxidative stress and reactivation of latent viruses such as Epstein–Barr virus [9]. These mechanisms may act independently or synergistically to drive the chronic sequelae of COVID-19.

Aim

This narrative review aims to summarize current evidence on post-COVID and long-COVID manifestations across multiple organ systems, explore underlying pathophysiological mechanisms, and highlight implications for long-term management and future research.

Materials and methods

During the preparation of this review, a comprehensive analysis of current scientific literature was carried out regarding the manifestations of post-COVID syndrome and long-COVID in different organ systems, with an emphasis on pathophysiological and morphogenetic mechanisms. In addition, scientific information on the consequences of long-term treatment of this condition was analyzed. The literature search was performed in international scientific databases, including PubMed, Scopus, Web of Science, and Google Scholar, as well as in national medical information resources of Ukraine. The following keywords were used: COVID-19, SARS-CoV-2, post-COVID syndrome, long-COVID, post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection (PASC), multisystem involvement, immune dysregulation, endothelial dysfunction, as well as these keywords in Ukrainian. Scientific publications from the last six years (2020–2025) were analyzed.

A total of approximately 120 articles were screened, and 58 were selected for inclusion in this review. Of these, 16 % were large-scale clinical cohort studies (with a total enrollment of over 10,000 patients), 37 % were original studies, 8 % were case reports, and 28 % were review articles featuring integrative analysis. The inclusion of review articles is explained by the fact that this study is aimed at providing a broad and maximally comprehensive overview of the pattern of post-COVID syndrome and long-COVID across organs of different body systems. Such a broad source base supports the representativeness of the conclusions, reflecting both clinical and mechanistic aspects of global scientific research.

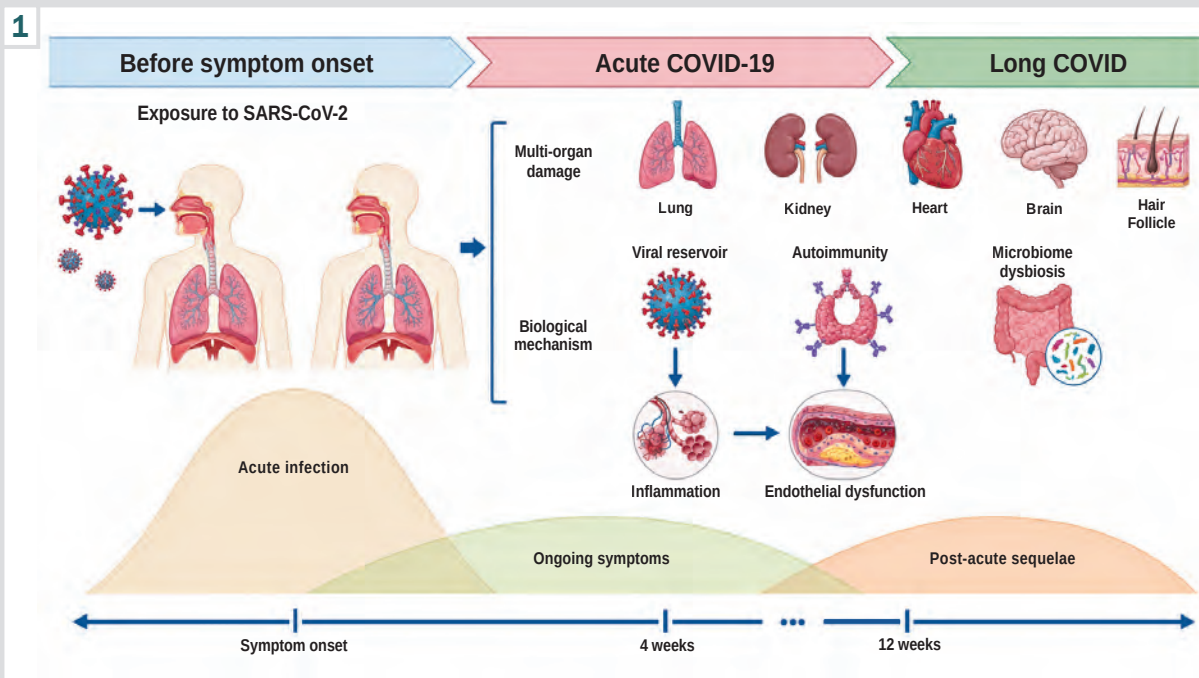


Fig. 1. Timeline of COVID-19 progression from acute infection to long-COVID (original composition).

Schematic representation showing the phases before symptom onset, acute COVID-19, and long-COVID, with associated biological mechanisms and organ involvement.

We used Canva software and personally created the images using the tools available on the platform to develop a pictorial representation of our text.

Results

Pulmonary sequelae after COVID-19. The lungs are known to be the primary site of SARS-CoV-2 infection, and clinical manifestation experience by many patients include dyspnoea, persistent cough, chest tightness and decreased exercise tolerance, these symptoms may persist even after viral clearance [4,10]. High-resolution computed tomography of the chest of post-COVID patients commonly shows various radiographical findings such as Ground-glass opacities, reticulations, interlobular septal thickening, bronchiectasis, parenchymal bands, and in some cases, evolving fibrotic change [11]. In patients with severe COVID-19 pneumonia, these radiographical findings can persist for months [12]. According to X. Han et al. (2021) [13], 35 % of recovered patients had radiologic abnormalities after 6 months, with approximately 25 % showing fibrotic-like lesions. The utilization of pulmonary function tests may reveal reduced diffusion capacity (DLCO), often with a restrictive pattern, and occasionally obstructive changes.

Pulmonary sequelae mechanism. As illustrated in Fig. 2, the mechanism of post-COVID conditions involves a complex interplay of persistent inflammation, immune dysregulation, tissue injury, and residual viral antigens. Sustained immune activation may result in chronic inflammation or autoimmunity, evidenced by prolonged elevation of inflammatory markers, such as interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), and interferons weeks after acute infection [5,14].

Endothelial injury result from SARS-CoV-2 binding to ACE2 receptors, leading to a widespread disruption of micro vessels, this results in the formation of thrombosis and long-term organ ischemia [15]. The development of pulmonary fibrosis is driven by various mediators, including cytokines, growth factors, and enzymes. Among these, TGF- β is recognized as having the most profound impact. Other significant mediators implicated in pulmonary fibrosis include legumain, osteopontin, IL-4, IL-6, IL-13, IL-17, TNF- α , Gal-1, Gal-3, PDGF, and FGFR-1. The high-risk cohort comprises patients requiring mechanical ventilation due to severe acute respiratory distress syndrome, individuals presenting with elevated D-dimer levels or hyperinflammatory syndrome, and those with a prior history of chronic interstitial lung diseases [16].

Additionally, even after months of the clearance of initial infection, studies report the persistence of SARS-CoV-2 RNA or protein antigens in various tissues, including the gastrointestinal tract, lymphoid organs, and even the brain, and possibly sustaining antigen-driven immune responses [17]. Additionally, post-intensive care syndrome, particularly in intensive care unit patients, contributes to long-term neuromuscular weakness, cognitive dysfunction, and psychiatric symptoms due to immobility, hypoxia, sedation, and critical illness itself. Together, these mechanisms may explain the diverse and sometimes disabling manifestations seen in post-acute COVID-19 syndrome [18,19].

Cardiovascular sequelae after COVID-19. COVID-19 has been associated with a broad spectrum of cardiovascular complications during both the acute and post-acute phases. In the post-acute phase, patients may experience chest pain, palpitations, orthostatic intolerance, and signs of myocarditis or pericarditis. Cardiac magnetic resonance

2

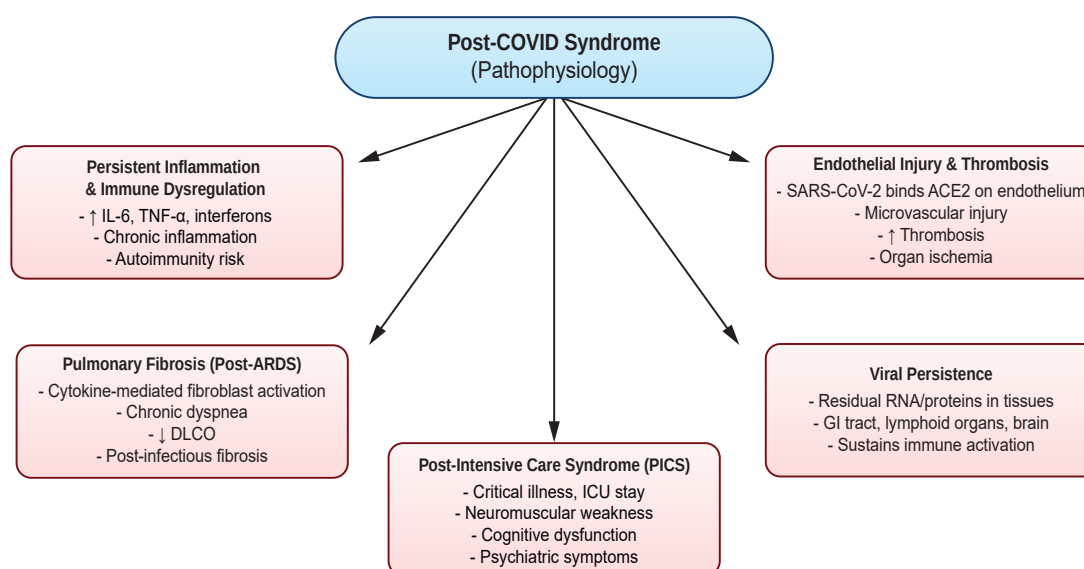


Fig. 2. Pathophysiology of post-COVID syndrome (original composition). Diagram summarizing major mechanisms contributing to post-COVID syndrome, including persistent inflammation, pulmonary fibrosis, endothelial injury, viral persistence, and post-intensive care syndrome.

imaging studies have demonstrated persistent myocardial inflammation in recovered patients, including those with initially mild symptoms [8,20]. Elevated troponin levels, arrhythmias, and heart failure have been reported as lingering effects in some survivors. In addition, postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS) and other dysautonomias have emerged as post-COVID syndromes, particularly in young adults [8].

Mechanism of cardiovascular sequelae. The proposed mechanisms include direct viral injury to myocardial tissue through the virus binding to ACE2 receptors to enter the cells especially pericytes and myocytes. Viral entry leads to the downregulation of ACE2 receptor on cells, hindering its protective role in the heart and lungs [8]. Another mechanism via immune-mediated injury, due to the invasion of pericytes, this disrupts the stability of the blood vessel endothelium, this will lead to the pericyte dysfunction, this will lead to microthrombi formation in small muscular arteries, capillaries and arterioles causing ischemia and myocyte necrosis [1]. Another mechanism associated with endothelium damage is the upregulation of proinflammatory cytokines such as IL-6, IL-1, and tumor necrosis factor (TNF)- α aiding thrombosis formation and contributes to post-acute COVID-19 cardiac manifestations [1,21,22]. These mechanisms may act independently or synergistically to drive persistent cardiovascular symptoms in post-COVID patients.

Management of cardiac complication. It is essential for patients who experience cardiovascular complications during acute COVID-19 or those who have persistent cardiac symptoms such as chest pain, palpitations, fatigue, to have serial cardiac evaluation, such as ECG and echocardiogram at 4-12 weeks post-infection to assess ventricular function, identify structural change, and assess ongoing inflammation [23]. It is recommended for athletes known to have COVID-19-related myocarditis to refrain from intense exercise for 3–6 months until cardiac magnetic

resonance imaging reveals that myocardial inflammation is resolved and the troponin level is within its normal range [23]. Previously, RAAS inhibitors, such as ACE inhibitors or ARBs, were of concern, for fears that these drugs may aid the entry of the virus by causing an increase in expression of ACE2 [24]. But rather, recent observational studies have reported that there is no increase in the severity of COVID-19 infection among patients taking these medications; rather, abruptly stopping these drugs can be harmful, particularly in patients who are hypertensive or have heart failure [8]. Low-dose beta blockers, such as propranolol or metoprolol, are used to treat Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome & Inappropriate Sinus Tachycardia. Caution should be taken with antiarrhythmics like amiodarone in patients with post-COVID fibrosis due to the risk of pulmonary toxicity.

Neurological and psychiatric sequelae of post-COVID syndrome. A wide spectrum of neurological and psychiatric symptoms is frequently experienced by patients recovering from acute COVID-19. The most reported neurological complaint is brain fog, affecting approximately 22 % of patients. Other commonly reported symptoms are headaches, anosmia, myalgia, and dizziness. In more severe situations, patients report ischemic or haemorrhagic stroke, encephalopathy, acute disseminated encephalomyelitis, Guillain-Barré syndrome, and critical illness-associated neuropathy or myopathy [12].

SARS-CoV-2 is capable of invading the nervous system by breaching the neural-mucosal barrier within the olfactory mucosa. This neuroinvasion exploits the close anatomical proximity of olfactory mucosal, endothelial, and neural tissues, including delicate olfactory and sensory nerve endings [25].

Neuroinflammation plays a key role in post-COVID cognitive dysfunction. Elevated inflammatory cytokines, such as CCL11, impair neurogenesis in the hippocampus and activate microglia [26]. Survivors of SARS-CoV-2

infection frequently experience persistent neurological symptoms, including impairments in attention, concentration, information processing speed, and memory. This long-COVID-associated cognitive syndrome shares numerous features with cancer therapy-related cognitive impairment (CRCI). Neuroinflammation, particularly microglial reactivity and the subsequent dysregulation of hippocampal neurogenesis and oligodendrocyte lineage cells, plays a central role in the pathogenesis of CRCI. Utilizing a mouse model of mild respiratory SARS-CoV-2 infection induced via intranasal viral delivery, the authors identified white matter-selective microglial reactivity, a pattern consistent with that observed in CRCI [27]. Magnetic resonance imaging in patients with SARS-CoV-2 infection revealed reduced grey matter thickness and tissue contrast in the orbitofrontal cortex and parahippocampal gyrus, alterations in markers of tissue damage in regions functionally connected to the primary olfactory cortex, and a reduction in overall brain volume [28].

A large-scale systematic meta-analysis of the prevalence and incidence of neuropsychiatric disorders in post-hospitalized COVID-19 patients in South America demonstrates that the estimated prevalence of all neurological disorders was 31.48 %. The pooled prevalence of depression, anxiety, insomnia, post-traumatic stress disorder, and memory alterations stood at 16.23 %. These neuropsychiatric disorders develop more frequently in individuals who were hospitalized with moderate-to-severe disease [29]. These findings suggest that both direct and indirect mechanisms, including viral neurotropism, inflammatory cascades, and psychosocial stress, contribute to prolonged neuropsychiatric morbidity in post-acute COVID-19. Overall, the persistence of these neuropsychiatric symptoms highlights the importance of long-term follow-up, early multidisciplinary intervention, and deeper investigation into the neuroinflammatory and neurodegenerative pathways triggered by SARS-CoV-2, to achieve better futuristic therapeutic strategies [29].

Endocrine and metabolic dysfunction. SARS-CoV-2 infection has significant effects on the endocrine and metabolic systems during both the acute and post-acute phases. The virus may disrupt hormonal regulation through direct viral invasion, inflammation-mediated injury, and immune dysregulation, resulting in new-onset endocrine disorders or worsening of pre-existing conditions [8].

One of the most concerning outcomes is the emergence of new-onset diabetes mellitus after COVID-19. Multiple large-scale cohort studies have reported higher incidence of diabetes in persons post-infection, even among patients without previous metabolic disease [30,31]. The proposed pathophysiological mechanism includes direct damage to pancreatic β -cells via ACE2 receptor-mediated entry, systemic inflammation, cytokine-induced insulin resistance, and glucocorticoid therapy during acute illness [32,33]. Similarly, thyroid dysfunction has been observed in the form of subacute thyroiditis, autoimmune thyroid diseases, and non-thyroidal illness syndrome. A study conducted in Italy identified thyroid hormone alterations in over 15 % of hospitalized COVID-19 patients, suggesting viral and cytokine-mediated damage to the thyroid gland [34,35]. The virus uses ACE2 receptors, which are highly expressed in thyroid

follicular cells. This allows direct viral entry, leading to inflammation of the thyroid gland.

At the same time, the cytokines storm in COVID-19 causes systemic inflammation, which may suppress thyroid hormone synthesis, trigger autoimmune responses in genetically susceptible individuals. Long-term follow-up data indicates that some patients continue to experience subclinical hypothyroidism, and this can explain ongoing fatigue, cold intolerance, and brain fog after recovery [36].

Adrenal gland involvement is another emerging area of interest. COVID-19 may precipitate or worsen adrenal insufficiency through direct viral infection of adrenal cortical cells expressing ACE2. In addition, microvascular damage and endothelial dysfunction may impair adrenal blood flow, or Inflammation may affect the HPA axis (hypothalamus- pituitary-adrenal), leading to reduced cortisol production [37,38]. In severe cases, especially those requiring intensive care, critical illness-related corticosteroid insufficiency has been reported, contributing to prolonged fatigue and weakness [39]. Symptoms experienced by patients are fatigue, hypotension, poor stress response. Imaging may reveal adrenal atrophy or haemorrhage in some patients.

Metabolic complications, including obesity, insulin resistance, and dyslipidaemia, may be exacerbated following COVID-19. Long-COVID has been associated with persistent dyslipidaemia, weight gain, and worsening insulin sensitivity, thereby perpetuating a cycle of metabolic dysfunction [18]. The persistence of these abnormalities highlights the need for routine endocrine and metabolic evaluation in patients recovering from COVID-19, especially those with prior endocrine disorders, critical illness, or long-COVID symptoms. Early identification and treatment may mitigate complications, improve recovery, and enhance quality of life [8].

Autoimmune and inflammatory disorders in long-COVID. The prolonged and sometimes debilitating symptoms seen in long-COVID have raised concerns that these symptoms manifest due to immune dysregulation including autoimmunity and chronic inflammation. SARS-CoV-2 can disrupt immune tolerance, even after viral clearance, potentially leading to autoimmune responses and chronic inflammation. Following SARS-CoV-2 infection in adult populations, there is an increased risk of developing autoimmune diseases, including mixed connective tissue disease, Behçet's disease, rheumatoid arthritis, psoriasis, and dermatomyositis [8,40].

Immune dysregulation and autoimmunity. SARS-CoV-2 infection contributes persistent immune activation and is associated with prolonged elevation of inflammatory cytokines such as IL-6, TNF- α , and interferons. SARS-CoV-2 shares structural similarities with some human proteins. In some patients, this immune activation mimics autoimmune responses with the findings of certain markers that signifies the loss of immune tolerance, which could lead to the development of de novo autoimmune diseases or worsening of existing ones, such markers are; positive antinuclear antibodies (ANA) test, rheumatoid factor, antiphospholipid antibodies, anti-SSA/Ro antibodies that is linked to Sjögren's-like symptoms [41].

Several autoimmune conditions have been reported post-COVID like Guillain-Barré syndrome, autoimmune

thyroiditis, psoriasis flares, type 1 diabetes mellitus, multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) and adults (MIS-A). Notably, Guillain-Barré syndrome is among the most frequent autoimmune neurological sequelae of SARS-CoV-2 infection, that usually presents with rapid-onset muscle weakness and areflexia [42].

Even in the absence of autoantibodies, many long-COVID patients exhibit low-grade chronic inflammation, which may contribute to persistent fatigue, myalgia, and cognitive dysfunction. Elevated C-reactive protein and ferritin levels have been observed months post-infection, and the persistent activation of monocytes and T-cells supports the notion of post-viral immune imbalance. This non-specific inflammation may sustain tissue damage and worsen comorbid conditions [23].

Dermatologic manifestations. Telogen effluvium a dermatologic manifestation, it is a form of hair loss, that is increasingly reported as part of post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection, especially among women. Other dermatologic presentations include rashes, urticaria, and chilblain-like lesions often called COVID toes [43,44]. Telogen effluvium is a non-scarring, diffuse hair shedding that is triggered by systemic stress. It occurs 2–3 months after the acute phase of COVID-19. Severe systemic stress or the cytokine storm may push many hair follicles into the telogen phase also known as the resting phase, which will result in noticeable hair shedding. Recovery is usually spontaneous within 6–9 months, but in some cases, recurrence or persistence can occur [24].

Urticarial rash and maculopapular eruptions can appear either during the acute infection or persist afterward. COVID toes are frequently seen in younger patients, potentially linked to microvascular damage or immune dysregulation. Due to systemic vascular inflammation or coagulopathy, vasculitis-like skin lesions have also been described [45].

Mechanisms of dermatologic sequelae. Microvascular injury and endothelial dysfunction may underlie many cutaneous signs. Immune complex deposition and persistent inflammation are also implicated to cause rashes and vasculitis [7,45]. Stress will trigger the release of stress hormone such as cortisol and catecholamines. These stress hormone causes the disruption of follicular proteoglycan metabolism and can trigger premature entry into the telogen phase. In addition, medication and nutritional deficiency during illness may exacerbate skin and hair conditions. Furthermore, SARS-CoV-2 may indirectly impact hair follicles through antibody-dependent enhancement, a process where virus-antibody complexes facilitate uptake into host cells, potentially affecting follicular cells. Microthrombi formation due to the hypercoagulable state induced by COVID-19 results in the compromise of the follicular blood supply [8].

Reassurance is often key for telogen effluvium. Topical minoxidil, nutritional support such as iron, zinc, and stress management may help. Chronic or unusual lesions may require dermatologic referral and skin biopsy [3].

Hematological and other systemic manifestations in long-COVID. Although respiratory and neurological effects dominate discussions, hematologic changes in long-COVID are significant and may drive multi-organ complications. Many patients remain in a pro-thrombotic

state weeks to months after infection. Possible mechanisms such as endothelial injury and platelet activation, persistent elevated D-dimer, ongoing microthrombi in the pulmonary and systemic circulation. Furthermore, increasing the risk of deep vein thrombosis, pulmonary embolism, and stroke even after mild COVID-19 [46]. Hypocellularity of the bone marrow in some patients may reflect marrow suppression from inflammation or viral effects. Reactive lymphocytosis or prolonged neutrophilia may persist in others. Autoimmune hemolytic anemia has been reported in post-COVID cases, likely from molecular mimicry and autoantibody formation [47].

Additionally, disruption of iron metabolism with functional iron deficiency may contribute to post-viral fatigue. COVID-19-associated kidney injury can progress to chronic kidney disease due to microvascular damage, persistent inflammation, and renin – angiotensin – aldosterone system (RAAS) dysregulation. RAAS dysregulation also links kidney effects with cardiovascular and endocrine sequelae [24]. Some patients develop POTS and myalgic encephalomyelitis like symptoms with haematological contributions such as reduced plasma volume, micro-clots.

Mechanisms of disease formation in long-COVID.

The pathophysiology of long-COVID is multifactorial, involving viral persistence, immune dysregulation, endothelial damage, and metabolic changes (Fig. 3).

While some patients recover fully, others experience prolonged symptoms across various organ systems due to complex biological mechanisms that are still being unravelled. Key contributing mechanisms include:

Viral persistence. SARS-CoV-2 RNA and proteins have been detected in tissues such as the gut, brain, and lungs several months after initial infection, even in the absence of active viral replication. This persistent antigen presence may lead to chronic immune stimulation and contribute to sustained inflammatory responses [9].

Immune dysregulation and autoimmunity. Long-COVID is associated with altered immune profiles, including persistent T-cell activation and exhaustion, reduction in regulatory T-cells, development of autoantibodies (e. g., antinuclear antibodies, antiphospholipid antibodies, and anti-interferon antibodies) [48,49].

Mechanisms such as molecular mimicry, bystander activation, and epitope spreading may explain the post-viral autoimmunity observed in some patients, linking long-COVID to conditions like autoimmune thyroiditis and systemic lupus erythematosus-like flares [35].

Endothelial dysfunction and microvascular injury. SARS-CoV-2 infects cells expressing ACE2, including vascular endothelial cells. This leads to endothelial inflammation, microvascular inflammation, capillary leak syndrome, microthrombi formation, even in the absence of acute COVID symptoms, chronic vascular impairment that may underlie brain fog, fatigue, and dyspnoea [8,40,50].

Chronic inflammation and cytokine dysregulation. Many Long-COVID patients exhibit ongoing systemic inflammation with elevated levels of IL-6, TNF- α , CCL11, and IFN- γ , chemokine imbalances resulting in neuroinflammation, especially in the hippocampus. This prolonged pro-inflammatory state mimics that of post-chemotherapy cognitive dysfunction and may

contribute to impaired memory, concentration, and sleep disturbances [30].

Mitochondrial dysfunction and oxidative stress. SARS-CoV-2-associated inflammation interferes with mitochondrial bioenergetics, leading to ATP depletion, elevated reactive oxygen species, poor muscle endurance, exercise intolerance, and mental fatigue. This may explain symptoms of post-exertional malaise seen in many long-COVID cases [51].

Reactivation of latent viruses. Reactivation of Epstein-Barr virus, HHV-6, and other latent infections has been reported in long-COVID cohorts. These reactivations can worsen fatigue, trigger new autoantibodies, aggravate neuroinflammatory pathways [48,52].

Gut dysbiosis and the gut – lung – brain axis. Disruption of gut microbiota in COVID-19 alters immune regulation and may influence systemic inflammation through reduced short-chain fatty acid production, loss of protective commensals, increased gut permeability. This dysbiosis is also implicated in neuropsychiatric symptoms and autoimmunity [53,54].

Neuroinflammation. Chronic activation of microglia and astrocytes has been observed, especially in the hippocampus and olfactory bulb. This may stem from direct viral effects, cytokine spillover, loss of neuronal plasticity. These changes are linked to cognitive impairment, memory loss, and anosmia [8,55].

Management and follow-up considerations in long-COVID. The management of post-COVID symptoms requires a multidisciplinary and individualized approach that addresses persistent symptoms, monitors for late complications, and supports functional recovery [55]. Physical, social and psychological dimensions should be integrated in the patients care plans. Setting up a structured post-COVID follow-up, typically within 4–12 weeks post-infection, will aid in the early identification of persistent symptoms.

Multidisciplinary care teams involving primary care physicians, pulmonologists, cardiologists, neurologists, endocrinologists, rheumatologists, dermatologists, rehabilitation specialists, and mental health professionals to ensure a comprehensive post care for these patients [56]. Shared decision making with patients, and prioritization of patients most impactful symptoms is vital to improve the quality of life of patients. Pulmonary sequelae management benefits from a structured pulmonary rehabilitation program to improve dyspnea and exercise tolerance. It is required to repeat pulmonary function tests and high-resolution computed tomography in those patients with prolonged hypoxia or abnormal imaging, with antifibrotic therapy considered in progressive fibrotic changes under trial conditions [11,17].

Cardiac follow up entails monitoring for myocarditis, arrhythmias, and POTS. With treatment option for POTS with medications like beta-blockers, ivabradine, or midodrine, as appropriate, alongside thromboprophylaxis guided by risk assessment. The management of neurological/psychiatric clinical features require cognitive rehabilitation, graded activity pacing, and sleep optimization, also psychotherapy or pharmacotherapy management of mood disorders. Autonomic dysfunction can be addressed through hydration, salt supplementation, and compression garments. Endocrine / metabolic symptoms

3

THE RESPIRATORY SYSTEM

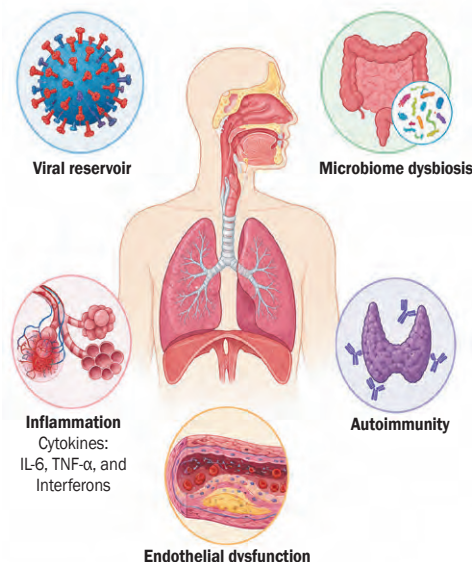


Fig. 3. Key biological mechanisms underlying long-COVID (original composition). Illustration showing viral reservoir formation, microbiome dysbiosis, autoimmunity, endothelial dysfunction, and cytokine-mediated inflammation.

warrant screening for thyroiditis, adrenal insufficiency, and new-onset diabetes, with lifestyle modifications and pharmacologic management for metabolic disturbances applied as needed. Autoimmune / inflammatory symptoms necessitate Immunomodulatory therapy in selected autoimmune flare cases, alongside longitudinal monitoring for evolving autoimmune diseases. Telogen effluvium a dermatological complication is typically self-limiting, usually most patients experience spontaneous hair regrowth within 6–12 months [8,44].

To support recovery, patients should prioritize nutritional optimization by ensuring sufficient intake of essential minerals like iron and zinc, alongside vitamin D. Should these supportive measures fail to address hair loss, clinical options such as minoxidil or laser therapy remain viable alternatives. From a hematological perspective, it is vital to screen for ongoing clotting issues and micro-pathologies, utilizing D-dimer tests and imaging to determine if long-term anticoagulation is necessary for at-risk patients. Lastly, physical rehabilitation must be approached with caution; while graded exercise is beneficial, it must be carefully paced to avoid the debilitating effects of post-exertional malaise [8,57].

Also, occupational therapy strategies should be considered to aid patients adapt to work demands and daily tasks. It is also important to address emotional and mental stress burden through psychological support like cognitive behavioural therapy or peer support groups. Ongoing surveillance for post-COVID organ dysfunction is recommended for at least 12 months, and participation in patient registries or clinical trials remains essential to advancing knowledge and improving management outcomes [58].

Conclusions

1. Post-COVID-19 multisystemic lesions are mediated by complex pathological mechanisms such as alteration, inflammation, dysregeneration, immunopathology, and microvascular dysfunction. Organ-specific consequences include pulmonary persistent inflammation and progressive fibrosis; cardiac myocarditis and arrhythmia; neurological symptoms like “brain fog”, headache, and anosmia; and endocrine disorders, including diabetes mellitus, subacute and autoimmune thyroiditis, hypothyroidism, and adrenal insufficiency, alongside various autoimmune conditions, dermatitis, and alopecia.

2. The pathogenesis of post-COVID syndrome and long-COVID involves the synergistic interplay of multiple factors: the persistence of viral reservoirs in target organs; chronic immune and cytokine dysregulation leading to autoimmune responses; autonomic dysfunction; systemic endothelial damage within the microcirculatory bed; and mitochondrial dysfunction. Furthermore, the consequences of prolonged SARS-CoV-2 therapy and the subsequent development of medication-induced pathologies contribute significantly to the clinical progression.

3. Prolonged therapy for long-COVID patients carries the risk of iatrogenic complications: antiarrhythmic administration in the context of post-COVID pulmonary fibrosis heightens pulmonary toxicity, and glucocorticoid use is associated with new-onset metabolic disturbances, such as steroid-induced diabetes and insulin resistance. Additionally, patients with a prothrombotic state face a persistently high risk of thromboembolic events. The fact that the mechanisms of post-COVID conditions are not yet fully elucidated continues to complicate both therapeutic strategies and preventive measures.

Future perspectives. The generalization of published results of already conducted studies on post-COVID pathologies allows us to suggest some directions for future research. In particular, studies involving the creation of global patient registries are promising for investigating the relationship between long-COVID and pre-existing chronic diseases. Of special interest is the experimental modelling of such situations in laboratory animals, with a detailed study of the mechanisms of the onset and progression of organ damage after recovery from COVID. Ultimately, overcoming the gap between understanding mechanisms and clinical application will be key to improving treatment outcomes of post-COVID conditions. Early treatment, applied immediately after recovery from COVID, can be especially promising, in a sense with a preventive purpose, specifically regarding post-COVID pathological conditions and diseases. Research on identifying biomarkers of post-COVID pathological conditions may help in patient risk stratification, in developing personalized treatment strategies, and in predicting recovery patterns.

AI statement

During the literature search and screening phase, generative artificial intelligence (AI) tools were utilized in strict accordance with the boundaries set by the GAIDeT Taxonomy (2025). Specifically, ChatGPT v5 (OpenAI) and Gemini (Google) were employed to identify relevant thematic clusters, summarize high-volume text, and assist with translation quality assessment, stylistic refinement, and copyediting

of the manuscript. Exclusively the authors performed the final selection, critical evaluation of all cited sources, and validation of the academic English translation.

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: 13.01.2026

Після доопрацювання / Revised: 19.05.2026

Схвалено до друку / Accepted: 04.06.2026

Information about the authors:

Emmanuella I. Okonkwo, The George Emil Palade University of Medicine, Pharmacy, Science and Technology of Târgu Mureș, Romania.

ORCID ID: 0009-0000-3086-6022

Gubina-Vakulik G. I., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Pathological Anatomy, Kharkiv National Medical University, Ukraine.
ORCID ID: 0000-0003-3816-8530

Sorokina I. V., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Pathological Anatomy, Kharkiv National Medical University, Ukraine.
ORCID ID: 0000-0002-5945-2605

Markovskiy V. D., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pathological Anatomy, Kharkiv National Medical University, Ukraine.
ORCID ID: 0000-0002-2237-3639

Відомості про авторів:

Емануела І. Оконкво, Університет медицини, фармації, науки та технологій імені Джорджа Емілія Паладе в Тиргу-Муреші, Румунія.
Губіна-Вакулік Г. І., д-р мед. наук, професор каф. патологічної анатомії, Харківський національний медичний університет, Україна.
Сорокіна І. В., д-р мед. наук, професор каф. патологічної анатомії, Харківський національний медичний університет, Україна.
Марковський В. Д., д-р мед. наук, професор, зав. каф. патологічної анатомії, Харківський національний медичний університет, Україна.



Iryna Sorokina (Ірина Сорокіна)
soririna@gmail.com

References

- Huang KA, Chen X, Mohapatra A, Nguyen H, Schimanski L, Tan TK, et al. Structural basis for a conserved neutralization epitope on the receptor-binding domain of SARS-CoV-2. *Nat Commun.* 2023;14(1):311. doi: 10.1038/s41467-023-35949-8
- Crook H, Raza S, Nowell J, Young M, Edison P. Long covid-mechanisms, risk factors, and management. *BMJ.* 2021;374:n1648. doi: 10.1136/bmj.n1648
- Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med.* 2021;27(4):601-15. doi: 10.1038/s41591-021-01283-z
- Peter RS, Nieters A, Göpel S, Merle U, Steinacker JM, Deibert P, et al. Persistent symptoms and clinical findings in adults with post-acute sequelae of COVID-19/post-COVID-19 syndrome in the second year after acute infection: A population-based, nested case-control study. *PLoS Med.* 2025;22(1):e1004511. doi: 10.1371/journal.pmed.1004511
- Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, Relan P, Diaz JV; WHO Clinical Case Definition Working Group on Post-COVID-19 Condition. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect Dis.* 2022;22(4):e102-e107. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00703-9
- Marra AR, Sampaio VS, Ozahata MC, Lopes R, Brito AF, Bragatte M, et al. Risk factors for long coronavirus disease 2019 (long COVID) among healthcare personnel, Brazil, 2020-2022. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2023;44(12):1972-8. doi: 10.1017/ice.2023.95
- Centers for Disease Control and Prevention. People with certain medical conditions and COVID-19 risk factors [Internet]. Atlanta (GA): CDC; 2025 Jun 11 [cited 2025 Aug 24]. Available from: <https://www.cdc.gov/covid/risk-factors/index.html>

8. Yong SJ. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect Dis (Lond)*. 2021;53(10):737-54. doi: [10.1080/23744235.2021.1924397](https://doi.org/10.1080/23744235.2021.1924397)
9. Goh D, Lim J, Fernández SB, Joseph CR, Edwards SG, Neo ZW, et al. Case report: Persistence of residual antigen and RNA of the SARS-CoV-2 virus in tissues of two patients with long COVID. *Front Immunol*. 2022;13:939989. doi: [10.3389/fimmu.2022.939989](https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.939989)
10. Peter RS, Nieters A, Kräusslich HG, Brockmann SO, Göpel S, Kindle G, et al. Post-acute sequelae of covid-19 six to 12 months after infection: population based study. *BMJ*. 2022;379:e071050. doi: [10.1136/bmj-2022-071050](https://doi.org/10.1136/bmj-2022-071050)
11. George PM, Wells AU, Jenkins RG. Pulmonary fibrosis and COVID-19: the potential role for antifibrotic therapy. *Lancet Respir Med*. 2020;8(8):807-15. doi: [10.1016/S2213-2600\(20\)30225-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30225-3)
12. Khalangot M, Sheichenko N, Gurianov V, Zakharchenko T, Kravchenko V, Tronko M. RAAS inhibitors are associated with a better chance of surviving of inpatients with Covid-19 without a diagnosis of diabetes mellitus, compared with similar patients who did not require antihypertensive therapy or were treated with other antihypertensives. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1077959. doi: [10.3389/fendo.2023.1077959](https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1077959)
13. Han X, Fan Y, Alwalid O, Li N, Jia X, Yuan M, et al. Six-month Follow-up Chest CT Findings after Severe COVID-19 Pneumonia. *Radiology*. 2021;299(1):E177-86. doi: [10.1148/radiol.2021.203153](https://doi.org/10.1148/radiol.2021.203153)
14. Kirby T, Joan B Soriano-expert on asthma, COPD, and long COVID. *Lancet Respir Med*. 2025;13(8):672-3. doi: [10.1016/S2213-2600\(25\)00253-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(25)00253-X)
15. Poyatos P, Luque N, Sabater G, Eizaguirre S, Bonnin M, Orriols R, et al. Endothelial dysfunction and cardiovascular risk in post-COVID-19 patients after 6- and 12-months SARS-CoV-2 infection. *Infection*. 2024;52(4):1269-85. doi: [10.1007/s15010-024-02173-5](https://doi.org/10.1007/s15010-024-02173-5)
16. Lazar M, Sandulescu M, Barbu EC, Chitu-Tisu CE, Andreescu DI, Anton AN, et al. The Role of Cytokines and Molecular Pathways in Lung Fibrosis Following SARS-CoV-2 Infection: A Physiopathologic (Re)view. *Biomedicines*. 2024;12(3):639. doi: [10.3390/biomedicines12030639](https://doi.org/10.3390/biomedicines12030639)
17. Myall KJ, Mukherjee B, Castanheira AM, Lam JL, Benedetti G, Mak SM, et al. Persistent Post-COVID-19 Interstitial Lung Disease. An Observational Study of Corticosteroid Treatment. *Ann Am Thorac Soc*. 2021;18(5):799-806. doi: [10.1513/AnnalsATS.202008-1002OC](https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202008-1002OC)
18. Fesu D, Polivka L, Barczy E, Foldesi M, Horvath G, Hidvegi E, et al. Post-COVID interstitial lung disease in symptomatic patients after COVID-19 disease. *Inflammopharmacology*. 2023;31(2):565-71. doi: [10.1007/s10787-023-01191-3](https://doi.org/10.1007/s10787-023-01191-3)
19. Hiser SL, Fatima A, Ali M, Needham DM. Post-intensive care syndrome (PICS): recent updates. *J Intensive Care*. 2023;11(1):23. doi: [10.1186/s40560-023-00670-7](https://doi.org/10.1186/s40560-023-00670-7)
20. Aviv Y, Shiyovich A, Plakht Y, Witberg G, Weissman M, Shafir G, et al. Cardiac Magnetic Resonance Imaging in COVID-19 Vaccine-Associated Myocarditis Compared With Classical Myocarditis. *JACC Adv*. 2023;2(10):100726. doi: [10.1016/j.jacadv.2023.100726](https://doi.org/10.1016/j.jacadv.2023.100726)
21. Santoro L, Zaccone V, Falsetti L, Ruggieri V, Danese M, Miro C, et al. Role of Endothelium in Cardiovascular Sequelae of Long COVID. *Biomedicines*. 2023;11(8):2239. doi: [10.3390/biomedicines11082239](https://doi.org/10.3390/biomedicines11082239)
22. Libby P, Lüscher T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. *Eur Heart J*. 2020;41(32):3038-44. doi: [10.1093/eurheartj/ehaa623](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa623)
23. Writing Committee; Gluckman TJ, Bhavne NM, Allen LA, Chung EH, Spatz ES, Ammirati E, et al. 2022 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Cardiovascular Sequelae of COVID-19 in Adults: Myocarditis and Other Myocardial Involvement, Post-Acute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection, and Return to Play: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(17):1717-56. doi: [10.1016/j.jacc.2022.02.003](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.02.003)
24. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray J, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(17):1653-9. doi: [10.1056/NEJMsrt2005760](https://doi.org/10.1056/NEJMsrt2005760)
25. Meinhardt J, Radke J, Dittmayer C, Franz J, Thomas C, Mothes R, et al. Olfactory transmembrane SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with COVID-19. *Nat Neurosci*. 2021;24(2):168-75. doi: [10.1038/s41593-020-00758-5](https://doi.org/10.1038/s41593-020-00758-5)
26. Graham EL, Clark JR, Orban ZS, Lim PH, Szymanski AL, Taylor C, et al. Persistent neurologic symptoms and cognitive dysfunction in non-hospitalized Covid-19 "long haulers". *Ann Clin Transl Neurol*. 2021;8(5):1073-85. doi: [10.1002/actn.51350](https://doi.org/10.1002/actn.51350)
27. Fernández-Castañeda A, Lu P, Geraghty AC, Song E, Lee MH, Wood J, et al. Mild respiratory SARS-CoV-2 infection can cause multi-lineage cellular dysregulation and myelin loss in the brain. *bioRxiv* [Preprint]. 2022:2022.01.07.475453. doi: [10.1101/2022.01.07.475453](https://doi.org/10.1101/2022.01.07.475453)
28. Douaud G, Lee S, Alfaro-Almagro F, Arthofer C, Wang C, McCarthy P, et al. SARS-CoV-2 is associated with changes in brain structure in UK Biobank. *Nature*. 2022;604(7907):697-707. doi: [10.1038/s41586-022-04569-5](https://doi.org/10.1038/s41586-022-04569-5)
29. Perea-Flórez F, Javier-Murillo N, Lapeyre-Rivera A, Gamonal B, Cabanillas-Lazo M, Velásquez-Rimachi V, et al. Prevalence and incidence of neuropsychiatric disorders in post hospitalized COVID-19 patients in South America: a systematic review and meta-analysis. *Front Psychiatry*. 2023;14:1163989. doi: [10.3389/fpsy.2023.1163989](https://doi.org/10.3389/fpsy.2023.1163989)
30. Xie Y, Al-Aly Z. Risks and burdens of incident diabetes in long COVID: a cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022;10(5):311-21. doi: [10.1016/S2213-8587\(22\)00044-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00044-4)
31. Rathmann W, Kuss O, Kostev K. Incidence of newly diagnosed diabetes after Covid-19. *Diabetologia*. 2022;65(6):949-54. doi: [10.1007/s00125-022-05670-0](https://doi.org/10.1007/s00125-022-05670-0)
32. Yang L, Han Y, Nilsson-Payant BE, Gupta V, Wang P, Duan X, et al. A Human Pluripotent Stem Cell-based Platform to Study SARS-CoV-2 Tropism and Model Virus Infection in Human Cells and Organoids. *Cell Stem Cell*. 2020;27(1):125-136.e7. doi: [10.1016/j.stem.2020.06.015](https://doi.org/10.1016/j.stem.2020.06.015)
33. Hou Y, Gu T, Ni Z, Shi X, Ranney ML, Mukherjee B. Global Prevalence of Long COVID, its Subtypes and Risk factors: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *medRxiv* [Preprint]. 2025:2025.01.01.24319384. doi: [10.1101/2025.01.01.24319384](https://doi.org/10.1101/2025.01.01.24319384)
34. Ghafourian K, Salehian F, Shakeri H, Saadati A, Hatami S, Goudarzi M, et al. Subacute thyroiditis as a post-COVID-19 complication: a systematic review. *BMC Infect Dis*. 2025;25(1):862. doi: [10.1186/s12879-025-10518-0](https://doi.org/10.1186/s12879-025-10518-0)
35. Lui D, Lee CH, Chow WS, Lee A, Tam AR, Fong C, et al. Thyroid Dysfunction in Relation to Immune Profile, Disease Status, and Outcome in 191 Patients with COVID-19. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(2):e926-35. doi: [10.1210/clinem/dgaa813](https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa813)
36. Szczerbiński Ł, Okruszko MA, Szablowski M, Solomacha S, Sowa P, Kiszkiel Ł, et al. Long-term effects of COVID-19 on the endocrine system – a pilot case-control study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1192174. doi: [10.3389/fendo.2023.1192174](https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1192174)
37. Alijotas-Reig J, Anunciacion-Llunell A, Esteve-Valverde E, Morales-Pérez S, Rivero-Santana S, Trapé J, et al. Pituitary-Adrenal Axis and Peripheral Immune Cell Profile in Long COVID. *Biomedicines*. 2024;12(3):581. doi: [10.3390/biomedicines12030581](https://doi.org/10.3390/biomedicines12030581)
38. Lauri C, Campagna G, Glaudemans A, Slart R, van Leer B, Pillay J, et al. SARS-CoV-2 Affects Thyroid and Adrenal Glands: An ¹⁸F-FDG PET/CT Study. *Biomedicines*. 2023;11(11):2899. doi: [10.3390/biomedicines11112899](https://doi.org/10.3390/biomedicines11112899)
39. Cozzolino A, Hasenmajer V, Newell-Price J, Isidori AM. COVID-19 pandemic and adrenals: deep insights and implications in patients with glucocorticoid disorders. *Endocrine*. 2023;82(1):1-14. doi: [10.1007/s12020-023-03411-w](https://doi.org/10.1007/s12020-023-03411-w)
40. Agouridis AP, Makris A, Ellina D, Vougiouklakis G, Alexakis K, Toulkeridis G, et al. Risk of Autoimmune Rheumatic Diseases following COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Curr Rheumatol Rev*. 2025 Oct 2. doi: [10.2174/0115733971382167250921213314](https://doi.org/10.2174/0115733971382167250921213314)
41. Davis HE, McCorkell L, Vogel JM, Topol EJ. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nat Rev Microbiol*. 2023;21(3):133-46. doi: [10.1038/s41579-022-00846-2](https://doi.org/10.1038/s41579-022-00846-2)
42. Pimentel V, Luchsinger VW, Carvalho GL, Alcará AM, Esper NB, Marinowicz D, et al. Guillain-Barré syndrome associated with COVID-19: A systematic review. *Brain Behav Immun Health*. 2023;28:100578. doi: [10.1016/j.bbih.2022.100578](https://doi.org/10.1016/j.bbih.2022.100578)
43. Su Y, Yuan D, Chen DG, Ng RH, Wang K, Choi J, et al. Multiple early factors anticipate post-acute COVID-19 sequelae. *Cell*. 2022;185(5):881-895.e20. doi: [10.1016/j.cell.2022.01.014](https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.01.014)
44. Rossi A, Magri F, Sernicola A, Michelini S, Caro G, Muscianese M, et al. Telogen Effluvium after SARS-CoV-2 Infection: A Series of Cases and Possible Pathogenetic Mechanisms. *Skin Appendage Disord*. 2021;21(5):1-5. doi: [10.1159/000517223](https://doi.org/10.1159/000517223)
45. Shang J, Ye G, Shi K, Wan Y, Luo C, Aihara H, et al. Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. *Nature*. 2020;581(7807):221-4. doi: [10.1038/s41586-020-2179-y](https://doi.org/10.1038/s41586-020-2179-y)
46. BMJ Group. Study finds risk of serious blood clots up to six months after covid-19 – BMJ Group [Internet]. BMJ Group – Helping doctors make better decisions. *BMJ*; 2022 [cited 2025 Aug 24]. Available from: <https://bmjgroup.com/study-finds-risk-of-serious-blood-clots-up-to-six-months-after-covid-19/>
47. Bergamaschi G, Barteselli C, Calabretta F, Lenti MV, Merli S, Rossi CM, et al. Haematological sequelae in the post-acute phase of symptomatic SARS-CoV-2 infection. *Intern Emerg Med*. 2024;19(1):125-33. doi: [10.1007/s11739-023-03459-6](https://doi.org/10.1007/s11739-023-03459-6)
48. Loader J, Taylor FC, Lampa E, Sundström J. Renin-Angiotensin Aldosterone System Inhibitors and COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis Revealing Critical Bias Across a Body of Observational Research. *J Am Heart Assoc*. 2022;11(11):e025289. doi: [10.1161/JAHA.122.025289](https://doi.org/10.1161/JAHA.122.025289)
49. Klein J, Wood J, Jaycox J, Lu P, Dhodapkar RM, Gehlhausen JR, et al. Distinguishing features of Long COVID identified through immune profiling. *Nature*. 2023;623(7985):139-48. doi: [10.1038/s41586-023-06651-y](https://doi.org/10.1038/s41586-023-06651-y)

50. Chen K, Wang Z, Li J, Xu Y, Gu S, Li H, et al. Chronic inflammation in Long COVID relationship to autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*. 2025;24(10):103882. doi: [10.1016/j.autrev.2025.103882](https://doi.org/10.1016/j.autrev.2025.103882)
51. Xu SW, Ilyas I, Weng JP. Endothelial dysfunction in COVID-19: an overview of evidence, biomarkers, mechanisms and potential therapies. *Acta Pharmacol Sin*. 2023;44(4):695-709. doi: [10.1038/s41401-022-00998-0](https://doi.org/10.1038/s41401-022-00998-0)
52. Appelman B, Charlton BT, Goulding RP, Kerkhoff TJ, Breedveld EA, Noort W, et al. Muscle abnormalities worsen after post-exertional malaise in long COVID. *Nat Commun*. 2024;15(1):17. doi: [10.1038/s41467-023-44432-3](https://doi.org/10.1038/s41467-023-44432-3)
53. Gold JE, Okyay RA, Licht WE, Hurley DJ. Investigation of Long COVID Prevalence and Its Relationship to Epstein-Barr Virus Reactivation. *Pathogens*. 2021;10(6):763. doi: [10.3390/pathogens10060763](https://doi.org/10.3390/pathogens10060763)
54. Liu Q, Mak J, Su Q, Yeoh YK, Lui GC, Ng S, et al. Gut microbiota dynamics in a prospective cohort of patients with post-acute COVID-19 syndrome. *Gut*. 2022;71(3):544-52. doi: [10.1136/gutjnl-2021-325989](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2021-325989)
55. Greene C, Connolly R, Brennan D, Laffan A, O'Keeffe E, Zaporozhan L, et al. Blood-brain barrier disruption and sustained systemic inflammation in individuals with long COVID-associated cognitive impairment. *Nat Neurosci*. 2024;27(3):421-32. doi: [10.1038/s41593-024-01576-9](https://doi.org/10.1038/s41593-024-01576-9)
56. Brode WM, Melamed E. A practical framework for Long COVID treatment in primary care. *Life Sci*. 2024;354:122977. doi: [10.1016/j.lfs.2024.122977](https://doi.org/10.1016/j.lfs.2024.122977)
57. Kell DB, Laubscher GJ, Pretorius E. A central role for amyloid fibrin microclots in long COVID/PASC: origins and therapeutic implications. *Biochem J*. 2022;479(4):537-59. doi: [10.1042/BCJ20220016](https://doi.org/10.1042/BCJ20220016)
58. Rauseo M, Ferrara G, Cotoia A, Cardinale F, Padalino S, Latronico N, et al. Quality of life after ICU: 1-year follow-up in patients with and without COVID. *J Anesth Analg Crit Care*. 2025;5(1):36. doi: [10.1186/s44158-025-00253-y](https://doi.org/10.1186/s44158-025-00253-y)

Сучасні парадигми діагностики ендотеліальної дисфункції в педіатрії: від інноваційних біомаркерів до передових інструментальних технологій

І. Б. Чорномидз^{ABDE}, А. В. Чорномидз^{BCD}

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України

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

Судинний ендотелій відіграє ключову роль у підтримці судинного гомеостазу, а ендотеліальну дисфункцію (ЕД) визначено як першочерговий, функціональний і потенційно зворотний етап атерогенезу. Зважаючи на те, що фундамент серцево-судинних захворювань закладається в дитинстві, рання верифікація субклінічних судинних порушень у педіатричній практиці є критично важливою, проте потребує застосування високочутливих і неінвазивних методів.

Мета роботи – систематизувати та критично проаналізувати еволюцію лабораторних, інструментальних і функціональних методів діагностики ендотеліальної дисфункції у дітей за період з 2016 до 2026 року.

Матеріали і методи. Проведено системний аналіз наукових публікацій, виданих у період з 2016 до 2026 року. Інформаційний пошук здійснили у міжнародних електронних базах даних PubMed / MEDLINE, Scopus, Web of Science та Google Scholar за такими ключовими словами та їх комбінаціями: «ендотеліальна дисфункція», «педіатрія», «діти», «біомаркери», «мікроезикули», «штучний інтелект», «методи діагностики». Застосовано бібліосемантичний метод, контент-аналіз, методи системного й порівняльного аналізу, систематизації та узагальнення даних. За критеріями відповідності меті дослідження до остаточного аналізу залучено 57 оригінальних та оглядових робіт.

Результати. За останнє десятиліття відбувся парадигмальний зсув у діагностиці ЕД. У лабораторній практиці акцент змістився з класичних сироваткових маркерів на оцінку продуктів деградації ендотеліального глікокаліксу, профілювання ендотеліальних мікроезикул (EMVs), аналіз епігенетичних сигнатур (мікроРНК) і впровадження мультиомічних підходів (ліпідоміка, транскриптоміка). В інструментальній діагностиці ключовими інноваціями стали інтеграція алгоритмів штучного інтелекту для автоматизованого трекінгу під час ультразвукового оцінювання потокозалежної вазодилатації (FMD), адаптація периферичної артеріальної тонометрії (EndoPAT), а також застосування відеокапіляроскопії високої роздільної здатності (NVC), оптичної когерентної томографії (OCT) та близько-інфрачервоної спектроскопії (NIRS) для прижиттєвої оцінки мікроциркуляції.

Висновки. Синтез молекулярної діагностики з передовими цифровими технологіями візуалізації забезпечує безпрецедентну точність оцінювання судинного статусу. Імплементація цих інновацій формує науковий базис для ранньої стратифікації кардіоваскулярного ризику та розробки персоналізованих превентивних стратегій у педіатрії.

Ключові слова:

ендотеліальна дисфункція, педіатрія, біомаркери, ендотеліальний глікокалікс, мультиоміка, штучний інтелект, мікроциркуляція, серцево-судинна превенція.

Патологія. 2026.
Т. 23, № 2(67).
С. 137-145

Modern paradigms in the diagnosis of endothelial dysfunction in pediatrics: from innovative biomarkers to advanced instrumental technologies

I. B. Chornomydz, A. V. Chornomydz

The vascular endothelium plays a pivotal role in maintaining vascular homeostasis, and endothelial dysfunction (ED) is recognized as the primary, functional, and potentially reversible stage of atherogenesis. Given that the pathophysiological processes underlying cardiovascular disease may begin in childhood, early verification of subclinical vascular alterations in pediatric practice is crucial and requires highly sensitive and non-invasive methods.

Aim. To systematize and critically analyze the evolution of laboratory, instrumental, and functional methods for diagnosing endothelial dysfunction in children over the period 2016–2026.

Materials and methods. A systematic analysis of scientific publications for the period of 2016–2026 was performed. Information search was conducted in international electronic databases including PubMed / MEDLINE, Scopus, Web of Science, and Google Scholar using the following keywords and their combinations: "endothelial dysfunction", "pediatrics", "children", "biomarkers", "microvesicles", "artificial intelligence", "diagnostic methods". Bibliosemantic method, content analysis, methods of systematic and comparative analysis, systematization, and data generalization were applied. Based on the criteria of relevance to the study objective, 57 original and review papers were included in the final analysis.

Results. The last decade has witnessed a paradigm shift in ED diagnostics. In laboratory practice, the focus has moved from classical serum markers to the assessment of endothelial glycocalyx degradation products, profiling of endothelial microvesicles (EMVs), analysis of epigenetic signatures (miRNAs), and the implementation of multi-omics approaches (lipidomics, transcriptomics). In instrumental diagnostics, key innovations included the integration of artificial intelligence algorithms for automated edge tracking in ultrasound assessment of flow-mediated dilation (FMD), the adaptation of peripheral arterial to-

Keywords:

endothelial dysfunction, pediatrics, biomarkers, endothelial glycocalyx, multi-omics, artificial intelligence, microcirculation, cardiovascular prevention.

Pathologia.
2026;23(2):137-145

nometry (EndoPAT), and the application of high-resolution nailfold videocapillaroscopy (NVC), optical coherence tomography (OCT), and near-infrared spectroscopy (NIRS) for in vivo microcirculation assessment.

Conclusions. The synthesis of molecular diagnostics with advanced digital imaging technologies provides unprecedented accuracy in assessing vascular status. The implementation of these innovations forms the scientific basis for early cardiovascular risk stratification and the development of personalized preventive strategies in pediatrics.

Серцево-судинні захворювання продовжують визначати глобальну структуру смертності дорослого населення, проте сучасна академічна спільнота дедалі більше схильється до концепції їхнього педіатричного або навіть ембріонального походження (developmental origins of health and disease). У центрі цієї парадигми – судинний ендотелій як динамічна, метаболічно високоактивна моношарова система, що виконує роль головного інтегратора судинного гомеостазу, контролюючи вазомоторний тонус, бар'єрну проникність, коагуляційні каскади та локальне запалення [1,2]. Усталені уявлення про ендотелій як про пасивну механічну перешкоду між кров'ю та судинною стінкою давно поступилися місцем розумінню його як складного інтегративного, імунологічного та метаболічного органа.

Зважаючи на таку багатовекторність судинного гомеостазу, у цій роботі спираємося на новітнє універсальне функціональне визначення, згідно з яким ендотеліальна дисфункція (ЕД) – це стан, при якому ендотелій втрачає здатність адекватно реагувати на фізіологічні потреби організму шляхом порушення регуляції судинного тону, проникності, тромборезистентності, імунної відповіді та метаболічної активності [3]. Такий підхід дає змогу вийти за межі звужених локальних моделей ушкодження судин і розглядати ЕД як глибоко системний і контекстно-залежний процес. Аберантну активацію ендотеліоцитів і наступну ЕД нині визначено не просто як побічний маркер, а ключовий патогенетичний драйвер, *primum movens* атерогенезу, мікросудинного ремоделювання та тканинної гіпоксії, який передує будь-яким структурним макросудинним змінам [4,5].

Дослідження функціонального стану ендотелію в педіатричній популяції нині є унікальним клінічним і дослідницьким викликом. На відміну від дорослих когорт, де ЕД часто розглядають через призму вже наявних морфологічних уражень судин або перенесених кардіоваскулярних катастроф, у дітей судинні порушення мають винятково субклінічний, функціональний і, що принципово важливо, потенційно зворотний характер. Водночас безпрецедентне зростання поширеності дитячого ожиріння, метаболічного синдрому та ранньої артеріальної гіпертензії, а також розширення спектра виживаності пацієнтів із хронічною хворобою нирок, ювенільними ревматичними патологіями та наслідками тяжких інфекційних станів (включаючи сепсис і пост-COVID-19 синдром), формують гостру потребу в ранній стратифікації кардіоваскулярного ризику [6,7,8]. Це диктує суворий методологічний імператив: педіатрична практика потребує діагностичних інструментів, що можуть фіксувати найтонші судинні девіації на молекулярному рівні, залишаючись при цьому абсолютно безпечними, неінвазивними та незалежними від суб'єктивних факторів.

Останнє десятиліття (2016–2026 рр.) ознаменоване справжнім технологічним ренесансом у методології

оцінювання ендотеліального статусу, що дало змогу подолати обмеження класичних функціональних проб. Відбувся системний перехід від оцінки тільки макроскопічної реактивності до поглибленого вивчення молекулярного та мікроциркуляторного ландшафту судинної стінки. Класичні сироваткові біомаркери поступово інтегруються з високопродуктивними «оміксними» технологіями, зокрема ліпідомікою та просторовою транскриптомікою, що відкривають можливість ідентифікації специфічних прогностичних сигнатур судинного ушкодження [9,10].

Вивчення таких епігенетичних регуляторів, як циркулюючі ендотеліальні міковезикули та специфічні мікроРНК, створює нову платформу для трансляційної кардіоваскулярної медицини [11]. Паралельно з цим інструментальна діагностика еволюціонує завдяки синергії традиційних методів з алгоритмами штучного інтелекту. Від впровадження машинного навчання для автоматизованого трекінгу судинної стінки при потокозалежній вазодилатації [12] до адаптації оптичної когерентної томографії (ОСТ), відеокапіляроскопії (NVC) та близько-інфрачервоної спектроскопії (NIRS) – сучасні технології забезпечують безпрецедентну роздільну здатність для прижиттєвого оцінювання судинної реактивності [13,14,15]. Еволюцію підходів до діагностики ендотеліальної дисфункції у дітей наведено на рис. 1.

На цьому фоні сьогодні відбувається глобальний перегляд фізіологічної парадигми: науковці все більше акцентують на так званих «нетрадиційних» ролях ендотеліальних клітин в імунній регуляції та тканинній регенерації [16]. Відповідно, патологічний континуум дисфункції ендотелію – від ініціального молекулярного зсуву до структурного ремоделювання судини – визначають як універсальну мішень для новітніх терапевтичних стратегій [17,18,19].

Мета роботи

Систематизувати та критично проаналізувати еволюцію лабораторних, інструментальних і функціональних методів діагностики ендотеліальної дисфункції у дітей за період з 2016 до 2026 року.

Матеріали і методи дослідження

Для забезпечення максимальної об'єктивності, репрезентативності та високого академічного рівня представленого огляду застосовано методологію комплексного системного пошуку й аналізу наукової літератури. Пошук релевантних джерел здійснено в провідних міжнародних наукометричних та бібліографічних базах даних, зокрема PubMed / MEDLINE, Scopus, Web of Science Core Collection та The Cochrane Library. Хронологічні межі пошукового запиту охоплювали десятирічний пе-

ріод – з січня 2016 до травня 2026 року. Такий часовий діапазон обрано цілеспрямовано, оскільки саме на цей період припадає стрімкий технологічний розвиток «омік-ських» технологій і впровадження алгоритмів штучного інтелекту в інструментальну діагностику.

Пошукова стратегія ґрунтувалася на використанні оптимізованих комбінацій ключових слів і стандартизованих медичних предметних рубрик (MeSH). Основні алгоритми пошуку включали терміни, пов'язані з ЕД і раннім судинним старінням, у стійкій комбінації з педіатричною популяцією. Додатково застосовано вузькоспеціалізовані запити для ідентифікації праць, присвячених інноваційним біомаркерам: продуктам деградації ендотеліального глікокаліксу, циркулюючим мікровезикулам, специфічним мікроРНК і мультиомік-ним панелям (ліпідоміка, транскриптоміка, метаболоміка). Для висвітлення інструментальної частини огляду пошук сфокусовано на передових технологіях прижиттєвої візуалізації, як-от відеокапіляроскопії високої роздільної здатності, оптичній когерентній томографії, близько-інфрачервоній спектроскопії та автоматизованих системах трекінгу судинної стінки на базі машинного навчання.

Процес відбору публікацій підпорядковувався чітким критеріям залучення та виключення. До аналізу обирали оригінальні клінічні дослідження з належним рівнем доказовості, систематичні огляди, метааналізи та високоякісні трансляційні праці, опубліковані в рецензованих англомовних виданнях. Пріоритет віддавали дослідженням із залученням репрезентативних педіатричних когорт високого кардіоваскулярного ризику, зокрема дітей з ожирінням, цукровим діабетом, системними аутоімунними патологіями та пацієнтів відділень інтенсивної терапії. Крім того, до огляду включено ключові фундаментальні роботи на клітинних моделях (наприклад, HUVECs), що розкривають ініціальні молекулярні механізми ушкодження ендотелію на етапі внутрішньоутробного розвитку. З масиву даних виключено тези конференцій без доступу до повного тексту, нереконструовані препринти, описи поодиноких клінічних випадків (case reports), а також публікації, сфокусовані лише на застарілих діагностичних протоколах без інноваційного або трансляційного компонента.

Етап систематизації та опрацювання даних реалізовано шляхом незалежного скринінгу назв і резюме (анотацій). Після цього здійснили критичне оцінювання повнотекстових версій відібраних статей щодо їхньої методологічної якості та релевантності меті огляду. На фінальному етапі валідовану інформацію узагальнено за допомогою методу нарративного синтезу та логічно згруповано у відповідні тематичні кластери, що характеризують еволюційні зміни в лабораторному, функціональному й інструментальному оцінюванні судинного статусу в педіатрії.

Результати

Еволюція лабораторних біомаркерів: від класики до молекулярної діагностики. Протягом тривалого часу лабораторне оцінювання функції ендотелію ґрунтувалося на визначенні сироваткових концентра-



цій розчинних молекул адгезії (sICAM-1, sVCAM-1), ендотеліну-1 та метаболітів оксиду азоту. Проте в педіатричній практиці ці класичні біомаркери часто мають недостатню специфічність, оскільки їх рівень може суттєво коливатися під впливом фізіологічного росту, пубертатних змін або транзиторних інфекційних процесів. Саме тому останнє десятиліття ознаменоване концептуальним зсувом у бік пошуку маркерів, що характеризують глибші, ініціальні етапи судинного пошкодження.

Переоцінка класичних маркерів і фокус на ендотеліальний глікокалікс. Хоча молекули на кшталт асиметричного диметиларгініну (ADMA) зберігають свою релевантність як індикатори зниження біодоступності оксиду азоту в дітей із серпоподібноклітинною анемією [20] чи сімейною гіперхолестеринемією [21], фокус сучасної науки невпинно зміщується на вивчення структури ендотеліального глікокаліксу. Цей складний вуглеводно-білковий шар, що вистилає люмінальну поверхню судин, зазнає руйнації задовго до появи клінічних або макроскопічних ознак ендотеліальної дисфункції. Результати сучасних досліджень довели, що циркулюючі продукти деградації глікокаліксу, зокрема синдекан-1 та гіалуронова кислота, є надчутливими предикторами мікросудинних розладів у критично хворих дітей, наприклад, при сепсисі чи

системному запаленні [3,22,23]. Ба більше, трансляційні дані вказують на те, що пошкодження глікокаліксу може лежати в основі генералізованої дисфункції ендотелію навіть на етапі внутрішньоутробного розвитку та при прееклампсії. Це формує несприятливий патофізіологічний фон для формування кардіоваскулярних ризиків у дитини в майбутньому [24].

Ендотеліальні мікровезикули: «рідка біопсія» судинної стінки. Важливим досягненням у розвитку неінвазивної діагностики стало впровадження концепції «рідкої біопсії» на основі аналізу ендотеліальних мікровезикул (EMVs). Ці позаклітинні структури, що вивільняються ендотеліоцитами у відповідь на активацію або клітинний апоптоз, визначено нині не просто як пасивні маркери пошкодження судинної стінки – вони є активними переносниками біологічно важливих молекул, відіграючи ключову роль у міжклітинній комунікації [25]. Оцінювання профілю ендотеліальних мікровезикул дає змогу клініцистам диференціювати запальну активацію ендотелію від наслідків оксидативного стресу. Водночас їх широке рутинне застосування в педіатрії нині обмежене об'єктивними преаналітичними труднощами, зокрема потребою у високоточній проточній цитометрії та необхідністю чіткої стандартизації протоколів центрифугування для малих об'ємів крові, взятої в дітей [6,26].

Епігенетичні сигнатури: циркулюючі мікроРНК. Важливим кроком до реалізації принципів персоналізованої кардіоваскулярної медицини стала ідентифікація некодувальних РНК, зокрема мікроРНК (miRNAs), як потужних епігенетичних регуляторів судинного тону та ангіогенезу. Унікальною діагностичною перевагою мікроРНК є їхня надзвичайна стабільність у системному кровотоці. Згідно з результатами фундаментального дослідження, що здійснили A. Khalyfa et al., специфічний вантаж мікроРНК всередині позаклітинних везикул може з високою точністю передбачати розвиток ендотеліальної дисфункції у дітей з обструктивним апное уві сні ще до появи будь-яких клінічних симптомів захворювання [25]. Крім того, в найновіших працях акцентовано на критичній ролі специфічних мікроРНК в індукції ендотеліально-мезенхімального переходу (EndMT) – складного патофізіологічного процесу, що відіграє визначальну роль при розвитку судинної дисфункції, асоційованої з дитячим ожирінням [11].

Мультиоміксні підходи: ліпідоміка, метаболоміка та клітинні взаємодії. Найбільш перспективним трендом останніх років є еволюційний відхід від аналізу поодиноких біомаркерів до комплексного мультиоміксного профілювання біологічних систем [9]. Застосування мас-спектрометрії та двовимірного диференційного гель-електрофорезу (2D-DIGE) відкрило можливість для виявлення ранніх метаболічних патернів судинних порушень. Так, дослідження клітин пупкових вен при затримці внутрішньоутробного розвитку дало змогу верифікувати маркери раннього судинного старіння вже на етапі народження дитини [27]. Крім того, інтегрована транскриптоміка та ліпідоміка забезпечують глибоке розуміння механізмів впливу зміненого ліпідного профілю на бар'єрну функцію ендотелію на генетичному рівні [10].

Важливими є новітні дані щодо ролі мітохондріальної дисфункції в ендотеліальних клітинах-передниках [28], а також про безпосередній вплив функціонально змінених еритроцитів на генерацію ендотеліальної дисфункції при порушеннях ліпідного обміну [29]. Ці відомості підтверджують доцільність оцінки дисфункції ендотелію в дітей не як ізольованого феномена, а як наслідку складної взаємодії між судинною стінкою, системним метаболізмом і форменими елементами крові.

Новітні функціональні й інструментальні методи. Перехід від молекулярного рівня до оцінювання судинної реактивності *in vivo* є критично важливим етапом у комплексному обстеженні педіатричних пацієнтів. Останнє десятиліття характеризується не лише вдосконаленням класичних інструментальних підходів, але й активною інтеграцією методів візуалізації мікроциркуляторного русла, які раніше вважали прерогативою експериментальної медицини. Фундаментальним зрушенням стала мінімізація суб'єктивного фактора оператора завдяки впровадженню автоматизованих алгоритмів і цифрового аналізу даних.

Еволюція ультразвукового оцінювання та впровадження штучного інтелекту. Ультразвукове оцінювання потокозалежної вазодилатації плечової артерії (FMD) історично вважали оптимальним методом неінвазивної діагностики ендотеліальної функції [30,31]. Незважаючи на широке клінічне застосування, традиційна методика мала суттєві обмеження через високу залежність результатів від кваліфікації лікаря-дослідника та складнощі утримання стабільного зображення судини у дітей молодшого віку [6].

Еволюція цього методу нерозривно пов'язана з впровадженням систем автоматизованого трекінгу судинної стінки (automated edge tracking) на базі алгоритмів штучного інтелекту та машинного навчання [12]. Ці інноваційні програмні комплекси дають змогу в режимі реального часу незалежно від найменших рухів пацієнта аналізувати тисячі кадрів і обраховувати діаметр артерії з субміліметровою точністю. Високу клінічну цінність оновленої методики FMD підтверджено при оцінці резистентності до імуноглобулінів форми хвороби Кавасаки [32] та при моніторингу судинного ремоделювання у дітей із хворобою Моямом [33].

Периферична артеріальна тонометрія (EndoPAT). Потреба у стандартизованих і незалежних від оператора методах зумовила стрімке посилення інтересу до периферичної артеріальної тонометрії, що відома під комерційною назвою EndoPAT. Метод ґрунтується на реєстрації пульсової хвилі на фалангах пальців кисті за допомогою спеціальних біосенсорів до та після створення п'ятихвилиної оклюзійної ішемії. Ключовий показник методу – індекс реактивної гіперемії (RHI), що характеризує здатність мікросудинного русла до ендотелій-залежної вазодилатації. Хоча початково технологію валідували для дорослих когорт з ішемічною хворобою серця [34], останніми роками її успішно адаптовано для педіатричної практики. Зокрема, результати дослідження, яке провели A. Bonusselli et al. [35], довели високу інформативність EndoPAT у виявленні ранньої ендотеліальної дисфункції у дітей з

мігренню з ауру, підтвердивши гіпотезу про системний характер судинних розладів при цій патології.

Відеокапіляроскопія високої роздільної здатності та оптична когерентна томографія. Значним проривом у діагностиці стала можливість прямої прижиттєвої візуалізації мікроциркуляторної архітектури. Відеокапіляроскопію нігтьового ложа (NVC), яку раніше застосовували переважно як допоміжний інструмент у ревматології, нині визначають як ефективний неінвазивний метод глобальної оцінки ендотеліального статусу. Сучасні цифрові капіляроскопи з високою роздільною здатністю та програмним забезпеченням для автоматичного обрахунку щільності капілярів дають змогу виявляти ініціальні мікросудинні аномалії, що тісно корелюють з системною ендотеліальною дисфункцією та кардіоваскулярними ризиками [13,36].

Поряд із цим, оптична когерентна томографія (ОСТ), що базується на інтерферометрії ближнього інфрачервоного діапазону, забезпечує безпрецедентну деталізацію судинної стінки. Аналіз зображень ОСТ дає змогу не лише оцінювати структурну цілісність ендотелію, але й моделювати показники напруження зсуву (shear stress), що є критично важливими для розуміння біомеханічних тригерів дисфункції [15,37].

Лазерна доплерівська флоуметрія та близько-інфрачервона спектроскопія. Оцінка тканинної перфузії та реактивності шкірного мікроциркуляторного русла відкриває унікальне «вікно» до системного стану ендотелію. Лазерна доплерівська флоуметрія (LDF) у комбінації з локальною тепловою гіперемією або іонтофорезом ацетилхоліну дає змогу диференційовано оцінювати ендотелій-залежні та ендотелій-незалежні механізми вазодилатації. Цей підхід був ефективним під час оцінювання діабетичної мікроангіопатії [38] та вивчення системних порушень при COVID-19 [8]. Крім того, його активно впроваджують у вітчизняну педіатричну практику для ранньої діагностики судинних девіацій [39].

Близько-інфрачервона спектроскопія (NIRS) доповнює цей спектр, забезпечуючи безперервний неінвазивний моніторинг регіонарної тканинної оксигенації (StO₂). Реєстрація швидкості реоксигенації тканин після судинної оклюзійної проби за допомогою NIRS є чутливим маркером ендотеліальної активації, що має особливе прогностичне значення в умовах педіатричної інтенсивної терапії, зокрема при сепсис-індукованих мікроциркуляторних розладах [14,40].

Клінічні фенотипи ендотеліальної дисфункції у педіатричних когортах. Трансляція інноваційних діагностичних технологій у клінічну площину дала підстави для аналізу ЕД не як універсального монотонного процесу, а як гетерогенного патофізіологічного континууму, що має специфічні фенотипові особливості залежно від основного захворювання. У педіатричній практиці накопичено значний масив даних, що доводять: судинне ушкодження є спільним чинником для широкого спектра нозологій – від метаболічних розладів до критичних станів.

Кардіометаболічний континуум: ожиріння, діабет та артеріальна гіпертензія. Глобальна епідемія дитячого ожиріння та метаболічного синдрому стала ключовим драйвером раннього судинного старіння. За даними сучасних досліджень, надлишок вісцеральної

жирової тканини ініціює системний прозапальний стан, який призводить до порушення біодоступності оксиду азоту та активації ендотелій-специфічної молекули-1 (ESM-1) [6,41]. Відомо, що традиційні метаболічні параметри у дітей з адипозністю тісно корелюють зі змінами плазмових ендотеліальних маркерів [42], а процеси ендотеліально-мезенхімального переходу (EndMT) набувають критичного значення у формуванні незворотного судинного ремоделювання [11]. Такий патогенетичний патерн, ускладнений гіперглікемією та оксидативним стресом, визначають у пацієнтів із цукровим діабетом 1 типу [43].

Разом із тим, у когортах підлітків з есенціальною артеріальною гіпертензією дисфункцію ендотелію визначають як двоспрямований процес: вона є одночасно і наслідком гемодинамічного перевантаження (shear stress), і первинним тригером підвищення судинного опору [44,45,46].

Системні аутоімунні й імуніопосередковані захворювання. Хронічне системне запалення формує особливий фенотип ендотеліальної дисфункції, що характеризується вираженим мікросудинним ремоделюванням. У дітей з ювенільним псоріатичним артритом та іншими тяжкими ревматичними захворюваннями порушення ендотеліальної реактивності фіксують задовго до появи кардіоваскулярних симптомів, що підтверджено даними метааналізів [47,48,49]. Раннє виявлення цих змін за допомогою новітніх неінвазивних методик є критично важливим для запобігання передчасному атеросклерозу [50].

Окремої уваги потребує хвороба Кавасаки – гострий системний васкуліт дитячого віку, при якому функціональне та структурне оцінювання ендотелію за допомогою інноваційних ультразвукових алгоритмів дає змогу не лише діагностувати пошкодження коронарних і периферичних артерій, але й прогнозувати розвиток резистентності до терапії внутрішньовенними імуніглобулінами [32,51].

Хронічна хвороба нирок і гемолітико-уремічний синдром. Уремичне середовище є одним із найагресивніших факторів ендотеліального пошкодження. У педіатричних пацієнтів із хронічною хворобою нирок накопичення токсинів, порушення фосфорно-кальцієвого обміну й активація ренін-ангіотензинової системи призводять до глибокої дисфункції судинної стінки, що потребує використання специфічних серцево-судинних біомаркерів для стратифікації ризиків [26,52]. Прикладом тривалого «імуніологічного сліду» на ендотелії є наслідки перенесеного STEC-асоційованого гемолітико-уремічного синдрому. Згідно з результатами дослідження M. Kreuzer et al., субклінічна ендотеліальна дисфункція зберігається у таких пацієнтів протягом багатьох років після гострого епізоду, зумовлюючи необхідність пожиттєвого кардіоваскулярного моніторингу [53].

Критичні стани: сепсис, респіраторні порушення та COVID-19. Проблема ендотеліального колапсу має вкрай важливе значення у відділеннях педіатричної інтенсивної терапії. Важливим етапом стала публікація консенсусу PODIUM [7], де вперше чітко регламентовано критерії ендотеліальної дисфункції у критично хворих дітей, котра визначена як ключовий фактор поліорганної недостатності.

СУЧАСНА ПАРАДИГМА ДІАГНОСТИКИ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ДІТЕЙ



Рис. 2. Сучасна мультимодальна модель діагностики ендотеліальної дисфункції у дітей.

Системна мікросудинна катастрофа, що супроводжується деградацією глікокаліксу та гіперкоагуляцією, є основою патогенезу гострого респіраторного дистрес-синдрому та тяжкого перебігу COVID-19, коли циркулюючі ендотеліальні сигнатури прямо корелюють із летальністю [54].

Під час септичного шоку ендотеліальна активація набуває характеру неконтрольованої генералізованої реакції. Згідно з висновками, яких дійшли L. Raia & L. Zafrani [55], а також R. Wang et al. [56], ключовою ланкою сепсис-індукованої дисфункції є катастрофічне порушення ендотеліального бар'єра з масивним витоком рідини в інтерстицій, що лежить в основі рефрактерної гіпотензії та поліорганної недостатності у пацієнтів, які перебувають на лікуванні у відділеннях педіатричної реанімації. Разом із тим, порушення функції ендотелію відіграє важливу роль не лише при інфекційних катастрофах, але й при хронічних респіраторних патологіях, як-от при бронхіальній астмі, коли параметри мікроциркуляції суттєво коливаються залежно від фази загострення чи ремісії [57].

Критичне оцінювання новітніх методів діагностики ендотеліальної дисфункції. Незважаючи на безперечний технологічний прорив у розумінні судинної біології, трансляція інноваційних діагностичних методів із дослідницьких лабораторій у клінічну педіатричну практику пов'язана з низкою об'єктивних перешкод.

Фундаментальною проблемою залишається гострий дефіцит стандартизованих вікових референсних значень для більшості новітніх інструментальних параметрів і біомаркерів. Оскільки дитячий організм

перебуває у стані безперервного росту, пубертатних змін і гемодинамічної перебудови, відсутність чітких популяційних нормативів для таких показників, як щільність капілярів при відеокапіляроскопії або рівень циркулюючих ендотеліальних мікровезикул, суттєво ускладнює диференціацію між фізіологічною адаптацією та ініціальними стадіями патології.

З іншого боку, впровадження високоточних мультиміксних технологій, зокрема просторової транскриптоміки або ліпідоміки, потребує значних ресурсів. Ці методи потребують застосування дорогого обладнання, складних преаналітичних процедур і залучення спеціалістів із біоінформатики для опрацювання великих масивів даних (Big Data). Наведені фактори обмежують застосування цих новітніх методів для масового скринінгу на рівні первинної ланки медичної допомоги.

Інструментальні методики також мають недоліки. Хоча алгоритми штучного інтелекту нівелюють суб'єктивізм оператора під час ультразвукового оцінювання потокозалежної вазодилатації (FMD), успішність таких досліджень, як і використання оптичної когерентної томографії, потребує абсолютного комплаєнсу та тривалої нерухомості від пацієнта, а це є вкрай складним завданням при обстеженні дітей молодшого віку або пацієнтів із нейрокогнітивними особливостями.

Отже, сучасна концепція діагностики ЕД ґрунтується не на використанні окремого біомаркера чи інструментального тесту, а на інтеграції молекулярних, функціональних, візуалізаційних і цифрових технологій у межах єдиної мультимодальної моделі оцінювання (рис. 2).

Обмеження дослідження

Під час інтерпретації результатів і висновків цього огляду необхідно брати до уваги кілька методологічних обмежень. По-перше, незважаючи на застосування структурованих алгоритмів пошуку в провідних наукометричних базах даних, ця робота має дизайн наративного узагальнення, що об'єктивно не виключає ризику певного селективного упередження при відборі літературних джерел. Фокус переважно на англійських публікаціях з високим імпакт-фактором міг призвести до недооцінки регіональних досліджень, які також можуть містити цінні клінічні спостереження.

По-друге, включені до огляду оригінальні дослідження характеризуються вираженою методологічною гетерогенністю. Варіабельність розмірів вибірок, відмінності в нозологічних профілях пацієнтів і використання різних апаратних комплексів і протоколів стимуляції ендотелію унеможливили повноцінний кількісний метааналіз для порівняння діагностичної точності різних методик.

По-третє, частину наведених патофізіологічних концепцій, як-от оцінка напруження зсуву (shear stress) або використання специфічних ендотеліальних сигнатур, первинно було розроблено та валідовано на дорослих когортах або експериментальних *in vitro* моделях. Екстраполяція цих даних на комплексну фізіологію педіатричної популяції, хоча й спирається на міцне трансляційне підґрунтя, все ще потребує остаточної верифікації у масштабних багатоцентрових лонгітудинальних дослідженнях за участю дітей різних вікових груп.

Висновки

1. Огляд накопиченої за останнє десятиліття фахової літератури свідчить про безпрецедентну зміну парадигми в діагностиці ендотеліальної дисфункції у дітей. Сучасна наука остаточно відійшла від концепції ендотелію як простого бар'єра, визначивши його як складну молекулярну екосистему. Відбувся системний перехід від оцінювання неспецифічних плазмових маркерів до багатовимірної діагностики, що успішно інтегрує мультимодальне профілювання, аналіз епігенетичних мікроевентуальних сигнатур і прижиттєве дослідження стану судинного глікокаліксу.

2. Інструментальна діагностична база також зазнала фундаментальної трансформації. Впровадження автоматизованих алгоритмів штучного інтелекту в ультразвукову діагностику, адаптація оптичної когерентної томографії та стрімкий розвиток систем прямої мікроциркуляторної візуалізації сприяли мінімізації суб'єктивності оператора, забезпечивши високу точність і відтворюваність результатів у педіатричних когортах. Сучасні методи біоінформатичного аналізу та машинного навчання дають змогу виявляти складні аберації регуляторних мереж судинних порушень на ранніх субклінічних етапах, задовго до маніфестації органічної патології судин.

Перспективи подальших досліджень. Незважаючи на значні технологічні досягнення, успішна імплементація інноваційних методів у рутинну педіатричну практику потребує вирішення низки складних кліні-

ко-методологічних викликів. Майбутні наукові пошуки мають бути зосереджені насамперед на розробці та верифікації стандартизованих вікових референсних значень для нових молекулярних біомаркерів, зважаючи на динамічні особливості онтогенетичного розвитку дитячого організму. Не менш важливим вектором є уніфікація протоколів проведення інструментальних функціональних проб і валідація портативних пристроїв безперервного моніторингу (wearables) для оцінювання судинного статусу в амбулаторних умовах. Лише такий інтегрований, міждисциплінарний підхід дасть змогу успішно транслявати фундаментальні відкриття у галузі судинної біології в практичні та високоефективні інструменти персоналізованої превентивної медицини в педіатрії.

Декларація щодо використання ШІ

Під час підготовки цього рукопису автори використовували інструменти штучного інтелекту для покращення якості подання матеріалу. Велику мовну модель Gemini (Google) було застосовано для стилістичного редагування, перекладу та структурування окремих фрагментів тексту. Систему ChatGPT (OpenAI) було використано для створення візуальних матеріалів (рисунків) виключно на основі оригінальних авторських ескізів і детальних текстових запитів (промптів), які розробили дослідники. Після застосування цих інструментів автори ретельно перевірили, відредагували та затвердили весь згенерований контент. Авторі несуть повну відповідальність за кінцевий зміст, наукову точність, достовірність даних та оригінальність цієї публікації.

Фінансування

Дослідження виконано без фінансової підтримки.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 04.06.2026

Після доопрацювання / Revised: 06.08.2026

Схвалено до друку / Accepted: 18.08.2026

Відомості про авторів:

Чорномидз І. Б., канд. мед. наук, доцент каф. дитячих хвороб з дитячою хірургією, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.
ORCID ID: 0000-0002-9797-7891

Чорномидз А. В., канд. мед. наук, доцент каф. фармакології з клінічною фармакологією, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.
ORCID ID: 0000-0001-5479-8298

Information about the authors:

Chornomydz I. B., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pediatrics with Pediatric Surgery, Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine.

Chornomydz A. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pharmacology with Clinical Pharmacology, Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine.



Андрій Чорномидз (Andrii Chornomydz)
chornomydz@tdmu.edu.ua

References

- Gimbrone MA Jr, García-Cardeña G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. *Circ Res.* 2016;118(4):620-36. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306301

2. 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)
3. Oleshchuk OM, Chornomydz AV. [Endothelial dysfunction: problematic issues of definition and classification]. *Achievements of Clinical and Experimental Medicine*. 2025;(3):170-9. Ukrainian. doi: [10.11603/1811-2471.2025.v3.15567](https://doi.org/10.11603/1811-2471.2025.v3.15567)
4. Jeon BH. Endothelial Dysfunction: From Pathophysiology to Novel Therapeutic Approaches. *Biomedicines*. 2021;9(11):1571. doi: [10.3390/biomedicines9111571](https://doi.org/10.3390/biomedicines9111571)
5. Segers V, Bringmans T, De Keulenaer GW. Endothelial dysfunction at the cellular level in three dimensions: severity, acuteness, and distribution. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2023;325(2):H398-H413. doi: [10.1152/ajpheart.00256.2023](https://doi.org/10.1152/ajpheart.00256.2023)
6. Bruyndonckx L, Hoymans VY, Lemmens K, Ramet J, Vrints CJ. Childhood obesity-related endothelial dysfunction: an update on pathophysiological mechanisms and diagnostic advancements. *Pediatr Res*. 2016;79(6):831-7. doi: [10.1038/pr.2016.22](https://doi.org/10.1038/pr.2016.22)
7. Pierce RW, Giuliano JS, Whitney JE, Ouellette Y; Pediatric Organ Dysfunction Information Update Mandate (PODIUM) Collaborative. Endothelial Dysfunction Criteria in Critically Ill Children: The PODIUM Consensus Conference. *Pediatrics*. 2022;149(1 Suppl 1):S97-S102. doi: [10.1542/peds.2021-052888O](https://doi.org/10.1542/peds.2021-052888O)
8. Sabioni L, De Lorenzo A, Lamas C, Muccillo F, Castro-Faria-Neto HC, Estado V, et al. Systemic microvascular endothelial dysfunction and disease severity in COVID-19 patients: Evaluation by laser Doppler perfusion monitoring and cytokine/chemokine analysis. *Microvasc Res*. 2021;134:104119. doi: [10.1016/j.mvr.2020.104119](https://doi.org/10.1016/j.mvr.2020.104119)
9. Al-Husinat L, Araydah M, Al Sharie S, Azzam S, Battaglini D, Alrababah A, et al. Advancing omics technologies in acute respiratory distress syndrome: paving the way for personalized medicine. *Intensive Care Med Exp*. 2025;13(1):61. doi: [10.1186/s40635-025-00766-4](https://doi.org/10.1186/s40635-025-00766-4)
10. Gao M, Zha Y, Sheng N, Cao Y, Yao W, Bao B, et al. Integrated transcriptomics and lipidomics reveals protective effect in vascular endothelial barrier of a polysaccharide from *Typhae Pollen*. *Int J Biol Macromol*. 2024;282(Pt 2):136817. doi: [10.1016/j.ijbiomac.2024.136817](https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2024.136817)
11. Song J. Non-Coding RNAs in Obesity-Driven Vascular Dysfunction: Mechanisms, EndMT, and Translational Opportunities. *Chonnam Med J*. 2026;62(1):1-10. doi: [10.4068/cmj.2026.62.1.1](https://doi.org/10.4068/cmj.2026.62.1.1)
12. Vento V, Kuntz S, Gatta E, Lejay A, Chakfe N. Artificial intelligence in arterial healing, remodeling, and prediction: its implications in vascular surgery. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2025;66(6):482-8. doi: [10.23736/S0021-9509.25.13397-1](https://doi.org/10.23736/S0021-9509.25.13397-1)
13. Sikorska D, Kamińska D, Catar R, Wu D, Zhao H, Wang P, et al. Nailfold Videocapillaroscopy for Non-Invasive Assessment of Microcirculation and Prognostic Correlation with Endothelial Dysfunction, Cardiovascular Risk Factors, and Non-HLA Antibodies in Heart Transplant Recipients: A Pilot Study. *J Clin Med*. 2023;12(6):2302. doi: [10.3390/jcm12062302](https://doi.org/10.3390/jcm12062302)
14. Ince C, Boerma EC, Cecconi M, De Backer D, Shapiro NI, Duran-teau J, et al. Second consensus on the assessment of sublingual microcirculation in critically ill patients: results from a task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. 2018;44(3):281-99. doi: [10.1007/s00134-018-5070-7](https://doi.org/10.1007/s00134-018-5070-7)
15. Runsewe OI, Srivastava SK, Sharma S, Chaudhury P, Tang W. Optical coherence tomography angiography in cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 2024;87:60-72. doi: [10.1016/j.pcad.2024.10.011](https://doi.org/10.1016/j.pcad.2024.10.011)
16. Iovino L, Krenning G, Hadland B. Editorial: Unconventional roles of endothelial cells. *Front Cell Dev Biol*. 2024;12:1439419. doi: [10.3389/fcell.2024.1439419](https://doi.org/10.3389/fcell.2024.1439419)
17. 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)
18. Joo HK, Jeon BH. Endothelial Dysfunction: From Pathophysiology to Novel Therapeutic Approaches 2.0. *Biomedicines*. 2025;13(11):2639. doi: [10.3390/biomedicines13112639](https://doi.org/10.3390/biomedicines13112639)
19. Wang Z, Yang Y, Wang Q, Wang L, Zhao Y, Qian X, et al. Pathological mechanisms and clinical research progress of endothelial dysfunction. *Front Cardiovasc Med*. 2026;13:1749548. doi: [10.3389/fcvm.2026.1749548](https://doi.org/10.3389/fcvm.2026.1749548)
20. Martins SR, Toledo S, da Silva AJ, Mendes FS, de Oliveira MM, Ferreira L, et al. Endothelial dysfunction biomarkers in sickle cell disease: is there a role for ADMA and PAI-1? *Ann Hematol*. 2022;101(2):273-80. doi: [10.1007/s00277-021-04695-6](https://doi.org/10.1007/s00277-021-04695-6)
21. Bruzzi P, Predieri B, Madeo S, Lami F, Iughetti L. Longitudinal evaluation of endothelial markers in children and adolescents with familial hypercholesterolemia. *Acta Biomed*. 2021;92(5):e2021343. doi: [10.23750/abm.v92i5.11074](https://doi.org/10.23750/abm.v92i5.11074)
22. Kim YH, Nijst P, Kiefer K, Tang WH. Endothelial Glycocalyx as Biomarker for Cardiovascular Diseases: Mechanistic and Clinical Implications. *Curr Heart Fail Rep*. 2017;14(2):117-26. doi: [10.1007/s11897-017-0320-5](https://doi.org/10.1007/s11897-017-0320-5)
23. Daniyarova KR, Sarkulova ZN, Tamadon A, Tokshilykova AB, Sarkulov MN, Kalieva BM, et al. Glycocalyx and Endothelial Biomarkers as Prognostic Indicators in Sepsis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Microbiologyopen*. 2025;14(6):e70155. doi: [10.1002/mbo3.70155](https://doi.org/10.1002/mbo3.70155)
24. Scioscia M, Blois SM, Dekker G, Caringella G, Noventa M, Robillard PY. Endothelial glycocalyx damage underlies the generalized endothelial dysfunction in preeclampsia. *J Reprod Immunol*. 2026;175:104883. doi: [10.1016/j.jri.2026.104883](https://doi.org/10.1016/j.jri.2026.104883)
25. Khalyfa A, Kheirandish-Gozal L, Khalyfa AA, Philby MF, Alonso-Álvarez ML, Mohammadi M, et al. Circulating Plasma Extracellular Microvesicle MicroRNA Cargo and Endothelial Dysfunction in Children with Obstructive Sleep Apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194(9):1116-26. doi: [10.1164/rccm.201602-0323OC](https://doi.org/10.1164/rccm.201602-0323OC)
26. Abreu M, de Castro P, Moreira F, de Oliveira Ferreira H, Simões E Silva AC. Potential Role of Novel Cardiovascular Biomarkers in Pediatric Patients with Chronic Kidney Disease. *Mini Rev Med Chem*. 2024;24(5):491-506. doi: [10.2174/1389557523666230523114331](https://doi.org/10.2174/1389557523666230523114331)
27. Caniuguir A, Krause BJ, Hernandez C, Uauy R, Casanella P. Markers of early endothelial dysfunction in intrauterine growth restriction-derived human umbilical vein endothelial cells revealed by 2D-DIGE and mass spectrometry analyses. *Placenta*. 2016;41:14-26. doi: [10.1016/j.placenta.2016.02.016](https://doi.org/10.1016/j.placenta.2016.02.016)
28. Kulovic-Sissawo A, Tocantins C, Diniz MS, Weiss E, Steiner A, Tokic S, et al. Mitochondrial Dysfunction in Endothelial Progenitor Cells: Unraveling Insights from Vascular Endothelial Cells. *Biology (Basel)*. 2024;13(2):70. doi: [10.3390/biology13020070](https://doi.org/10.3390/biology13020070)
29. Mahdi A, Wodaje T, Kövamees O, Tengbom J, Zhao A, Jiao T, H et al. The red blood cell as a mediator of endothelial dysfunction in patients with familial hypercholesterolemia and dyslipidemia. *J Intern Med*. 2023;293(2):228-45. doi: [10.1111/joim.13580](https://doi.org/10.1111/joim.13580)
30. Thijssen D, Bruno RM, van Mil A, Holder SM, Fata F, Greyling A, et al. Expert consensus and evidence-based recommendations for the assessment of flow-mediated dilation in humans. *Eur Heart J*. 2019;40(30):2534-47. doi: [10.1093/eurheartj/ehz350](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz350)
31. Alexander Y, Osto E, Schmidt-Trucksäss A, Shechter M, Trifunovic D, Duncker DJ, et al. Endothelial function in cardiovascular medicine: a consensus paper of the European Society of Cardiology Working Groups on Atherosclerosis and Vascular Biology, Aorta and Peripheral Vascular Diseases, Coronary Pathophysiology and Microcirculation, and Thrombosis. *Cardiovasc Res*. 2021;117(1):29-42. doi: [10.1093/cvr/cvaa085](https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa085)
32. Wen Y, Yang Y, Wen Y, Xi J, Chen T, Lu Y, et al. Ultrasound evaluation of endothelial dysfunction in immunoglobulin-resistant children with acute Kawasaki disease. *Clin Rheumatol*. 2022;41(12):3797-805. doi: [10.1007/s10067-022-06341-6](https://doi.org/10.1007/s10067-022-06341-6)
33. Kim EH, Lee HC, Chung J, Ji SH, Jang YE, Lee JH, et al. Flow-Mediated Dilatation of the Brachial Artery for Assessing Endothelial Dysfunction in Children with Moyamoya Disease. *Pediatr Neurosurg*. 2020;55(3):149-54. doi: [10.1159/000509406](https://doi.org/10.1159/000509406)
34. Jerabek S, Zemanek D, Pudil J, Bayerova K, Kral A, Kopriva K, et al. Endothelial dysfunction assessed by digital tonometry and discrepancy between fraction flow reserve and instantaneous wave free ratio. *Acta Cardiol*. 2020;75(4):323-8. doi: [10.1080/00015385.2019.1586089](https://doi.org/10.1080/00015385.2019.1586089)
35. Bonuccelli A, Sciarrotta C, Esposito MG, Bianchi V, Miccoli M, Striano P, et al. Peripheral Arterial Tonometry (EndoPAT)-measured Endothelial Dysfunction in Migraine with Aura children. *Acta Biomed*. 2022;92(S4):e2021345. doi: [10.23750/abm.v92iS4.12674](https://doi.org/10.23750/abm.v92iS4.12674)
36. Apti Sengun O, Ergun T, Güctekin T, Alibaz Oner F. Endothelial dysfunction, thrombophilia, and nailfold capillaroscopic features in livedoid vasculopathy. *Microvasc Res*. 2023;150:104591. doi: [10.1016/j.mvr.2023.104591](https://doi.org/10.1016/j.mvr.2023.104591)
37. Poon E, Wu X, Dijkstra J, O'Leary N, Torii R, Reiber J, et al. Angiography and optical coherence tomography derived shear stress: are they equivalent in my opinion? *Int J Cardiovasc Imaging*. 2023;39(10):1953-61. doi: [10.1007/s10554-023-02949-0](https://doi.org/10.1007/s10554-023-02949-0)
38. Fuchs D, Dupon PP, Schaap LA, Draijer R. The association between diabetes and dermal microvascular dysfunction non-invasively assessed by laser Doppler with local thermal hyperemia: a systematic review with meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol*. 2017;16(1):11. doi: [10.1186/s12933-016-0487-1](https://doi.org/10.1186/s12933-016-0487-1)
39. Chornomydz IB, Boiarchuk OR, Chornomydz AV. Perspektyvy vyko-rystannia lazernoi dopplerivskoi floumetrii v pediatrichnii praktytsi [Prospects of using laser Doppler flowmetry in pediatric practice]. *Science Review*. 2018;(2):61-5. Ukrainian.
40. Jones S, Chiesa ST, Chaturvedi N, Hughes AD. Recent developments in near-infrared spectroscopy (NIRS) for the assessment of local skeletal muscle microvascular function and capacity to utilise oxygen. *Artery Res*. 2016;16:25-33. doi: [10.1016/j.artres.2016.09.001](https://doi.org/10.1016/j.artres.2016.09.001)
41. Halici I, Palabiyik SS, Guducu-Tufekci F, Ozbek-Bilgin A, Cayir A. Endothelial dysfunction biomarker, endothelial cell-specific molecule-1, and pediatric metabolic syndrome. *Pediatr Int*. 2016;58(11):1124-9. doi: [10.1111/ped.12989](https://doi.org/10.1111/ped.12989)

42. Lo MH, Lin IC, Lu PC, Huang CF, Chien SJ, Hsieh KS, et al. Evaluation of endothelial dysfunction, endothelial plasma markers, and traditional metabolic parameters in children with adiposity. *J Formos Med Assoc.* 2019;118(1 Pt 1):83-91. doi: [10.1016/j.jfma.2018.01.007](https://doi.org/10.1016/j.jfma.2018.01.007)
43. Nascimento A, Sequeira JJ, Vasconcelos DF, Gandolfi L, Pratesi R, Nóbrega Y. Endothelial dysfunction in children with type 1 diabetes mellitus. *Arch Endocrinol Metab.* 2017;61(5):476-83. doi: [10.1590/2359-3997000000271](https://doi.org/10.1590/2359-3997000000271)
44. Doğan K, Başar EZ, Aytaç MB, Şahin N, Bayrak YE, Bek K, et al. Evaluation of endothelial dysfunction in hypertensive children and adolescents. *Pediatr Nephrol.* 2024;39(4):1193-9. doi: [10.1007/s00467-023-06205-4](https://doi.org/10.1007/s00467-023-06205-4)
45. Micieta V, Cehakova M, Tonhajzerova I. Endothelial Dysfunction in Adolescent Hypertension: Diagnostic Challenges and Early Cardiovascular Risk. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2025;12(9):326. doi: [10.3390/jcdd12090326](https://doi.org/10.3390/jcdd12090326)
46. Horlenko OM, Rusyn VI, Studenyak VM, Sochka NV, Horlenko FV, Kopolovets II, et al. Integrative morphometric characteristic of endothelial dysfunction in the cases of children with essential arterial hypertension. *Wiad Lek.* 2021;74(4):948-53.
47. Turoňová L, Kubejová K, Vorčáková K, Ďurdík P, Péčová T, Martinásková K. Endothelial dysfunction in children with juvenile psoriatic arthritis. *Acta Medica (Hradec Kralove).* 2018;61(3):79-85. doi: [10.14712/18059694.2018.122](https://doi.org/10.14712/18059694.2018.122)
48. Theodorakopoulou MP, Sgouropoulou V, Iatridi F, Karagiannidis AG, Karpets A, Sampani E, et al. Vascular endothelial dysfunction in pediatric rheumatic diseases: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2025;21(6):775-85. doi: [10.1080/1744666X.2025.2510490](https://doi.org/10.1080/1744666X.2025.2510490)
49. Husaini A, Fathima A, Halawa D, Aakel N, Erre GL, Giordo R, et al. Exploring endothelial dysfunction in major rheumatic diseases: current trends and future directions. *J Mol Med (Berl).* 2025;103(6):635-49. doi: [10.1007/s00109-025-02539-8](https://doi.org/10.1007/s00109-025-02539-8)
50. Borenstein-Levin L, Brik R, Pillar G, Butbul Aviel Y. [Early detection of endothelial dysfunction in children with autoimmune diseases by a novel noninvasive technique]. *Harefuah.* 2017;156(7):411-4. Hebrew.
51. Lo MH, Lin YJ, Kuo HC, Wu YH, Li TY, Kuo HC, et al. Assessment of vascular and endothelial function in Kawasaki disease. *Biomed J.* 2023;46(2):100525. doi: [10.1016/j.bj.2022.03.010](https://doi.org/10.1016/j.bj.2022.03.010)
52. García-Bello JA, Gómez-Díaz RA, Contreras-Rodríguez A, Sánchez-Barbosa L, Mondragón-González R, Gallardo-Montoya JM, et al. Endothelial dysfunction in children with chronic kidney disease. *Nefrologia (Engl Ed).* 2021;41(4):436-45. doi: [10.1016/j.nefro.2020.10.002](https://doi.org/10.1016/j.nefro.2020.10.002)
53. Kreuzer M, Sollmann L, Ruben S, Leifheit-Nestler M, Fischer DC, Pape L, et al. Endothelial dysfunction during long-term follow-up in children with STEC hemolytic-uremic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2017;32(6):1005-11. doi: [10.1007/s00467-016-3574-3](https://doi.org/10.1007/s00467-016-3574-3)
54. Costa Monteiro AC, Pickering H, Sarma A, Taylor CS, Jenkins MM, Hsu FM, et al. Circulating endothelial signatures correlate with worse outcomes in COVID-19, respiratory failure and ARDS. *Crit Care.* 2025;29(1):432. doi: [10.1186/s13054-025-05596-0](https://doi.org/10.1186/s13054-025-05596-0)
55. Raia L, Zafrani L. Endothelial Activation and Microcirculatory Disorders in Sepsis. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:907992. doi: [10.3389/fmed.2022.907992](https://doi.org/10.3389/fmed.2022.907992)
56. Wang R, Han Q, Fan J, Xu Z, Liu W, Liu D, et al. Sepsis-Induced Endothelial Barrier Dysfunction: Mechanisms, Pathology, and Therapeutic Advances. *Research (Wash D C).* 2025;8:0997. doi: [10.34133/research.0997](https://doi.org/10.34133/research.0997)
57. Butov D, Makieieva N, Vasylenko Y, Biriukova M, Serhiienko K, Morozov O. Interrelationship of endothelial function parameters in children with bronchial asthma in exacerbation and remission. *Adv Respir Med.* 2019;87(1):7-13. doi: [10.5603/ARM.a2019.0002](https://doi.org/10.5603/ARM.a2019.0002)

Rare yet perplexing: the diagnostic pitfalls of spindle cell carcinoma in the larynx

Indhumathi Rajendiran^{ib}^{B,C,D}, Gowtham Palaniyappan^{ib}^{C,D,E}, Rajni Prasad^{ib}^{B,D,E},
Priyadharshini Bargunam^{ib}^{A,C,F}

Vardhman Mahavir Medical College and Safdarjung Hospital, New Delhi, India

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:

spindle cell carcinoma, laryngeal neoplasms, squamous cell carcinoma, immunohistochemistry, biphasic neoplasms.

Pathologia.

2026;23(2):146-152

Aim. To present a rare case of laryngeal spindle cell squamous cell carcinoma (SpSCC) and highlight the significant diagnostic challenges it poses. The report emphasizes the necessity of comprehensive histopathological evaluation and immunohistochemical (IHC) profiling to accurately differentiate this aggressive, biphasic malignancy from benign lesions and true mesenchymal sarcomas.

Materials and methods. The clinical presentation, diagnostic pathway, and therapeutic outcomes of a 75-year-old male with progressive upper airway obstruction were reviewed. The methodology focused on a comparative assessment between an initial, limited tissue biopsy and the definitive surgical resection specimen. A targeted IHC panel was utilized to analyze the tumor's dual cell populations.

Results. The patient initially presented with obstructive clinical features, including progressive hoarseness, snoring, and dysphagia, which led to the early detection of the laryngeal mass. The initial biopsy yielded a misleading diagnosis of leiomyosarcoma.

However, definitive histopathological analysis of the resected mass revealed a characteristic biphasic tumor architecture composed of both a malignant squamous cell component and an atypical spindle cell component. To resolve the diagnostic ambiguity, an IHC panel was performed: cytokeratin and p63 – strongly confirmed the epithelial origin of the tumor; vimentin – demonstrated intense positivity in the spindle cells, reflecting an epithelial-mesenchymal transition. The tumor exhibited aggressive biological behavior, with a documented local recurrence following a primary course of radiotherapy. Ultimately, surgical intervention provided superior local control and a more favorable long-term prognosis.

Conclusions. Laryngeal SpSCC is a rare, highly aggressive tumor that frequently mimics sarcomas on small biopsies. Comprehensive sampling and a robust IHC panel are mandatory for a precise diagnosis. Because radiotherapy carries a high risk of recurrence, aggressive surgical resection remains the gold standard treatment modality.

Ключові слова:

веретеноподібно-клітинна карцинома, новоутворення гортані, плоскоклітинна карцинома, імуногістохімія, двофазні новоутворення.

Патологія. 2026.

Т. 23, № 2(67).
С. 146-152

Рідкісна, але складна для діагностики патологія: діагностичні труднощі при веретеноподібноклітинній карциномі гортані

Індхуматі Раджендіран, Говтам Паланіяппан, Раджні Прасад, Пріядгаршині Баргунам

Мета роботи – описати рідкісний випадок веретеноклітинної плоскоклітинної карциноми гортані та висвітлити значні діагностичні труднощі, які вона викликає; наголосити на необхідності комплексного гістопатологічного дослідження та імуногістохімічного (ІГХ) профілювання для точної диференціації цієї агресивної двофазної злоякісної пухлини від доброякісних уражень і справжніх мезенхімальних сарком.

Матеріали і методи. Проаналізовано клінічні прояви, діагностичний алгоритм і результати лікування 75-річного чоловіка з обструкцією верхніх дихальних шляхів, що прогресувала. Методологія передбачала порівняльне оцінювання результатів первинної біопсії з обмеженим об'ємом тканини та остаточного операційного матеріалу після резекції. Для дослідження двох клітинних компонентів пухлини застосовано цільову панель ІГХ-маркерів.

Результати. У пацієнта спочатку визначено обструктивні клінічні прояви (прогресування захрипlosti, хрипіння та дисфагія), що сприяло ранньому виявленню пухлинного утворення гортані. За результатами первинної біопсії помилково діагностовано лейоміосаркому. Однак остаточне гістопатологічне дослідження резектованого утворення дало змогу виявити характерну двофазну структуру пухлини, представлену злоякісним плоскоклітинним компонентом та атипичним веретеноклітинним компонентом. Для уточнення діагнозу виконано ІГХ-дослідження: цитокератини та p63 – маркери, що підтверджували епітеліальне походження пухлини; віментин – інтенсивно позитивний у веретеноподібних клітинах, що свідчило про епітеліально-мезенхімальний перехід. Пухлина характеризувалася агресивним біологічним перебігом із розвитком місцевого рецидиву після первинного курсу променевої терапії. Хірургічне втручання забезпечило кращий місцевий контроль захворювання та сприятливіший віддалений прогноз.

Висновки. Веретеноклітинна плоскоклітинна карцинома гортані – рідкісна високозлоякісна пухлина, яку під час дослідження малих біоптатів часто хибно визначають як саркому. Для точної діагностики необхідні ретельний збір матеріалу та розширена панель ІГХ-маркерів. Зважаючи на високий ризик рецидиву після променевої терапії, радикальна хірургічна резекція залишається стандартним методом лікування.

Classical squamous cell carcinoma (SCC) is the most frequently encountered malignant tumor in the larynx [1]. However, spindle cell squamous cell carcinoma (SpSCC) is an uncommon and aggressive subtype, accounting for approximately 0.6–1.5 % of all laryngeal malignancies [2]. This rare variant exhibits a biphasic morphology, consisting of a squamous cell component – ranging from dysplasia and carcinoma in situ to invasive carcinoma – alongside a malignant mesenchymal spindle cell component [3]. Heterologous mesenchymal differentiation, such as osteoid, cartilage, or skeletal muscle development, is an infrequent finding in SpSCC. Diagnosing SpSCC can be challenging due to its deceptively benign spindle cell morphology, which may mimic reactive processes or be mistaken for sarcomas when heterologous differentiation is present [2].

As there is no single global registry, clinical understanding relies on limited multi-decade databases and retrospective cohorts. The largest single-institution clinicopathologic series, compiled by L. D. Thompson et al. (2002) via the Armed Forces Institute of Pathology (AFIP), identified just 187 verified laryngeal cases over nearly thirty years [4]. Larger multi-institutional data extractions from national registries like the National Cancer Database (NCDB) confirm this scarcity, frequently capturing pooled multi-decade cohorts of fewer than 400 laryngeal cases [5]. Due to historical diagnostic fragmentation and the recent standardization of modern immunohistochemical profiling to differentiate SpSCC from pure mesenchymal sarcomas, the true aggregate total in medical literature remains limited to a definitive handful of several hundred to just over one thousand globally documented cases.

Spindle cell squamous cell carcinoma can arise in various regions of the head and neck, with the larynx being the most commonly reported site, followed by the oral cavity. Within the larynx, SpSCC predominantly affects the glottis, originating most frequently from the anterior commissure and true vocal cords [6]. The tumor often presents as a polypoid ulceroproliferative mass arising from these regions. Although SpSCC is biologically aggressive, early detection is often achievable due to obstructive symptoms such as hoarseness, snoring, and persistent coughing [2]. The tumor's immunohistochemical and morphological resemblance to mesenchymal malignancies and certain benign spindle cell lesions can complicate diagnosis, leading to potential misinterpretation [7].

Given its rarity and the challenges it poses in diagnosis, we present a case of spindle cell carcinoma of the larynx in a 75-year-old patient.

Aim

To present a rare case of laryngeal SpSCC and highlight the significant diagnostic challenges it poses. The report emphasizes the necessity of comprehensive histopathological evaluation and immunohistochemical profiling to accurately differentiate this aggressive, biphasic malignancy from benign lesions and true mesenchymal sarcomas.

Materials and methods

Clinical case. A 75-year-old male presented with a progressive change in voice lasting one and a half years, accompanied by difficulty swallowing and breathing over the past 8 months. Additionally, the patient reported significant weight loss in the last 2 months. He had a history of hypothyroidism, managed with medication for the past year, and was a chronic smoker with a 25-pack-year history. No other notable co-morbid conditions were identified.

Results

On clinical examination, the patient exhibited respiratory difficulty but remained stable, alert, and oriented. Vital signs were within normal limits, and systemic examination revealed no abnormalities.

The patient sought emergency care for severe acute respiratory distress. An emergency tracheostomy was performed under local anesthesia to alleviate the airway obstruction. During the procedure, a biopsy sample was obtained from the laryngeal growth and submitted for histopathological analysis.

Contrast-enhanced computed tomography of the neck revealed a well-defined, heterogeneously enhancing mass in the supraglottic and glottic regions. The lesion involved the bilateral false vocal cords, true vocal cords, and paraglottic spaces, resulting in complete obliteration of the laryngeal lumen from the C4 to C6 vertebral levels (Fig. 1A). A whole-body FDG PET scan corroborated these findings (Fig. 1B, C), with no evidence of significant cervical or supraclavicular lymphadenopathy and no signs of distant metastasis.

Histopathological examination of the biopsy specimen demonstrated a cellular infiltrative tumor composed of highly pleomorphic spindle cells. These cells featured elongated, spindle-shaped nuclei with prominent nucleoli. The mitotic activity was high, with 15 mitoses per 10 high-power fields, accompanied by abnormal mitoses and areas of necrosis.

Immunohistochemical analysis showed that the tumor cells were positive for desmin and smooth muscle actin (SMA), while being negative for Pancytokeratin. Based on these findings, a diagnosis of leiomyosarcoma of the larynx was rendered.

Following the biopsy diagnosis, a total laryngectomy was performed under general anesthesia, and the specimen was submitted for histopathological evaluation. On gross examination, the posteriorly cut-open laryngectomy specimen measured 9 × 7 × 5 cm. The external surface showed a tracheostomy site measuring 1 cm in diameter, located 1.4 cm from the inferior margin. The pyriform sinuses, thyroid gland, thyroid cartilages, and anterior strap muscles appeared uninvolved by the tumor. Sectioning revealed an ulceroproliferative and necrotic tumor measuring 4.0 × 3.5 × 3.0 cm, predominantly located in the left glottis with extension into the left supraglottic and subglottic regions. The tumor crossed the midline, involving the right supraglottic and subglottic areas. The distances of the tumor from the margins were as follows: 3 cm from the superior margin, 2 cm from the anterior margin, 3 cm from the inferior margin, and 1 cm from the right, left, and postero-inferior mucosal margins. The pre-epiglottic fat

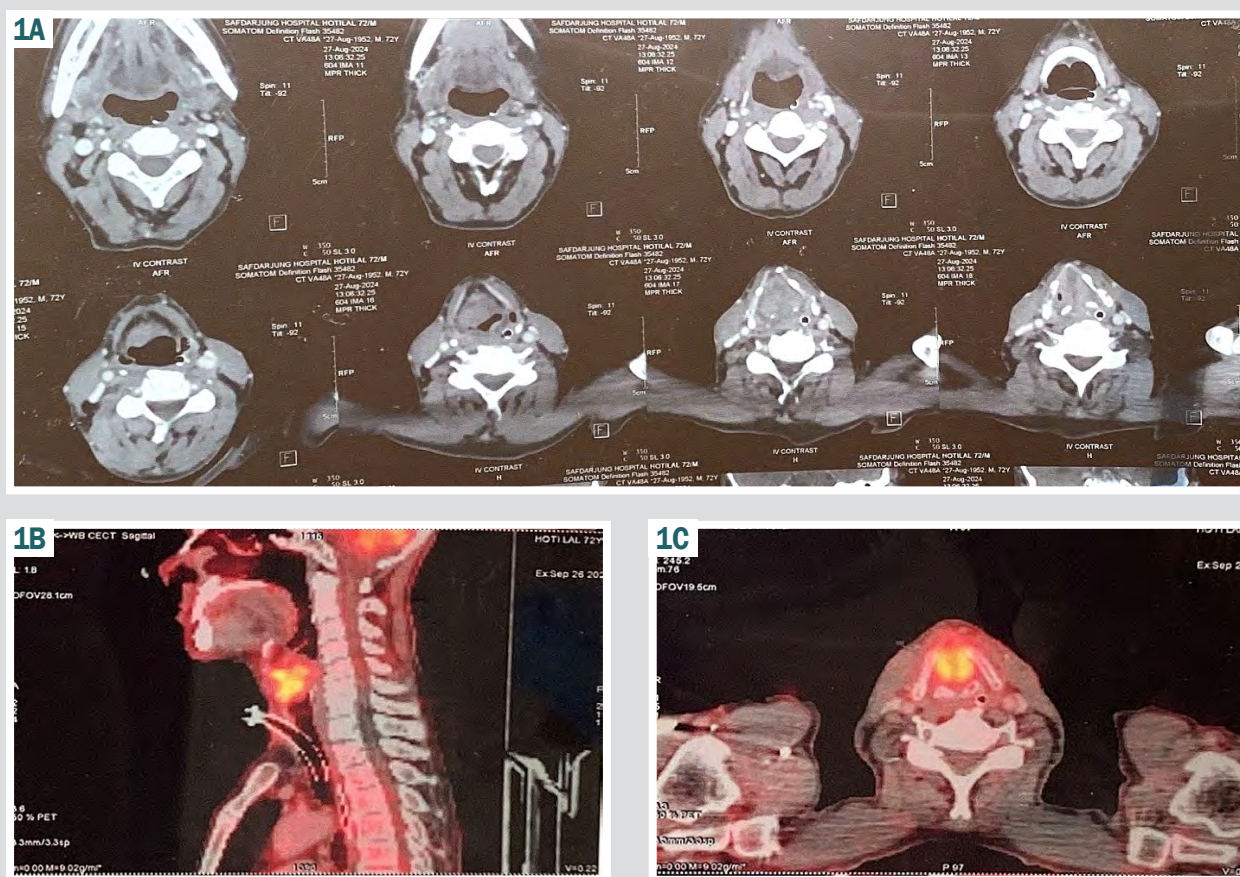


Fig. 1. A: axial sections of contrast-enhanced computed tomography images with a well-defined, heterogeneously enhancing mass in the supraglottic and glottic regions. The lesion involved the bilateral false vocal cords, true vocal cords, and para glottic spaces, resulting in complete obliteration of the laryngeal lumen from the C4 to C6 vertebral levels. **B, C:** a whole-body FDG PET scan shows uptake in the larynx. No cervical / supraclavicular lymphadenopathy or areas of metastasis were identified.

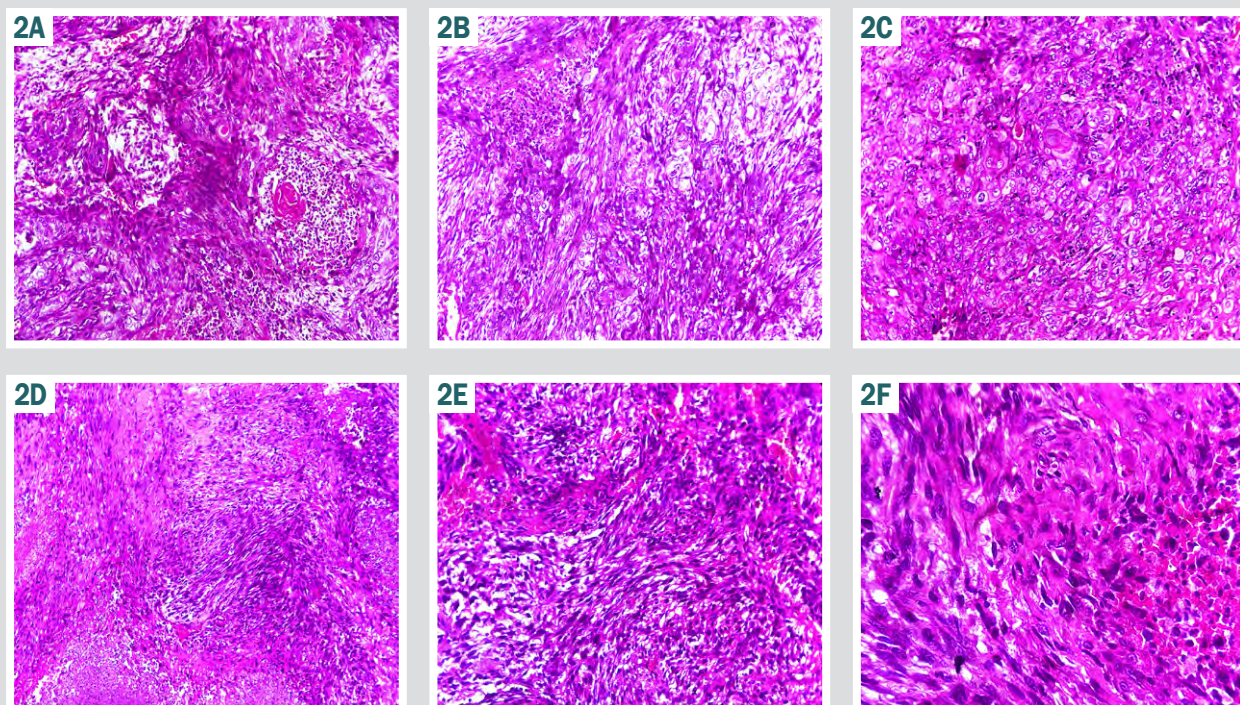


Fig. 2. A–C: the squamous area of the tumor showing well-differentiated squamous cells arranged in sheets and nests, having abundant eosinophilic cytoplasm, irregular hyperchromatic nucleus, and inconspicuous nucleoli (H & E, $\times 200$). **D–F:** the spindle cell component, arranged in small fascicles with storiform and diffuse patterns. The tumor cells have a high N/C ratio, coarse chromatin, and frequent mitosis with areas of necrosis (H & E, $\times 100$, $\times 200$, and $\times 400$ respectively).

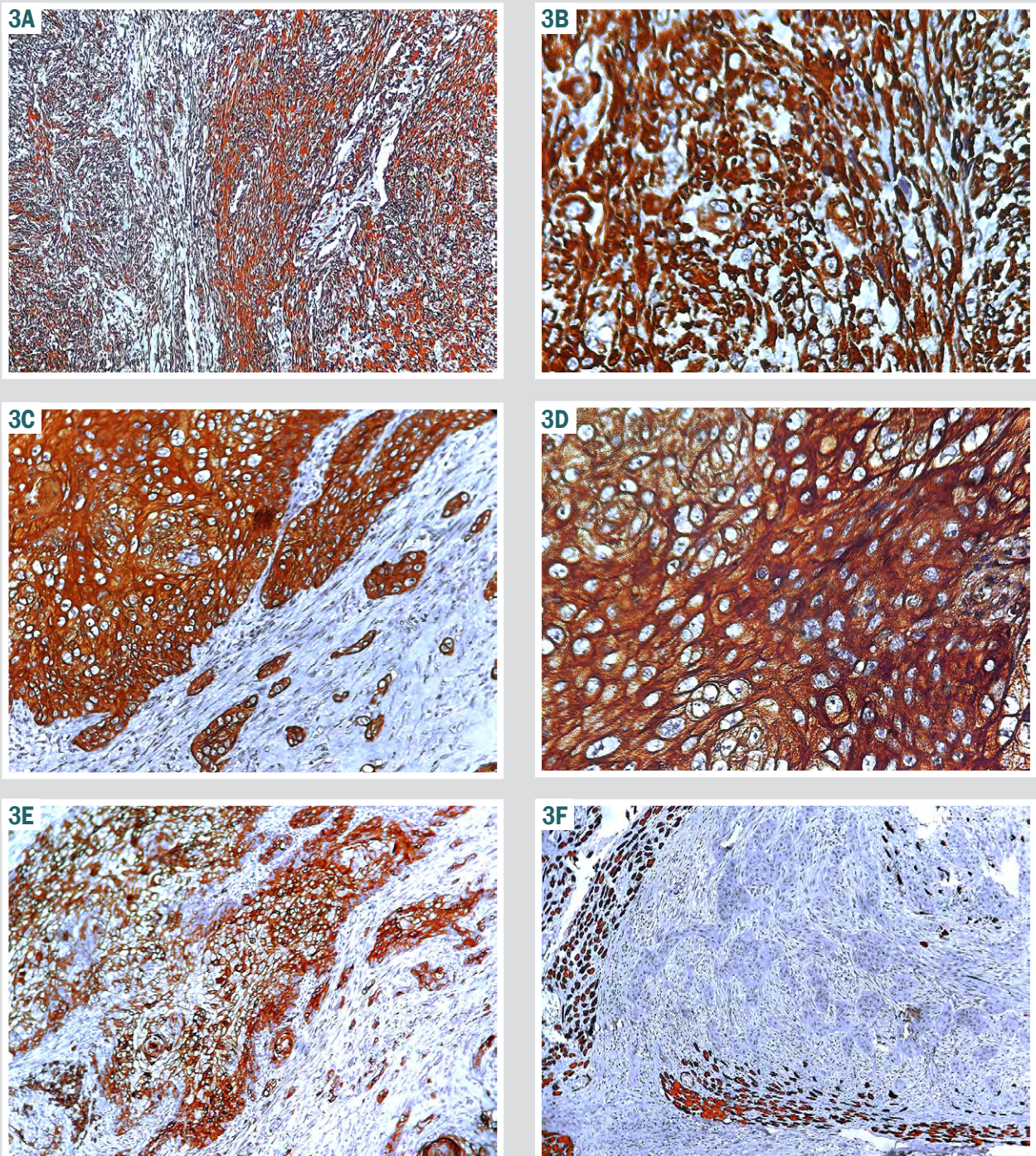


Fig. 3. Immunohistochemistry images. **A, B:** diffuse cytoplasmic positivity of the tumor cells with vimentin in the spindle cell areas ($\times 100$, $\times 400$ respectively); **C, D:** diffuse cytoplasmic positivity with pan cytokeratin in the squamoid areas ($\times 200$, $\times 400$ respectively); **E:** diffuse cytoplasmic positivity with EMA in the squamous areas ($\times 200$); **F:** both spindle and squamous cell areas negative with desmin, while the intervening muscle fibers have taken stain ($\times 40$).

was not involved, and all resected margins were grossly free of the tumor. No lymph nodes were identified within the specimen.

Histopathological examination of hematoxylin and eosin-stained sections revealed a biphasic tumor comprising epithelial and spindle cell components. The epithelial component consisted of well-differentiated squamous cells arranged in sheets and nests, characterized by abundant eosinophilic cytoplasm, irregular hyperchromatic

nuclei, and inconspicuous nucleoli. Occasional squamous pearls were observed. The spindle cell component was organized in small fascicles with storiform and diffuse patterns. Tumor cells in this component exhibited a high nuclear-to-cytoplasmic ratio, coarse chromatin, and frequent mitotic figures (Fig. 2).

No evidence of lymphovascular or perineural invasion was identified, and the surrounding mucosa showed no dysplasia. The tumor did not involve the hyoid bone, cri-

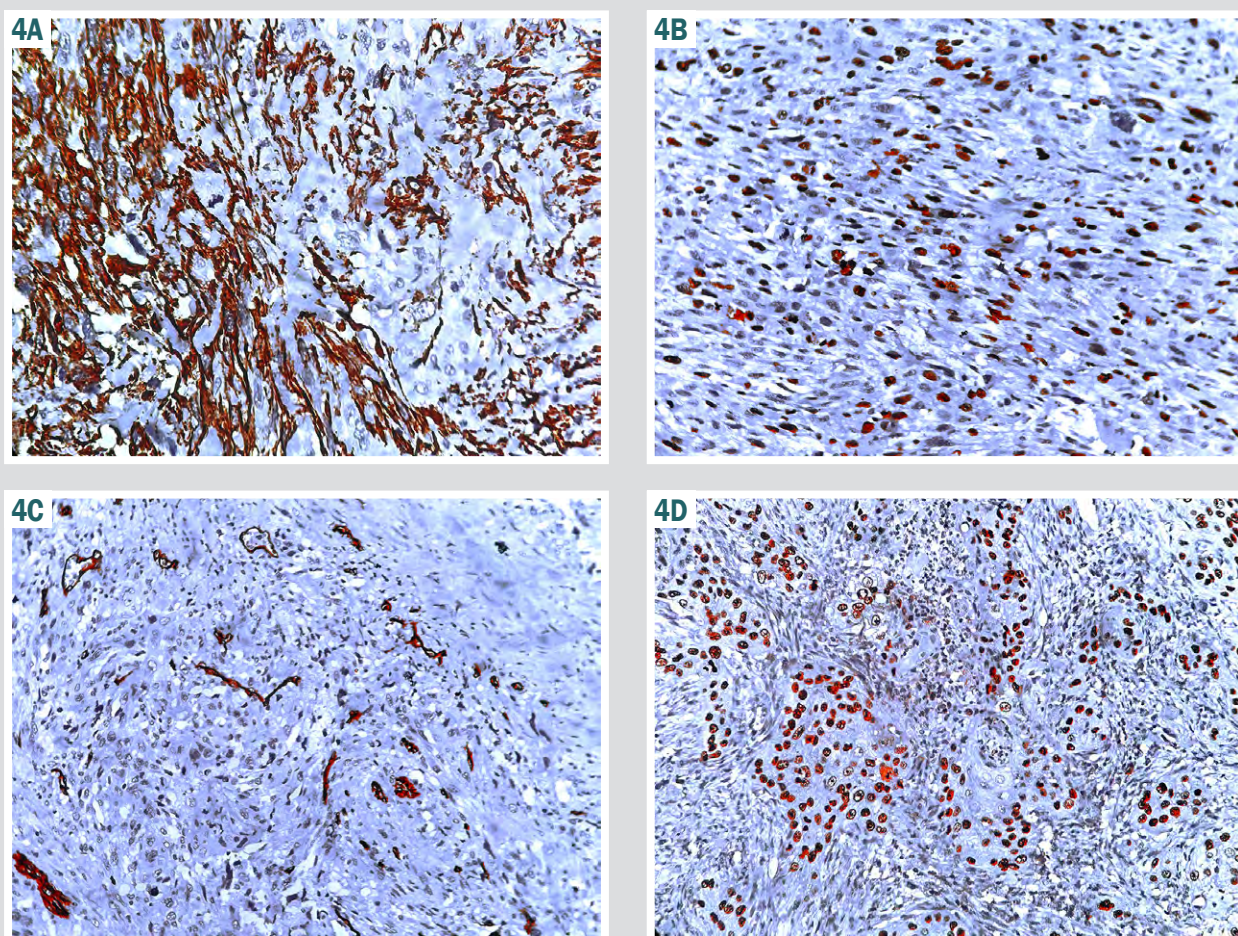


Fig. 4. Immunohistochemistry images. **A:** cytoplasmic positivity with SMA in the spindle cell areas ($\times 200$); **B:** Ki-67 proliferative index was 60–70 % in the more proliferative regions ($\times 200$); **C:** negativity with CD34 with positive internal control; **D:** nuclear positivity with p63 in the squamoid areas ($\times 200$).

coid cartilage, or thyroid cartilage. Additionally, no regional lymph nodes were identified in the specimen.

In immunohistochemistry, the spindle cell component was positive for vimentin and SMA, and the squamous component showed diffuse positivity for panCK, epithelial membrane antigen (EMA), and p63. The Ki-67 proliferative index was 60–70 % in the most proliferative areas. The tumor cells were negative with myogenin, desmin (showed positivity in the entrapped muscle fibers), CD34 (Fig. 3, 4), CK7, and CK20.

Written informed consent was obtained from the patient for publication.

Discussion

The majority (>95 %) of laryngeal malignancies are SCC [7]. Spindle cell squamous cell carcinoma is a rare and aggressive subtype, accounting for only 0.6–1.5 % of all laryngeal cancers [2]. First described by Figi in 1933, it was initially termed “larynx sarcoma” [3]. Over time, this tumor has been known by various names, including sarcomatoid carcinoma, spindle cell variant of SCC, and pseudosarcoma [8].

SpSCC is a distinct form of SCC that includes a malignant spindle cell component resembling mesenchy-

mal tissue. Previously thought to be collision tumors or carcinosarcomas, advancements in pathological methods have established that laryngeal SpSCC is a monoclonal epithelial neoplasm [4].

SpSCC of the larynx predominantly affects men over the age of 65. While the precise etiology remains uncertain, the condition is strongly associated with chronic smoking and heavy alcohol consumption. Although radiotherapy is not definitively recognized as a causative factor, tumors arising in patients with prior radiation therapy often exhibit a more aggressive clinical course [7].

SpSCC is characterized by two distinct epithelial-derived components: a squamous cell component and a sarcomatoid spindle cell component. The squamous cell component may manifest as surface dysplasia, carcinoma in situ, or invasive carcinoma, while the spindle cell component often constitutes the majority of the tumor. However, this pattern is not always consistent, as extensive necrosis or ulceration in these polypoid tumors can obscure the presence of recognizable epithelial malignancy [2].

The diverse morphological characteristics of SpSCC pose significant diagnostic challenges. The differential diagnosis includes SCC, fibrosarcoma, leiomyosarcoma, rhabdomyosarcoma, spindle cell melanoma, and inflam-

matory myofibroblastic tumor. Superficial or fragmented biopsy specimens may fail to capture both components of this biphasic tumor, increasing the risk of misdiagnosis as either a pure squamous cell carcinoma or a sarcoma. In some instances, even complete tumor resection may not suffice to differentiate these conditions without the aid of immunohistochemical analysis [3].

Cytokeratin reported to be expressed in 40–85 % of cases, is considered the most sensitive immunohistochemical marker for identifying the epithelial component of SpSCC. Other epithelial markers, such as EMA and carcinoembryonic antigen, demonstrate varying degrees of immunoreactivity in these tumors. The mesenchymal component of SpSCC often shows positive immunostaining for vimentin, which is also recognized as an epithelial marker. This staining pattern supports the hypothesis that these tumors originate from epithelial tissue, with the sarcomatous spindle cells arising due to mesenchymal metaplasia. Notably, vimentin immunostaining can also be positive in leiomyosarcomas; however, leiomyosarcoma cells are typically negative for cytokeratins and positive for muscle-specific actin [3].

Immunohistochemical analysis is generally an effective method for distinguishing SpSCC from sarcomas. However, in certain cases, the results may be inconclusive if the tumor does not exhibit specific immunoreactivity. In such instances, p63, a transcription factor originating from epidermal stem cells, can serve as a valuable marker to differentiate SpSCC from sarcomas. According to a study by B. Neha et al., the use of a targeted immunohistochemical panel including p63 and p40 provides highly specific validation of squamous origin in head and neck spindle cell carcinomas. Integrating these markers into the diagnostic workup is essential for confirming epithelial differentiation and distinguishing these aggressive malignancies from true mesenchymal sarcomas [9].

In terms of treatment, the prevailing view in the literature is that these tumors are resistant to radiation and tend to recur following radiotherapy [8]. According to a clinical study by Iqbal, contemporary data continues to substantiate the radioresistant behavior of head and neck spindle cell carcinomas, confirming that standalone or primary radiation therapy yields poor locoregional control and exceptionally high recurrence rates compared to upfront surgical resection [10]. According to the findings of Dubal et al., surgery appears to offer a more favorable prognosis compared to radiotherapy [8]. A population-based study on upper aerodigestive tract spindle cell carcinoma by D. Gerry et al. in 2014 found that SpSCC were more likely than SCCs to be diagnosed at an earlier stage, with similar rates of distant metastasis observed between the two tumor types [11].

Conclusions

1. SpSCC of the larynx is a rare, aggressive tumor, requiring thorough diagnostic evaluation with histopathology and immunohistochemistry for accurate differentiation from other malignancies. Early diagnosis and surgical management are essential.

2. Spindle cell squamous cell carcinoma of the larynx is a rare, aggressive tumor that often mimics

mesenchymal sarcomas on small biopsies. Relying solely on spindle morphology and focal smooth muscle markers risks misdiagnosis as leiomyosarcoma. Accurate diagnosis requires examining the completely resected mass alongside a broad immunohistochemical panel (panCK, EMA, vimentin, and p63) to confirm epithelial lineage.

3. Radical surgery via total laryngectomy remains the optimal treatment to avoid the high recurrence rates associated with radiation resistance.

Ethical approval

Case reports are exempted from ethical clearance as per institutional policy. Written informed consent was obtained from the patient for the publication of this clinical case report and all accompanying high-resolution imaging and histopathological illustrations.

AI statement

During the preparation of this article, the following artificial intelligence tools were used: ChatGPT. They were applied for spelling and grammar check. All fragments generated or processed using AI were reviewed and edited by the authors, who bear full responsibility for the content of the article

Funding

The study was conducted without financial support.

Acknowledgments

The authors thank the technical staff of the Department of Pathology for their assistance with immunohistochemical processing.

Conflict of interest: none.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Надійшла до редакції / Received: 05.06.2026

Після доопрацювання / Revised: 10.08.2026

Схвалено до друку / Accepted: 19.08.2026

Information about the authors:

Indhumathi Rajendiran, MD, Senior Resident, Department of Pathology, Vardhman Mahavir Medical College and Safdarjung Hospital, New Delhi, India.

ORCID ID: 0009-0005-2027-8346

Gowtham Palaniyappan, MS, Senior Resident, Department of Ear, Nose and Throat (ENT), Vardhman Mahavir Medical College and Safdarjung Hospital, New Delhi, India.

ORCID ID: 0000-0001-5448-0335

Rajni Prasad, MD, Professor, Central Institute of Orthopedics Laboratory, Vardhman Mahavir Medical College and Safdarjung Hospital, New Delhi, India.

ORCID ID: 0000-0003-4667-7829

Priyadharshini Bargunam, MD, DNB, MNAMS, Medical Officer, Department of Pathology, Vardhman Mahavir Medical College and Safdarjung Hospital, New Delhi, India.

ORCID ID: 0000-0001-6146-5344

Відомості про авторів:

Індуматі Раджендіран, MD, старший лікар-резидент, відділення патології, Медичний коледж і лікарня Vardhman Mahavir, м. Нью-Делі, Індія.

Говтам Паланіяппан, магістр хірургії (MS), старший лікар-резидент, відділення оториноларингології, Медичний коледж і лікарня Vardhman Mahavir, м. Нью-Делі, Індія.

Раджні Прасад, доктор медицини (MD), професор, лабораторія Центрального інституту ортопедії, Медичний коледж і лікарня Vardhman Mahavir, м. Нью-Делі, Індія.

Пріядгаршині Баргунам, доктор медицини (MD), дипломант Національної екзаменаційної ради (DNB), член Національної академії медичних наук Індії (MNAMS), медичний офіцер, відділення патології, Медичний коледж і лікарня Vardhman Mahavir, м. Нью-Делі, Індія.



Dr. Priyadharshini Bargunam (Пріядгаршині Баргунам)
priyasweetgunam@gmail.com

References

1. Siegel RL, Kratzer TB, Wagle NS, Sung H, Jemal A. Cancer statistics, 2026. *CA Cancer J Clin.* 2026;76(1):e70043. doi: [10.3322/caac.70043](https://doi.org/10.3322/caac.70043)
2. Elzamly S, Zhu H, Karni RJ, Jafri SH, Saluja K. Spindle Cell Squamous Cell Carcinoma of the Larynx with Malignant Osteoid Differentiation: A Case Report and Review of Literature. *Ann Clin Lab Sci.* 2021;51(3):415-21.
3. Bostanci A, Ozbilim G, Turhan M. Spindle Cell Carcinoma of the Larynx: A Confusing Diagnosis for the Pathologist and Clinician. *Case Rep Otolaryngol.* 2015;2015:831835. doi: [10.1155/2015/831835](https://doi.org/10.1155/2015/831835)
4. Thompson LD, Wieneke JA, Miettinen M, Heffner DK. Spindle cell (sarcomatoid) carcinomas of the larynx: a clinicopathologic study of 187 cases. *Am J Surg Pathol.* 2002;26(2):153-70. doi: [10.1097/00000478-200202000-00002](https://doi.org/10.1097/00000478-200202000-00002)
5. Kaki PC, Patel AM, Choudhry HS, Brant JA, Brody RM, Carey RM. Elective Neck Dissection in cT1-4 N0M0 Head and Neck Spindle Cell Carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2025;173(2):433-46. doi: [10.1002/ohn.1265](https://doi.org/10.1002/ohn.1265)
6. Mousli A, Friaa F, Boudhina E, Kamoun S, Abidi R, Nasr C. Spindle cell carcinoma of the larynx: A case report and literature review. *Rare Tumors.* 2024;16:20363613241242705. doi: [10.1177/20363613241242705](https://doi.org/10.1177/20363613241242705)
7. Chen L, Chen Q, Li C, Zhou L, Wang S, Zhang M. Clinical Analysis of Laryngeal Spindle Cell Carcinoma. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2020;82(6):310-7. doi: [10.1159/000508134](https://doi.org/10.1159/000508134)
8. Dubal PM, Marchiano E, Kam D, Dutta R, Kalyoussef E, Baredes S, et al. Laryngeal spindle cell carcinoma: A population-based analysis of incidence and survival. *Laryngoscope.* 2015;125(12):2709-14. doi: [10.1002/lary.25383](https://doi.org/10.1002/lary.25383)
9. Neha B, Shashi D, Seema R. Spindle Cell Squamous Cell Carcinoma of Head and Neck Region: a Clinicopathological and Immunohistochemical Study. *Indian J Surg Oncol.* 2021;12(4):699-705. doi: [10.1007/s13193-021-01418-1](https://doi.org/10.1007/s13193-021-01418-1)
10. Iqbal MS, Palleri V, Brown J, Greystoke A, Dobrowsky W, Kelly C, et al. Spindle cell carcinoma of the head and neck region: treatment and outcomes of 15 patients. *Ecancermedicalscience.* 2015;9:594. doi: [10.3332/ecancer.2015.594](https://doi.org/10.3332/ecancer.2015.594)
11. Gerry D, Fritsch VA, Lentsch EJ. Spindle cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: an analysis of 341 cases with comparison to conventional squamous cell carcinoma. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2014;123(8):576-83. doi: [10.1177/0003489414525337](https://doi.org/10.1177/0003489414525337)

Listeriosis as a problem for high-risk groups: practical cases

O. V. Riabokon^{1,A,C,F}, O. O. Korniienko^{1,B,D}, Yu. Yu. Riabokon^{1,C,D,E},
N. Yu. Bohuslavskaya^{1,2,B,C}, I. O. Kuliesh^{2,B,C}

¹Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine;

²Municipal Non-Profit Enterprise Territorial Medical Association "Healthy Family" Zaporizhzhia Regional 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 two clinical cases of listeriosis invasive forms in patients from risk groups that were recorded in 2024.

Material and methods. Two bacteriologically confirmed clinical cases of listeriosis in 2024, were retrospectively analyzed. They were invasive in patients from risk groups. The diagnosis of listeriosis was established according to the criteria in accordance with the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 905 dated 28.12.2015.

Results. Clinical observation 1 demonstrated the development of neurolisteriosis in a patient with comorbidity in the form of chronic hepatitis of mixed genesis. Neurolisteriosis manifested itself with a gradual increase in clinical symptoms with the development of febrile fever and the presence of meningeal symptom complex on the 6th day of illness. Laboratory examination of the cerebrospinal fluid confirmed the presence of purulent meningitis. The course of purulent meningitis was severe and complicated by the development of cerebral edema-swelling with impaired consciousness, seizures. This required artificial ventilation of the lungs. The correction of antibacterial therapy with the use of ampicillin gave a clear positive dynamic in achieving cerebrospinal fluid sanitation.

Clinical observation 2 demonstrated a rather rich epidemiological history of a pregnant woman regarding the high probability of *Listeria monocytogenes* infection. From the anamnesis, it is known that the woman had two short-term manifestations of enteritis without fever during pregnancy. She was not treated and did not seek medical help, which can be associated with a probable infection with *Listeria*. The pregnant woman had only short-term episodes of diarrhea, which was probably a manifestation of listeriosis enteritis. However, this caused *Listeria* to cross the blood-placental barrier and develop fetal / neonatal listeriosis with bacteremia (identified at birth) and consequently caused premature delivery and death of the newborn.

Conclusions. The presented clinical observations demonstrate the development of severe invasive forms of listeriosis in patients at risk. Case clinical analysis of listeriosis invasive forms will increase the practicing physician's awareness in the modern spectrum of infectious diseases and will contribute to increasing the efficiency of diagnosis and treatment.

Keywords:

listeriosis, bacterial infection, comorbidity, chronic hepatitis C, viral infection, risk group, meningitis, pregnancy, diagnosis, treatment.

Pathologia.

2026;23(2):153-160

Лістеріоз як проблема груп ризику: випадки з практики

О. В. Рябоконт, О. О. Корнієнко, Ю. Ю. Рябоконт, Н. Ю. Богуславська, І. О. Кулеш

Мета роботи – проаналізувати два клінічних випадки інвазивних форм лістеріозу у пацієнтів із груп ризику, які зафіксовано в 2024 році.

Матеріали і методи. Ретроспективно проаналізовано два клінічних випадки лістеріозу, бактеріологічно підтвердженого в 2024 році. У пацієнтів із груп ризику це захворювання мало інвазивний характер. Діагноз лістеріозу встановлено за критеріями, що наведені в Наказі МОЗ України від 28.12.2015 року № 905.

Результати. Клінічне спостереження 1 демонструє розвиток нейролістеріозу у пацієнта з коморбідністю, зокрема з хронічним гепатитом змішаного генезу. Нейролістеріоз манифестував поступовим наростанням клінічної симптоматики з розвитком фебрильної лихоманки та менингеального симптомокомплексу на шосту добу хвороби. Лабораторне дослідження спинномозкової рідини підтвердило діагноз гнійного менингіту, який мав тяжкий перебіг та ускладнився розвитком набряку-набухання головного мозку з порушенням свідомості та нападом судом; це зумовило необхідність проведення штучної вентиляції легень. Корекція антибактеріальної терапії з застосуванням ампіциліну сприяла чіткій позитивній динаміці щодо досягнення санації ліквору.

У клінічному спостереженні 2 епідеміологічний анамнез вагітної свідчить про високу ймовірність інфікування *Listeria monocytogenes*. Встановлено, що жінка в період вагітності двічі мала нетривалі прояви ентериту без лихоманки, не лікувалася та по медичну допомогу не зверталася. Ці епізоди можна пов'язати з ймовірним інфікуванням лістеріями: у вагітної виникли лише короточасні послаблення випорожнень, що, ймовірно, було проявом лістеріозного ентериту. Однак це спричинило долання лістеріями гематоплацентарного бар'єра та формування лістеріозу плода з бактеріємією (ідентифікована при народженні дитини), що стала причиною передчасних пологів і летального наслідку для новонародженого.

Висновки. Наведені клінічні спостереження демонструють розвиток тяжких інвазивних форм лістеріозу у пацієнтів із групи ризику. Клінічний аналіз випадків інвазивних форм лістеріозу сприятиме поліпшенню обізнаності практичних лікарів щодо спектра інфекційних хвороб, а отже дасть змогу підвищити ефективність діагностики та лікування.

Ключові слова:

лістеріоз, бактеріальна інфекція, коморбідність, хронічний гепатит С, вірусна інфекція, група ризику, менингіт, вагітність, діагностика, лікування.

Патологія. 2026.

Т. 23, № 2(67).
С. 153-160

Listeriosis is a zoonanthroponosis infectious disease caused by *Listeria monocytogenes*. The disease is characterized by a polymorphism of clinical manifestations from asymptomatic course and self-limiting gastroenteritis in immunocompetent individuals to the development of invasive forms (bacteremia, neurolisteriosis, neonatal sepsis, etc.) in risk groups [1,2,3]. The incidence of human listeriosis in modern conditions varies from 0.1 to 11.3 cases per 1 million population per year, depending on the geographical location and the epidemiological surveillance system.

Today, many developed countries are experiencing an increase in the incidence of listeriosis. This trend is associated with increased consumption of ready-to-eat foods and the growing number of susceptible individuals, particularly older adults and people with weakened immune systems [4]. According to a retrospective study, the mortality rate from listeriosis in patients from risk groups reaches 20–32 % [5,6].

Listeria monocytogenes has been considered a human foodborne pathogen since 1981, when it was identified and recognized as the etiological agent of an outbreak of listeriosis in Nova Scotia, Canada. It was associated with the consumption of coleslaw, resulting in 7 clinically significant cases in adults and 34 cases of perinatal transmission. From that time on, listeriosis began to be considered a foodborne infection [4]. The ability of *Listeria monocytogenes* to survive, adapt, and persist in a wide range of adverse physicochemical conditions during food processing and preservation is a serious problem for the food industry [7]. In the United States, the Foodborne Disease Surveillance Network (FoodNet) has been conducting laboratory surveillance of *Listeria* epidemiology since 1996. In 2002, the European Union established the European Food Safety Authority (EFSA). It has included in its responsibilities the assessment of risks associated with *Listeria monocytogenes* by monitoring the prevalence and pathogen levels in food. According to the European Surveillance System report for 2023, 30 countries reported 2,993 confirmed cases of listeriosis, the highest annual number of cases since the start of surveillance. The rate of listeriosis registration in the European region was 0.67 cases per 100,000 population [4].

Most cases of listeriosis are classified as sporadic, but thanks to the use of molecular genetic methods of pathogen identification in epidemiology, it is increasingly possible to prove outbreaks of food-borne listeriosis. Since the introduction of whole-genome sequencing, it has become possible to conduct rapid comparative analysis of *Listeria monocytogenes* isolates [4,8]. Today, based on epidemiological investigations, it is believed that up to 50 % of listeriosis cases are associated with outbreaks. Over the past 40 years, more than 80 outbreaks of listeriosis have been documented worldwide with a known source of infection, affecting 5 or more patients [4].

For example, in South Africa, a nationwide outbreak of listeriosis was documented over several months in 2017–2018, traced to processed meat sausage produced at a single facility. The source of the infection was identified through whole-genome sequencing of *Listeria monocytogenes* isolates, but this took some time. The total number of laboratory-confirmed cases of listeriosis during

this outbreak was 937, including over 400 newborns and 193 deaths [9]. A listeriosis outbreak in the United States associated with a widely distributed brand of ice cream has been identified using whole-genome sequencing. 10 cases of invasive listeriosis in adults have been confirmed, including 3 fatal cases. All patients were at risk due to comorbid conditions (cancer, including after chemotherapy, upper gastrointestinal bleeding, etc.) [10].

Today, attention is drawn to the fact that the formation of invasive severe forms of listeriosis in humans occurs in people with weakened immunity, in particular, pregnant women, people with comorbid conditions, and the elderly. A few studies [3,4,11,12] have demonstrated that 93 % of all non-pregnant patients with listeriosis had at least one concomitant immunosuppressive disease: solid tumors (31 %), diabetes mellitus (22 %), received immunosuppressive therapy within 5 years before the development of listeriosis (43 %), etc. Pregnant women, compared to the general population, have a 10–18 times higher risk of developing listeriosis with subsequent development of fetal / neonatal listeriosis [3,4].

It is believed that due to underestimation of the incidence of sepsis caused by *Listeria monocytogenes* and underreporting of cases and deaths, as well as of pathogen isolates for genotyping, the true burden of listeriosis is much higher [4,11,13].

Therefore, clinical analysis of listeriosis invasive forms confirmed cases is necessary to clarify the course features of this infectious disease in patients with comorbidities who are at risk. It is necessary to increase the practicing doctor's knowledge level on listeriosis, which is aimed at increasing the effectiveness of diagnosis and treatment, and will also contribute to effective epidemiological surveillance of this foodborne infection in modern conditions.

Aim

To analyze two clinical cases of listeriosis invasive forms in patients from risk groups that were recorded in 2024.

Material and methods

This article retrospectively analyzes two clinical cases of bacteriologically confirmed listeriosis in 2024, which had an invasive course, in patients from high-risk groups.

Clinical observation 1. We analyzed the medical history of patient T., 50 years old, who was treated in the Department of Anesthesiology and Intensive Care Unit (ICU) of Municipal Non-Profit Enterprise "Regional Infectious Disease Clinical Hospital" of the Zaporizhzhia Regional Council (MNPE "RICH" ZRC) for neurolisteriosis.

Clinical observation 2. We analyzed the medical history of a pregnant patient who received medical care at the Municipal Non-Profit Enterprise "Regional Perinatal Center of the Zaporizhzhia Regional Council" (MNE "Regional Perinatal Center" ZRC); she was hospitalized in the maternity ward due to premature birth.

When diagnosing listeriosis, criteria were used in accordance with the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 905 of 28.12.2015 "On approval of criteria for determining cases of infectious and parasitic diseases subject to registration" for submitting reports to the net-

work of Member States of the Community in accordance with Decision No. 2119/EU of the European Parliament and of the Council [14].

Results

Clinical observation 1. Patient T., 50 years old, was hospitalized to the ICU of the MNPE "RICH" ZRC on 14.04.2024 (6th day of illness) with complaints, according to his mother, of a fever of 38.5 °C, significant weakness, seizures and dizziness, due to which productive contact with the patient was difficult.

From the medical history it was found out that on the eve of the disease on 08.05.2024 the patient abused alcohol, there was a fall from a height of his height. From 09.05.2024 he began to be troubled by significant weakness, nausea, short-term diarrhea. During the following days, he did not seek medical help or self-medicate. On 13.05.2024, he suddenly developed dizziness, a brief loss of consciousness, and a seizure. An ambulance was called; the patient was taken to the emergency department of the city hospital. According to the results of a computed tomography scan, traumatic brain injury and stroke were ruled out. During the examination, positive meningeal signs were detected, and a lumbar puncture was performed for diagnostic purposes. After receiving the results of the cerebrospinal fluid (CSF), which confirmed the presence of purulent meningitis (cytosis 1035 cells in 1 µl with a clear predominance of neutrophils 96 %, protein 1.38 g/l, Pandy reaction +++), the patient was transferred to the ICU of the MNPE "RICH" ZRC.

During the examination on 14.04.24 (6th day of illness), at the time of admission to the ICU of the MNPE "RICH" ZRC, the patient's condition was considered severe, the level of consciousness was stunned, 12–13 points on the Glasgow coma scale (he opened his eyes at will, selectively answered questions in simple sentences, was disoriented in place and time, partially oriented in person), pronounced tremor of the limbs, meningeal signs were sharply positive (rigidity of the occipital muscles up to 8 cm, positive Kernig's symptom and positive upper and lower Brudzinski symptoms). Body temperature was 38.3 °C, oxygen saturation 97 %, breathing was independent, auscultatory in the lower parts of the lungs there was a weakening of breathing, hemodynamics was compensated (arterial hypertension 150/90 mmHg, tachycardia 94 per minute), the liver was enlarged by 3 cm, dense consistency on palpation, painless.

The patient's life history was clarified: in recent years, he denied alcohol abuse over the past few years, he was on dispensary registration at the hepatology center of the MNPE "RICH" ZRC for chronic hepatitis of mixed genesis (toxic and viral hepatitis C), liver fibrosis stage F 3–4 (by liver elastometry). Two years ago, he was treated with antiviral drugs (sofosbuvir + velpatasvir for 12 weeks) as part of the State Program. A sustained virological response was achieved for 24 weeks. From 23.05.2024, hepatitis C virus RNA determination in the blood also showed the absence of viremia.

During laboratory examination at the time of hospitalization, the presence of leukocytosis $11.0 \times 10^9/l$, neutrophilia 88 % without a left shift, thrombocytopenia

$88.4 \times 10^9/l$, hyperbilirubinemia 69.9 µmol/l, intrahepatic cholestasis with an increase in γ-glutamyl transpeptidase to 335.6 U/l, an increase in blood amylase to 163.1 U/l, hypoalbuminemia 33.6 g/l, high levels of C-reactive protein – 76.0 mg/l and procalcitonin – 6.66 ng/ml, signs of coagulopathy, namely a decrease in the prothrombin index to 65.9 % and an increase in the international normalized ratio to 1.46, attracted attention (Table 1).

Taking into account the confirmed purulent meningitis, the etiology of which at the time of admission to the ICU of the MNPE "RICH" ZRC needed to be determined (the cerebrospinal fluid was sent for bacteriological examination), and considering the medical history, there was a high probability of secondary purulent meningitis. Therefore, combined antibacterial therapy was started with intravenous ceftazidime 2 g two times a day in combination with amikacin 0.5 g two times a day. Oxygen support was provided via nasal cannula. Pathogenetic therapy included the use of anti-edematous (mannitol, furosemide, acetazolamide), anti-inflammatory and antipyretic (paracetamol, ibuprofen) agents, and the administration of low molecular weight heparin in prophylactic doses. The patient also received symptomatic therapy.

Despite the treatment initiated during the first three days, the patient's condition showed negative dynamics: febrile fever persisted, leukocytosis increased to $28.0 \times 10^9/l$, neutrophilia persisted at 82 % without a left-shift of the rod nuclei, and impaired consciousness progressed. A consultation with a neurologist was obtained, according to the conclusion: purulent meningitis of unknown etiology, severe course, cerebral edema, secondary stem syndrome; encephalopathy of mixed genesis (dyscirculatory, exogenous toxic); hypertensive disease. Considering the significantly increased level of amylase up to 889.0 U/l and the presence of pronounced diffuse changes in the pancreatic parenchyma according to ultrasound, a surgeon's consultation was obtained, according to the conclusion: exacerbation of chronic pancreatitis. From 16.05.2024, the presence of left-sided lower lobe pneumonia was recorded by chest X-ray. Due to the progression of impaired consciousness, the patient was transferred to mechanical ventilation (MV). The prescribed treatment was continued, taking into account the recommendations of the neurologist and surgeon (Table 1).

The result of the bacteriological examination of CSF was obtained on 20.05.2024: *Listeria monocytogenes* was detected, which was sensitive to ampicillin, meropenem, erythromycin. According to these data, antibacterial therapy was adjusted, intravenous ampicillin 2 g 6 times a day was prescribed (Table 1).

Against the background of treatment, a control study of CSF was conducted on 20.05.2024 to assess the effectiveness of etiotropic therapy. Clear positive dynamics were recorded, namely a significant decrease in cytosis to 120 cells per 1 µl, a clear change in the structure of cytosis with a lymphocytes prevalence to 92 %, and a decrease in CSF protein level to 0.46 g/l. The hemogram showed a clear tendency to decrease the leukocytosis level to $22.0 \times 10^9/l$. In addition, regression of infiltrative changes in the lungs was noted, a control chest X-ray was performed on 24.05.2024, according to the results of which no infiltrative changes were detected.

Table 1. Main clinical and laboratory indicators in the dynamics of neurolisteriosis treatment in patient T., 50 years old

Parameter, units of measurement	Date of examination				
	14.05	18.05	20.05	24.05	04.06
Body temperature, °C	38.3	38.1	38.3	37.8	37.0
Breath	spontaneous, oxygen support	mechanical ventilation	mechanical ventilation	mechanical ventilation	spontaneous, oxygen support
Chest X-ray	–	left-sided lower lobe pneumonia	–	without focal changes	–
Leukocytes, ×10 ⁹ /l	11.0	28.0	22.5	19.9	8.6
Neutrophils, %	88	82	87	75	72
Platelets, ×10 ⁹ /l	88.4	122.0	120.0	138.0	131.0
C-reactive protein, mg/l	76.0	–	–	48	–
Procalcitonin, ng/ml	6.66	–	6.39	3.71	–
CSF cytos, cells in 1 µl	1035	–	120	143	19
CSF neutrophils, %	96	–	8	5	0
CSF lymphocytes, %	4	–	92	95	100
CSF protein, g/l	1.38	–	0.46	0.43	0.23
CSF bacteriology	directed for research	–	result received on 14.05: <i>Listeria monocytogenes</i> sensitive to ampicillin, meropenem, erythromycin	directed for research	negative result received from 24.05
Antibacterial therapy	ceftazidime + amikacin	ceftazidime + amikacin	ampicillin	ampicillin	ampicillin
Total bilirubin, µmol/L	69.9	56.8	60.4	52.4	42.5
ALT, U/L	39.8	50.2	39.2	25.1	29.0
γ-glutamyl transpeptidase, U/l	335.6	263.6	213.9	–	201.1
Creatinine, µmol/l	113.4	153.0	165.7	99.6	89.6
Glucose, mmol/l	4.9	6.4	4.7	5.1	5.5
Amylase, U/l	163.1	889.0	311.2	280.9	175.5
Prothrombin index, %	65.9	58.5	63.7	64.4	66.6
International normalized ratio	1.46	1.63	1.50	1.49	1.44
Fibrinogen, g/l	3.2	2.3	2.9	3.4	3.0
Total protein, g/l	79.8	79.3	62.4	62.0	64.0
Albumin, g/l	33.6	26.3	26.5	26.0	26.2

The dynamics of the main clinical and laboratory data of patient T., 50 years old with neurolisteriosis in the dynamics of treatment are given in Table 1.

MV was discontinued on 04.06.2024, a control study of CSF was performed and the results were obtained, indicating in favor of CSF sanitation: cytos of 19 cells in 1 µl, 100 % lymphocytes, protein 0.23 g/l. Normalization of hemogram parameters was noted. The total course of antibacterial therapy was 21 days. Subsequently, the patient was transferred to the rehabilitation department.

Final diagnosis: listeriosis, invasive form; purulent meningitis (*Listeria monocytogenes* in CSF was isolated bacteriologically), severe course. The disease was complicated by cerebral edema (requiring MV), acute kidney injury of the second degree, community-acquired left-sided lower lobe pneumonia. Comorbidity was represented by chronic hepatitis of mixed genesis, encephalopathy of toxic genesis, exacerbation of chronic pancreatitis, hypertension.

Thus, the above clinical observation demonstrates an extremely severe course of invasive listeriosis in a patient belonging to the risk group due to the presence of comorbid pathology, primarily chronic hepatitis of mixed genesis, in particular associated with alcohol abuse. Overcoming the blood-brain barrier by the pathogen led to the formation of neurolisteriosis with the development of purulent meningitis, which was confirmed bacteriologically by the isolation of *Listeria monocytogenes* in CSF. Correction of antibacterial therapy considering the sensitivity of *Listeria*

to ampicillin allowed to obtain a clear positive dynamic and achieve CSF sanitation.

Clinical observation 2. Patient X., 25 years old, was hospitalized on 24.09.2024, to the maternity ward of the MNE "Regional Perinatal Center" ZRC due to premature birth (pregnancy II, 25 weeks). Upon admission, she complained of a rise in body temperature to 38.0 °C during the day with no effect when taking paracetamol and pain in the lower abdomen.

The patient gave birth to a live baby girl on 24.09.2024, who died 2 days later on 26.09.2024 due to respiratory failure. During life, the newborn's blood was immediately taken for bacteriological examination. The result of the bacteriological examination of the newborn's blood was obtained on 30.09.2024: *Listeria monocytogenes* was isolated, which was sensitive to ampicillin, meropenem, penicillin G and resistant to trimethoprim/sulfamethoxazole, erythromycin.

After receiving the results of the bacteriological examination, the final diagnosis was established: listeriosis of the newborn; septicemia (*Listeria monocytogenes* isolated in the blood by the bacteriological method), critical course. The established diagnosis was confirmed in accordance with the clinical, epidemiological, and laboratory criteria.

In connection with the results of the bacteriological examination of the child's blood, an infectious disease specialist was invited for a retrospective consultation. The infectious disease specialist clarified the history of the disease and the epidemiological history. It was found

that during pregnancy the woman had short-term manifestations of enteritis (defecation up to 3 times a day) without fever, was not treated and did not seek medical help twice (May and July 2024). Lives in a private house with her husband. Regularly eats meat products (often semi-finished products, sausage, ham), buys salted red fish, vegetables, fruits, herbs. During the summer of 2024, travelled to west part of Ukraine, ate in various cafes, bought a lot of ready-made food.

Thus, the presented clinical observation demonstrates an extremely severe course of fetus / newborn listeriosis invasive form, which was accompanied by septicemia and led to a fatal outcome. In the presented clinical case, the pregnant woman had a significant long-term epidemiological risk of becoming infected with *Listeria* through food, which most likely subsequently led to infection of the fetus / newborn.

Discussion

Human listeriosis presents clinically in one of three ways: maternal-fetal listeriosis/neonatal listeriosis; bacteremia with potential cerebral infections (meningitis, meningoencephalitis); and self-limiting febrile gastroenteritis [15,16]. Adverse effects of listeriosis are limited for the general population, but can be a serious problem and cause death for individuals in certain risk groups. Risk groups include pregnant women, newborns, the elderly, and patients with weakened immune systems due to comorbid condition [3,13,15,16].

Listeria infection occurs through the consumption of food contaminated with the pathogen, with the gastrointestinal tract being the main route of delivery of *Listeria monocytogenes* into the host body [17]. *Listeria monocytogenes* overcomes the intestinal epithelial barrier precisely by penetrating macrophages, which transport them, and enter the mesenteric lymph nodes. Through the bloodstream, they enter the primary target organs (liver and spleen), and from there, in patients at risk, they enter the secondary target organs (placenta or brain). In immunocompetent individuals, the liver and spleen foci of infection are effectively cleared by cellular immunity, so the disease is either subclinical or presents as a mild febrile gastroenteritis. In individuals at risk, infection can cause invasive disease because an effective T-cell-mediated immune response is not possible, and the primary foci of infection are not sufficiently cleared, and *Listeria monocytogenes* is then released into the bloodstream. This leads to bacteremia with fever and to the formation of invasive forms with damage to the brain or placenta. *Listeria monocytogenes* has a significant ability to overcome four key human protective barriers: gastrointestinal enzymes, intestinal epithelium, blood-brain barrier and blood-placental barrier in pregnant women [18]. The risk of developing an invasive form is determined by three main factors: the amount of *Listeria* ingested with food, the virulence of the strain, and, especially, the patient's immunological status [4].

Clinical observation 1 demonstrates the development of neuroinfection in a patient with comorbidity in the form of chronic hepatitis of mixed genesis (toxic and viral C in the state after antiviral treatment). Literature data

indicate that, compared with other pathogens, the risk of neuroinfection caused by *Listeria monocytogenes* is five times higher in patients with chronic liver disease than in the general population [4,11]. There is currently a certain pathogenetic explanation for why the risk of developing invasive listeriosis is high in conditions of liver damage. After overcoming the intestinal epithelial barrier, *Listeria monocytogenes* is transported to the liver through the blood and/or lymphatic system. In the liver, Kupffer cells are responsible for capturing and destroying bacteria. However, due to chronic comorbidity, they are unable to destroy *Listeria*, which can multiply even inside hepatocytes [19,20]. During internalization and multiplication, some *Listeria*s interact with neutrophils, leading to the formation of microabscesses and necrosis of individual liver cells. This creates conditions for the development of bacteremia with subsequent overcoming of other protective barriers by *Listeria* [13,21].

Listeria monocytogenes can enter the brain through intercellular spread from infected phagocytes through direct penetration of *Listeria* into the endothelial cells of the brain microvessels due to pathogenicity factors such as internalins A and B. *Listeria* penetration into brain vessels endothelial cells is further facilitated by the interaction of the internalin F protein of the *Listeria* internalin family with receptors on the endothelial cell membrane [22]. In the development of neuroinfection, meningitis formation is quite often accompanied by damage to the brain tissue with the formation of listeriosis meningoencephalitis. Cases of ventriculitis and small periventricular abscesses have also been reported [4,22,23].

In the given clinical observation 1, neuroinfection manifested itself with a gradual increase in clinical symptoms with the development of febrile fever and the presence of meningeal syndrome on the 6th day of illness. CSF laboratory examination confirmed the presence of purulent meningitis (cytosis of 1035 cells in 1 µl with a clear predominance of neutrophils 96 %). Purulent meningitis course was severe and complicated by the development of cerebral edema-swelling with impaired consciousness, seizures, which required MV. It should be noted that the correction of antibacterial therapy with the use of ampicillin gave a clear positive dynamic in achieving CSF sanitation.

Literature data indicate that the rapid use of adequate antimicrobial therapy is key to preventing the development of complications, death and long-term consequences of neuroinfection. Literature data indicate that *Listeria monocytogenes* is naturally sensitive to β -lactam antibiotics, primarily ampicillin, so this antibiotic should be the drug of choice in patients' treatment [24,25].

According to the literature, attention is also focused on the clinical course features of neuroinfection. *Listeriosis meningitis* has a slower onset of symptoms compared to bacterial meningitis of other etiologies. The average time to symptom onset in patients with neuroinfection is 2 days before hospitalization. Fever is characteristic, occurring in more than 90 % of patients, but the classic triad of bacterial meningitis is recorded in up to 70 % of cases. One in five patients may have impaired consciousness, and one in ten patients has seizures. CSF changes are characteristic of purulent meningitis, but the degree of leukocyte elevation is less pronounced than in meningitis

caused by other bacteria. Focal cerebral lesions detected by CT or MRI are recorded in 25 % of cases [3,4,26].

A 10-year retrospective multicenter study analyzed 110 patients with bacteriologically confirmed listeriosis treated in ICU of 23 hospitals in France [6]. It was found that the average age of patients was 68 years, 71 % of patients had weakened immunity. In most cases, neuroinfection occurred, 58 % of patients were on MV, 44 % of patients required vasopressor support, and the mortality rate was 32 %. Researchers have identified certain prognostic features for adverse outcomes in neuroinfection. Each 1-point decrease in Glasgow coma score at admission was associated with increased mortality, as was higher CSF protein levels [6].

Clinical observation 2 demonstrates a rather rich epidemiological history of the pregnant woman regarding the high probability of being infected with *Listeria monocytogenes*, since she regularly ate semi-finished meat products, sausage, ham, salted red fish, vegetables, fruits, and herbs. During pregnancy, she travelled around the country and ate in various cafes, buying a lot of ready-made food products. In the anamnesis, it was noted that during pregnancy the woman had two short-term manifestations of enteritis without fever, was not treated and did not seek medical help, which can be associated with a probable *Listeria* infection. In a study [27], based on the results of observation and questionnaires of 589 pregnant women regarding their knowledge regarding the possibility of listeriosis infection, it was proven that pregnant women demonstrate a low level of awareness about listeriosis and more often resort to high-risk behavior.

Listeriosis is currently considered a predominantly foodborne infection. Infection most often occurs through the consumption of contaminated foods, such as ready-to-eat vegetable salads, processed meats, dairy products, pre-packaged sandwiches, cold-smoked fish, etc. The pathogen readily forms biofilms, making the pathogen cells difficult to remove using standard sanitation protocols. *Listeria monocytogenes* can be found hiding in tools and equipment that are difficult to clean (slicers, food transport equipment and refrigeration equipment, etc.) [8,13].

Current literature data indicate that pregnant women have a 100-fold increased risk of developing listeriosis when infected with the pathogen, compared to non-pregnant women of reproductive age [4]. At the same time, it is extremely difficult to clearly determine the most likely food product, the consumption of which led to infection with *Listeria*. In neonatal listeriosis, the incubation period is longer and ranges from 17 to 90 days with a median of 27–28 days. The incidence of neonatal listeriosis in the world is from 1.3 to 25 cases per 100,000 live births [4].

Today, there are certain explanations regarding the pathogenetic mechanisms of neonatal listeriosis. Listeriosis develops in pregnant women even in the absence of comorbid immunosuppressive pathology, since the physiological immunosuppression that occurs during pregnancy is sufficient for disease development. It is believed that *Listeria monocytogenes* can colonize the placenta by intercellular spread from infected phagocytes to cytotrophoblasts or by direct invasion of the trophoblast by internalins A and B. Internalin P, which is specific to *Listeria*, additionally promotes penetration into the pla-

centa. After *Listeria monocytogenes* enters the placenta, it actively multiplies, leading to fetal colonization with cell-to-cell spread. *Listeria* from the placental reservoir entering the bloodstream can re-infect the mother's liver and spleen, contributing to the maintenance and infection exacerbation. Transplacental spread of *Listeria* to the fetus leads to abortion, stillbirth, or neonatal sepsis. Congenital neonatal listeriosis may also occur, with meningitis as the main manifestation [4,28].

In clinical observation 2, the pregnant woman had only short-term diarrhea, which was probably a manifestation of listeriosis enteritis. However, this caused *Listeria* to overcome the hematoplacental barrier and develop fetal / neonatal listeriosis with bacteremia (identified at birth) and consequently caused premature birth and death for the newborn.

An analysis of the literature on this issue proves that maternal listeriosis can have a subclinical course up to the manifestation of obstetric signs, the only manifestation of which is premature birth, often accompanied by severe fetal distress. In every third pregnant woman, listeriosis has clinical manifestations at the onset of the disease, such as general malaise, abdominal pain, dry cough, fever, nausea, vomiting, headache. In most cases, pregnant women recover from listeriosis without even antibiotic treatment. However, neonatal listeriosis, caused by mother-to-infant transmission, has severe clinical manifestations. Newborns with listeriosis develop bacteremia (72 %), pneumonia (13 %), and meningitis (19 %). Mortality from neonatal listeriosis is up to 50 %, and surviving newborns have neurological sequelae [4,29].

Since human listeriosis is a foodborne infection caused by an environmental bacterium, the main focus of prevention of this infection is to control *Listeria monocytogenes* food chain contamination. Therefore, environmental monitoring of food establishments for *Listeria* and enhanced sanitation efforts are of particular importance. Food control measures are critically important, but there is currently no international consensus on acceptable levels of *Listeria monocytogenes* contamination. The Food and Drug Administration (FDA) has a zero-tolerance policy because even low levels of *Listeria monocytogenes* food products contamination are associated with a risk of illness in immunocompromised individuals. The Centers for Disease Control and Prevention (CDC) considers it necessary to report every case of listeriosis nationally [4,30,31].

Regarding general measures to prevent listeriosis, it is important to note the importance of health education for people at risk. For example, people at risk should only eat properly cooked food and avoid semi-finished products, unpasteurized dairy products, vacuum-packed soft cheeses, dried or smoked fish products, etc. Since *Listeria* can multiply in the temperature conditions of a refrigerator, products shelf life cannot be ignored [31,32].

Conclusions

1. The presented clinical observations demonstrate the development of severe invasive forms of listeriosis in patients at risk. In the first observation, infection with *Listeria* in a patient with chronic hepatitis of mixed gen-

esis led to the formation of neurolisteriosis in the form of purulent meningitis, complicated by edema-swelling of the brain. The second clinical observation demonstrates the formation of fetal / neonatal listeriosis with the development of bacteremia, which caused premature birth and an unfavorable outcome of the disease in the newborn.

2. Clinical analysis of listeriosis cases will increase the awareness of practicing physicians in the modern spectrum of infectious diseases and will contribute to increasing the efficiency of listeriosis diagnostics and, accordingly, further effective treatment.

AI statement

The authors did not use artificial intelligence tools in the preparation of the manuscript.

Ethical approval

The study was approved by the Bioethics Committee of the Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University reviewed the materials provided in the article and found no violations of the ethical standards set forth in applicable regulatory documents, including the Declaration of Helsinki, the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine, and other legal acts (Protocol No. 06 of 16.04.2026).

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: 18.05.2026

Після доопрацювання / Revised: 16.07.2026

Схвалено до друку / Accepted: 28.07.2026

Information about the authors:

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

ORCID ID: 0000-0002-7394-4649

Kornienko O. O., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine

ORCID ID: 0000-0002-5196-7698

Riabokon Yu. Yu., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Children Infectious Diseases, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0002-2273-8511

Bohuslavskaya N. Yu., PhD, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University; Deputy Medical Director for Perinatal Care of the Municipal Non-Profit Enterprise "Territorial Medical Association "Healthy Family" of the Zaporizhzhia Regional Council, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0001-5401-3999

Kuliesh I. O., PhD, General Director of the Municipal Non-Profit Enterprise "Territorial Medical Association "Healthy Family" of the Zaporizhzhia Regional Council, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0001-5575-9901

Відомості про авторів:

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

Корнієнко О. О., канд. мед. наук, доцент каф. інфекційних хвороб, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

Рябоконт Ю. Ю., д-р мед. наук, професор каф. дитячих інфекційних хвороб, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

Богуславська Н. Ю., канд. мед. наук, доцент каф. акушерства і гінекології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет; заступник медичного директора з перинатальної допомоги, КНП «Територіальне медичне об'єднання «Здорова родина» Запорізької обласної ради, Україна.

Кулієш І. О., PhD, генеральний директор КНП «Територіальне медичне об'єднання «Здорова родина» Запорізької обласної ради, Україна.



Olena Riabokon(Олена Рябоконт)
ryabokonksmu@ukr.net

References

- d'Ovidio L, de Oliveira DP, Ivanova IV, Vaz-Velho M, Franco BDGM, Todorov SD. Listeria monocytogenes-Can We Reduce or Eliminate It From Food Commodities? Mol Nutr Food Res. 2026;70(1):e70329. doi: 10.1002/mnfr.70329
- Liu YC, Liao SK, Hung CC, Chen CY, Lu YA, Lin YJ, et al. Invasive Listeriosis in End-Stage Kidney Disease (ESKD) Patients Receiving Long-Term Dialysis: A 21-Year Case Series. Ther Clin Risk Manag. 2024;20:437-47. doi: 10.2147/TCRM.S452090
- Xu W, Peng MJ, Lu LS, Guo ZJ, Li AM, Li J, et al. Clinical Characteristics and Fatality Risk Factors for Patients with Listeria monocytogenes Infection: A 12-Year Hospital-Based Study in Xi'an, China. Infect Dis Ther. 2024;13(6):1359-78. doi: 10.1007/s40121-024-00986-3
- Koopmans MM, Brouwer MC, Vázquez-Boland JA, van de Beek D. Human Listeriosis. Clin Microbiol Rev. 2023;36(1):e0006019. doi: 10.1128/cmr.00060-19
- Sasi S, Goravey W, Balushi SA, Ibrahim E, Iqbal J, Khal AA, et al. Epidemiological, clinical, and microbiological characteristics of listeriosis in Qatar: A retrospective study. Qatar Med J. 2025;2025(3):87. doi: 10.5339/qmj.2025.87
- Villa A, Cour M, De Prost N, Guillon A, Sartou B, Terzi N, et al. Severe listeriosis in intensive care units: insights from a retrospective multicentric study. Crit Care. 2025;29(1):201. doi: 10.1186/s13054-025-05421-8
- Bucur FI, Grigore-Gurgu L, Crauwels P, Riedel CU, Nicolau AI. Resistance of Listeria monocytogenes to Stress Conditions Encountered in Food and Food Processing Environments. Front Microbiol. 2018;9:2700. doi: 10.3389/fmicb.2018.02700
- Manyi-Loh CE, Lues R. Listeria monocytogenes and Listeriosis: The Global Enigma. Foods. 2025;14(7):1266. doi: 10.3390/foods14071266
- Thomas J, Govender N, McCarthy KM, Erasmus LK, Doyle TJ, Al-lam M, et al. Outbreak of Listeriosis in South Africa Associated with Processed Meat. N Engl J Med. 2020;382(7):632-43. doi: 10.1056/NEJMoa1907462
- Conrad AR, Tubach S, Cantu V, Webb LM, Stroika S, Moris S, et al. Listeria monocytogenes Illness and Deaths Associated With Ongoing Contamination of a Multiregional Brand of Ice Cream Products, United States, 2010-2015. Clin Infect Dis. 2023;76(1):89-95. doi: 10.1093/cid/ciac550
- Charlier C, Perrodeau É, Leclercq A, Cazenave B, Pilmis B, Henry B, et al. Clinical features and prognostic factors of listeriosis: the MONALI-SAnational prospective cohort study. Lancet Infect Dis. 2017;17(5):510-9. doi: 10.1016/S1473-3099(16)30521-7
- Rahman S, Shamim K, Ahmed S. Severe Sepsis Secondary to Listeriosis in a 73-Year-Old Male With Multiple Comorbidities. Cureus. 2025;17(1):e76915. doi: 10.7759/cureus.76915
- Fliss O, Fliss I, Biron E. Bioprotective Strategies to Control Listeria monocytogenes in Food Products and Processing Environments. Int J Mol Sci. 2025;26(21):10481. doi: 10.3390/ijms262110481
- Ministry of Health of Ukraine. Pro zatverdzhennia kryteriiv, za yakymy vyznachaiutsia vypadyki infektsiinykh ta parazytarnykh zakhvoriuvan, yakii pidlihaiut reiestratsii. Order dated 2015 Dec 28; no. 905 [Internet]. 2015 [cited 2026 May 21]. Ukrainian. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0379-16?lang=en#Text>
- Macleod J, Beeton ML, Blaxland J. An Exploration of Listeria monocytogenes, Its Influence on the UK Food Industry and Future Public Health Strategies. Foods. 2022;11(10):1456. doi: 10.3390/foods11101456
- Buchanan RL, Gorris L, Hayman MM, Jackson TC, Whiting RC. A review of Listeria monocytogenes: An update on outbreaks, virulence, dose-response, ecology, and risk assessments. Food Control. 2017;75:1-13. doi: 10.1016/j.foodcont.2016.12.016
- Bagatella S, Tavares-Gomes L, Oevermann A. Listeria monocytogenes at the interface between ruminants and humans: A comparative pa-

- thology and pathogenesis review. *Vet Pathol.* 2022;59(2):186-210. doi: [10.1177/03009858211052659](https://doi.org/10.1177/03009858211052659)
18. Chen Y, Chen M, Wang J, Wu Q, Cheng J, Zhang J, et al. Heterogeneity, Characteristics, and Public Health Implications of *Listeria monocytogenes* in Ready-to-Eat Foods and Pasteurized Milk in China. *Front Microbiol.* 2020;11:642. doi: [10.3389/fmicb.2020.00642](https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00642)
 19. Cousens LP, Wing EJ. Innate defenses in the liver during *Listeria* infection. *Immunol Rev.* 2000;174:150-9. doi: [10.1034/j.1600-0528.2002.017407.x](https://doi.org/10.1034/j.1600-0528.2002.017407.x)
 20. Gregory SH, Liu CC. CD8+ T-cell-mediated response to *Listeria* monocytogenes taken up in the liver and replicating within hepatocytes. *Immunol Rev.* 2000;174:112-22. doi: [10.1034/j.1600-0528.2002.017405.x](https://doi.org/10.1034/j.1600-0528.2002.017405.x)
 21. Quereda JJ, Morón-García A, Palacios-Gorba C, Dessaux C, García-Del Portillo F, Pucciarelli MG, et al. Pathogenicity and virulence of *Listeria monocytogenes*: A trip from environmental to medical microbiology. *Virulence.* 2021;12(1):2509-45. doi: [10.1080/21505594.2021.1975526](https://doi.org/10.1080/21505594.2021.1975526)
 22. Ghosh P, Halvorsen EM, Ammendolia DA, Mor-Vaknin N, O'Riordan M, Brumell JH, et al. Invasion of the Brain by *Listeria monocytogenes* Is Mediated by InlF and Host Cell Vimentin. *mBio.* 2018;9(1):e00160-18. doi: [10.1128/mBio.00160-18](https://doi.org/10.1128/mBio.00160-18)
 23. Engelen-Lee JY, Koopmans MM, Brouwer MC, Aronica E, van de Beek D. Histopathology of *Listeria* Meningitis. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2018;77(10):950-7. doi: [10.1093/jnen/nly077](https://doi.org/10.1093/jnen/nly077)
 24. Pelegrín I, Moragas M, Suárez C, Ribera A, Verdaguer R, Martínez-Yelamos S, et al. *Listeria monocytogenes* meningoencephalitis in adults: analysis of factors related to unfavourable outcome. *Infection.* 2014;42(5):817-27. doi: [10.1007/s15010-014-0636-y](https://doi.org/10.1007/s15010-014-0636-y)
 25. Arslan F, Meynet E, Sunbul M, Sipahi OR, Kurtaran B, Kaya S, Inkaya AC, et al. The clinical features, diagnosis, treatment, and prognosis of neuroinvasive listeriosis: a multinational study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2015;34(6):1213-21. doi: [10.1007/s10096-015-2346-5](https://doi.org/10.1007/s10096-015-2346-5)
 26. Xu X, Shan Y, Cen Y, Zhao J, Yang X, Liu R, et al. Clinical Characteristics and Treatment of *Listeria monocytogenes* Infections in the Central Nervous System. *Infect Drug Resist.* 2023;16:5899-909. doi: [10.2147/IDR.S424012](https://doi.org/10.2147/IDR.S424012)
 27. Lin WX, Wang KL, Sang XL, Shi ZY, Liang XC. A cross-sectional study on clinical vigilance in the diagnosis and treatment of listeriosis among pregnant women and their knowledge, attitudes, and practices regarding listeriosis in Gansu Province, China. *Front Public Health.* 2026;13:1661344. doi: [10.3389/fpubh.2025.1661344](https://doi.org/10.3389/fpubh.2025.1661344)
 28. Robbins JR, Skrzypczynska KM, Zeldovich VB, Kapidzic M, Bakardjiev AI. Placental syncytiotrophoblast constitutes a major barrier to vertical transmission of *Listeria monocytogenes*. *PLoS Pathog.* 2010;6(1):e1000732. doi: [10.1371/journal.ppat.1000732](https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000732)
 29. Smith B, Kemp M, Ethelberg S, Schiellerup P, Bruun BG, Gerner-Smidt P, et al. *Listeria monocytogenes*: maternal-foetal infections in Denmark 1994-2005. *Scand J Infect Dis.* 2009;41(1):21-5. doi: [10.1080/00365540802468094](https://doi.org/10.1080/00365540802468094)
 30. Archer DL. The evolution of FDA's policy on *Listeria monocytogenes* in ready-to-eat foods in the United States. *Curr Opin Food Sci.* 2018;20:64-8. doi: [10.1016/j.cofs.2018.03.007](https://doi.org/10.1016/j.cofs.2018.03.007)
 31. Končurat A, Sukalić T. Listeriosis: Characteristics, Occurrence in Domestic Animals, Public Health Significance, Surveillance and Control. *Microorganisms.* 2024;12(10):2055. doi: [10.3390/microorganisms12102055](https://doi.org/10.3390/microorganisms12102055)
 32. Taylor M, Kelly M, Noël M, Brisdon S, Berkowitz J, Gustafson L, et al. Pregnant women's knowledge, practices, and needs related to food safety and listeriosis: a study in British Columbia. *Can Fam Physician.* 2012;58(10):1106-12.

Heterogeneity of clinical manifestations and morphological features of cutaneous mucinosis: clinical cases

H. I. Makurina^{id A,B,C,E,F}, L. O. Horodokina^{id A,B,C,D}

Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine

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

The aim of this work is to describe clinical cases of primary mucinosis, considering their clinical and morphological heterogeneity.

Materials and methods. Examination of both patients was carried out according to an identical diagnostic algorithm: visual assessment of lesions – morphological diagnostics. An analysis of the clinical manifestations of dermatoses was performed at the Department of Dermatovenereology and Aesthetic Medicine, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University. Final verification of the diagnosis was determined by morphological assessment of the skin biopsy.

Results. Patient 1: a man born in 1961, 6 months ago, first noticed single elements of a rash on the skin of the back and chest, which were almost not accompanied by subjective discomfort. At the time of examination, a papular rash of pink color is visualized on the skin of the décolleté zone, upper and middle third of the back, which in places forms a reticular-polycyclic pattern. However, when palpating individual morphological elements, local marginal indurative areas are noted on the periphery. According to the result of morphological diagnosis, the diagnosis is inserted: reticular erythematous mucinosis. Patient 2: a woman born in 1964 complained of a rash on the skin of the face and hands, which was not accompanied by itching or pain. Objectively: on the skin of the back surface of both hands, there are multiple papules of waxy color and consistency upon palpation, up to 0.2–0.3 cm in diameter with a tendency to group and, in part, merge. At the same time, the linearity of the configuration of these efflorescences is noteworthy. The skin of the forehead presents identical morphological elements, but a more pronounced density of both the affected and visually healthy skin is noted. Due to the formation of induration and deep wrinkles, the face takes on the appearance of a "lion's mask". Within the earlobes and partly the auricle, the rash is similar in appearance and palpatory sensations of compaction. Considering clinical and morphological correlation, it is possible to verify primary mucinosis, with the clinical and morphological pattern of scleromyxedema.

Conclusions. Familiarization of practicing specialists with the clinical manifestations and morphological features of cutaneous mucinosis is necessary for timely diagnosis and avoidance of erroneous interpretation and choice of treatment tactics for these rare but clinically variable dermatoses.

Keywords:

clinical manifestations, morphological diagnostic, mucinosis, reticular erythematous mucinosis, scleromyxedema.

Pathologia.

2026;23(2):161-167

Гетерогенність клінічних проявів і морфологічні особливості шкірних муцинозів: клінічні випадки

Г. І. Макуріна, Л. О. Городокіна

Мета роботи – опис клінічних випадків первинних муцинозів, враховуючи їхню клінічну та морфологічну гетерогенність.

Матеріали і методи. Обоє пацієнтів обстежили за ідентичним діагностичним алгоритмом: візуальне оцінювання уражень – морфологічна діагностика. Аналіз клінічних проявів дерматозів проведено на базі кафедри дерматовенерології та естетичної медицини Запорізького державного медико-фармацевтичного університету. Остаточна верифікація діагнозу здійснена на підставі морфологічного оцінювання біоптату шкіри.

Результати. Пацієнт 1 – чоловік 1961 року народження, який 6 місяців тому вперше помітив поодинокі елементи висипу на шкірі спини та грудей, що майже не супроводжувались суб'єктивним дискомфортом. Під час огляду виявлено: на шкірі зони декольте, верхньої та середньої третини спини візуалізується папульозна висипка рожевого кольору, що місцями формує ретикулярно-поліциклічний патерн. Проте при пальпації окремих морфологічних елементів по периферії визначено локальні крайові індуративні ділянки. За результатом морфологічної діагностики встановлено діагноз: ретикулярний еритематозний муциноз. Пацієнтка 2 – жінка 1964 року народження, котра звернулася зі скаргами на висип на шкірі обличчя та кистей, що не супроводжувався свербіжем чи больовими відчуттями. Об'єктивно: на шкірі тильної поверхні обох кистей множинні папули воскоподібного кольору та консистенції при пальпації, до 0,2–0,3 см у діаметрі з тенденцією до групування та, частково, злиття. Привертала увагу лінійність конфігурації цих ефлорисценцій. На шкірі чола – ідентичні морфологічні елементи, але визначено більш виражену щільність і ураженої, і візуально здорової шкіри. Внаслідок формування індурації та глибоких зморшок обличчя набуває вигляду так званої левиної маски. У межах мочок вух і почасти вушної раковини висип аналогічний за виглядом і пальпаторним відчуттям ущільнення. Враховуючи клініко-морфологічну кореляцію, можлива верифікація первинного муцинозу з клініко-морфологічним патерном склеромікседеми.

Висновки. Ознайомлення спеціалістів-практиків із клінічними проявами та морфологічними особливостями шкірних муцинозів необхідне для своєчасної діагностики та уникнення помилкової інтерпретації, вибору оптимальної тактики терапії цих рідкісних, але клінічно варіабельних дерматозів.

Ключові слова:

клінічні прояви, морфологічна діагностика, муцинози, ретикулярний еритематозний муциноз, склеромікседема.

Патологія. 2026.

Т. 23, № 2(67).
С. 161-167

Cutaneous mucinoses belong to a group of dermatoses that, unfortunately, receive insufficient attention from practicing clinicians in the differential diagnostic context. First of all, this is due to their nosological heterogeneity, and secondly, such a conceptual gap arises against the background of a lack of understanding of the pathogenetic mechanisms of the formation of this group of dermatoses. The key morphological basis for mucinosis is the direct deposition of excessive amounts of glycosaminoglycans in the skin. The latter are represented by a high-molecular glycoprotein complex based on hyaluronic acid, dermatan sulfate, heparan sulfate, etc. [1,2].

Potential mechanisms that stimulate fibroblasts to actively synthesize these substances include both immune dysregulation with excessive cytokine production (TGF- β , IL-1, TNF- α) and the overall impact of autoimmune compromise in systemic diseases [3,4]. The results of the work obtained by a group of researchers led by S. Steinmann et al. indicate that the synthesis of dermal and follicular epithelial mucin involves different cell types, with CD8+ lymphocytes playing a particularly important role in the formation of follicular epithelial mucin [5]. In turn, differences in the composition of mucin and the nature of its deposition form a significant clinical diversity of this group of dermatoses. In this regard, there is a need to further streamline diagnostic approaches to skin lesions caused by excessive mucin deposition.

The generally accepted classification divides mucinoses into primary and secondary forms depending on the etiopathogenetic basis of glycosaminoglycan deposition. In primary mucinoses, the spontaneous formation of mucin in the skin is the key factor driving the development of dermatosis and, accordingly, its characteristic clinical presentation. In contrast, secondary forms are associated with underlying pathological conditions in which mucin deposition occurs as a consequence or as a kind of epiphenomenon.

Within primary mucinosis, there is a division into degenerative-inflammatory and hamartomatous-neoplastic forms. In degenerative-inflammatory lesions, the emphasis is dichotomously set on the involvement of the dermal and follicular components. In general, the group of primary cutaneous mucinosis includes several nosological entities, including scleromyxedema, localized variants of myxedematous lichen, self-healing cutaneous mucinosis, reticular erythematous mucinosis, angiomyxoma, and others [3]. Such diversity of clinical forms results in a wide spectrum of their external manifestations: primary mucinoses may present as either localized or generalized lesions. At the same time, M. Ghaleb et al. described a case of dermal mucin deposition with the formation of efflorescences even along the lines of Blaschko [4].

The accumulation of glycosaminoglycans in the skin as a concomitant pathological process can be considered both in the context of neoplasia, endocrinopathies, collagenoses, and in the case of skin reactions after taking drugs. For example, C. Dallo et al. demonstrate a case of papulonodular mucinosis in a patient with systemic lupus erythematosus [6].

While the experience of G. Verma et al. indicates the possibility of the debut of focal nodular mucinosis due

to trauma, which acts as a reactive trigger of fibroblast dysfunction [7].

The relationship between pharmacological agents and mucin deposition requires special attention. According to the available pool of scientific data, cases of skin changes have been described with the use of TNF inhibitors, which hypothetically can activate fibroblasts to produce mucin through an indirect effect [8,9,10]. The case presented by X. Zhou et al. demonstrates the occurrence of generalized cutaneous mucinosis in the setting of psoriasis and treatment with ustekinumab [10].

Thus, even in the presence of a common morphological substrate in the form of mucin and its excessive deposition, the initiating factors, clinical manifestations of mucinosis, and their systematization remain heterogeneous and are determined by the individual characteristics of each individual case. It is this variability that forms a certain "halo of mystery" in the process of their diagnosis. Despite the rarity of registration of these dermatoses, practicing physicians should consider the possibility of patients developing both primary and secondary mucinoses and, if necessary, include them in the list of differential diagnostic search.

Aim

The aim of this work is to describe clinical cases of reticular erythematous mucinosis and scleromyxedema, as representatives of a single nosological group of primary mucinoses, taking into account their clinical and morphological heterogeneity.

Materials and methods

Examination of both patients was carried out according to an identical diagnostic algorithm: visual assessment of lesions, pathomorphological diagnostics. Thus, the analysis of clinical manifestations of dermatoses was performed at the Department of Dermatovenereology and Aesthetic Medicine of the Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University; the final verification of the diagnosis was determined by morphological assessment of the skin biopsy.

A 5-mm punch biopsy was performed. The material was immediately placed in 10 % buffered formalin (pH 7.4), followed by fixation for 24 hours, preparation of paraffin blocks, sections 4 μ m thick. Determination of histological patterns of dermatosis was performed by evaluating sections stained with hematoxylin and eosin and colloidal iron. To increase the accuracy of the diagnosis in one of the presented cases, an additional immunohistochemical study was performed to determine the expression of antibodies to vimentin.

This work was performed in accordance with the moral and ethical standards of IGH/GCP, the Declaration of Helsinki (1964 with amendments), the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine and the legislation of Ukraine. The study was approved by the Bioethics Commission of the Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University (protocol No. 6 dated 16.04.2026).

Results

Clinical case 1. A man born in 1961 first noticed single elements of a rash on the skin of his back and chest 6 months ago, which were almost not accompanied by subjective discomfort. According to the patient, he sometimes noted the presence of itching of minor intensity, but, in general, this did not affect everyday functioning. The patient does not associate the manifestation of this pathological process with any influence of exogenous or endogenous factors, because household and eating habits are unchanged, and there are no occupational hazards. The patient is somatically compensated and is not under the care of any specialist.

The appearance of the first efflorescences prompted him to seek medical attention from a primary care physician, who established a diagnosis of “eczema” and initiated treatment according to established standards of care. As a result of the therapy, which included systemic antihistamines, desensitizing agents, detoxification measures, and topical corticosteroids, the patient experienced a favorable clinical response. This was reflected both in the outpatient medical records as a partial regression of the cutaneous pathological process and, according to the patient, in positive feedback regarding the effectiveness of the treatment regimen.

However, the improvement observed after the first course of therapy was not sustained; therefore, a flare-up of the skin process was noted within several weeks. Gradually, over 4 months, the rash became widespread without a clinically significant response to a repeat treatment regimen similar to the first course. Given the progressive nature of the eruption and the lack of response to prior therapy, the patient was referred for consultation to a secondary care specialist – a dermatovenerologist. At the time of examination, a pink papular rash is visualized on the skin of the décolleté area, upper and middle third of the back, which in places forms a reticular-polycyclic pattern (Fig. 1). When palpating individual morphological elements, local marginal indurative areas are noted on the periphery.

At the same time, there are no signs of atrophy, hyperkeratosis and scarring. Laboratory tests (complete blood count, urine, liver tests) are within the reference values both at the initial examination and in the dynamics over the following months. Taking into account the anamnestic data and clinical manifestations, visual assessment of dermatosis contributes to the formation of only a list of potential nosologies, including erythema migrans, granuloma annulare, erythema annulare, photodermatitis, and even lupus erythematosus.

Therefore, histological evaluation of this pathological process has become key to the final determination of the nature of the skin lesion and is presented as follows: epidermis with orthokeratosis and focal hyperpigmentation of basal keratinocytes. In the superficial and deep parts of the dermis, a dense perivascular lymphohistiocytic infiltrate with an admixture of single eosinophils is determined. Also, in the dermis, there are signs of solar elastosis. When performing additional multiple sections from the paraffin block, the histological picture did not change. Periodic acid – Schiff (PAS) staining showed no thickening of the basement membrane. Grocott staining



Fig. 1. Clinical manifestations of dermatosis on the skin of the back in the form of pink papules that, when merged, form polycyclic outlines.

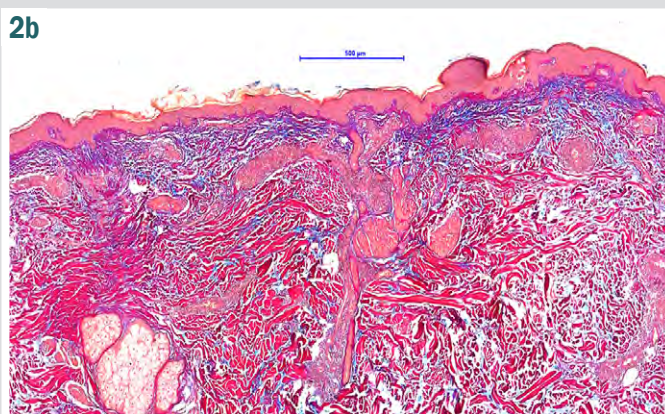
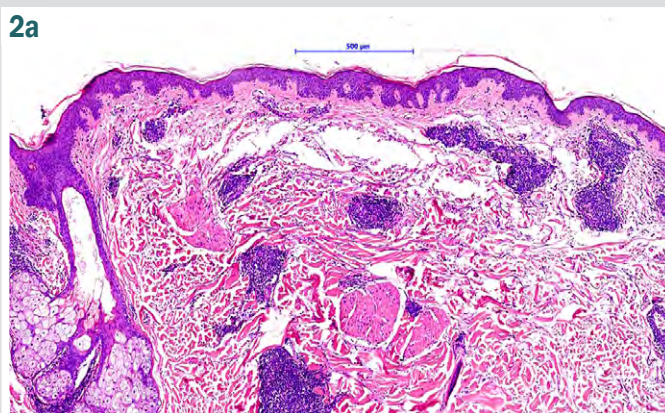


Fig. 2. Morphological features of reticular erythematous mucinosis.
a: H & E, mag. $\times 50$; b: Coll. Fe, mag. $\times 50$.



Fig. 3. Skin lesions within the forehead and hands in the form of multiple dense papules of white-light pink color with a waxy texture, and deep wrinkles in the area between the eyebrows.

revealed no fungal elements. When stained with colloidal ferum, accumulation of mucin is observed between the collagen fibers.

This morphological picture allows us to attribute dermatitis to the perivascular group (superficial and deep perivascular dermatitis) and, taking into account the clinical manifestations of the disease, most closely corresponds to reticular erythematous mucinosis (Fig. 2).

Clinical case 2. A woman born in 1964 complained of a rash on the skin of her face and hands, which was not accompanied by itching or pain. The gradual dynamics of the spread of efflorescences were noted: from single ones only within the extensor surface of the hands to their appearance on the skin of the forehead, earlobes. In addition to the rash, the patient constantly paid attention to changes in facial features. Thus, comparing the patient's photo a year ago, the formation of deep longitudinal wrinkles in the interbrow area, as well as edema of the upper third of the face, which leads to a decrease in the mobility of the facial muscles, is observed.

Regarding the cutaneous lesions, the patient had not previously sought medical attention, and this consultation represents the first clinical encounter. The allergy history is unremarkable, and she denies exposure to any triggering factors. No dermatological diseases are documented in the medical record or identified based on the obtained anamnesis. The patient also denies any history of travel abroad, particularly to tropical regions. Over the past five years, the patient has had stage II, grade 2 hypertension, which is pharmacologically compensated.

Objectively: multiple waxy-colored papules of firm consistency on palpation are present on the dorsal surfaces of both hands, measuring up to 0.2–0.3 cm in diameter, with a tendency to group and partial coalescence. Notably, a linear configuration of these efflorescences is observed. The skin of the forehead presents identical morphological elements, but there is a more pronounced density of both the affected and the visually healthy skin. Due to the formation of induration and deep wrinkles, the face takes on

the appearance of a “lion mask”. Within the earlobes and partially the auricles, the rash is similar in appearance and palpatory feeling of compaction. Changes in the mucous membranes are not detected during visual examinations.

The phenomena of self-regression of efflorescences during the observation period were not recorded. The presence of the above-mentioned clinical manifestations in the form of indurative papular changes, edema, and deformation of facial features primarily requires confirmation or exclusion of autoimmune diseases of the connective tissue, in particular scleroderma.

During morphological evaluation of the biopsy, a slight atrophy of the epidermis, thickening of the dermis due to fibrosis with compaction, and thickening of collagen bundles are determined. In the superficial and deep parts of the dermis, a slight perivascular lymphohistiocytic infiltrate is determined. In the examined material, within the dermis and during differential diagnosis using additional histochemical methods, congo red staining showed a negative reaction, and gentian violet staining was also negative. On PAS-AB staining, a positive reaction was detected, manifested as mucin deposition. On immunohistochemical examination with anti-Vimentin antibodies, strong cytoplasmic expression was detected in dermal fibroblasts (more than 85 % around the foci of mucinous deposition). The obtained data, considering the clinical manifestations of dermatosis, do not exclude the presence of cutaneous scleromyxedema.

Discussion

Pathological processes on the skin in both patients presented in this work belong to the group of primary mucinoses. But despite belonging to the same nosological category, the clinical manifestations are not homogeneous and demonstrate individual features both in the nature of efflorescences and in the pattern of their distribution on the skin. Therefore, we will consider each individual case in more detail.

Reticular erythematous mucinosis (REM) is a relatively rare nosological entity, which is confirmed by the absence of a clearly established population-based prevalence of this dermatosis. According to approximate estimates reported in the scientific literature, approximately 100 cases of this dermatosis have been documented in total [11]. REM can occur in individuals of either gender, but there is a female predominance [12,13]. In the clinical case presented by the authors, a male patient is described. Identification of the provoking factor for this dermatosis is significantly complicated and often remains uncertain. Possible trigger factors include ultraviolet radiation, hormonal changes, immunological dysregulation, or previous infections [12,14].

Thus, D. Tenea et al. described a case of REM occurrence in a woman with verified HIV infection [11]. In our patient's case, REM appears to have an idiopathic basis, as no potential triggering factors could be identified. From the available anamnestic data and the medical information system, it is known that the patient has no facts about prolonged exposure to the open air, harmful habits, or the presence of chronic diseases. During laboratory examination, the indicators of general clinical tests (blood and urine), biochemical indicators of liver and kidney function, examination for hepatitis, and HIV infection did not reveal any changes.

Analyzing the clinical picture from case 1, the appearance of a symmetrical rash on the skin of the chest and back in the form of erythematous-papular efflorescences, forming a reticular pattern in places, really corresponds to the manifestations of REM. However, the density on the periphery, the appearance on exposed areas of the body, and the partial clinical response to rather non-specific therapy require differential diagnosis. This, in turn, indicates a high level of clinical mimicry of this diagnosis and the need to exclude various nosologies, from granuloma annulare to mycosis fungoides. Special attention is required to differentiate it from lupus erythematosus. Despite the absence of atrophy and hyperkeratosis typical of discoid changes in our patient, lupus tumidus may still demonstrate certain clinical and morphological similarities [15,16,17].

To confirm such multivectorality in differentiation and clinical imitation, we can also cite a clinical case presented by B. Kenny et al. regarding an atypical manifestation of REM, which was clinically assessed as cutaneous larva migrans [13].

Thus, given the gender characteristics, atypical disease course, and clinical manifestations with high potential for visual mimicry, the management of the patient from the first case necessitated a clear correlation between clinical symptoms and morphological changes.

Scleromyxedema, despite the fact that it also belongs to the group of primary mucinosis in the form of diffuse myxedematous changes, is characterized by a more persistent, severe course with potential damage to various organs and systems, even with a possible fatal outcome [18,19]. This condition usually debuts in middle-aged people; according to some authors, the average age of registration of scleromyxedema is 59 years [19,20]. At the time of dermatological consultation, the patient

from case 2 was 60 years old, which corresponds to the characteristics of a typical onset of the pathological process. Scleromyxedema is a condition characterized by the following diagnostic triad: diffuse / generalized papular and scleroderma-like skin involvement, specific histological features in the form of mucin deposition, fibrosis, and fibroblast proliferation, as well as monoclonal gammopathy [19].

In our own described case, the patient has dense waxy papules on the hands and face, ears, edema, skin density, formation of folds on the forehead, with a tendency to facial expression disorders, as well as morphologically verified changes. The presence of efflorescences with dense infiltrate, edema primarily prompts the clinician to think about scleroderma-like changes; however, as the last case demonstrates, this may be a condition associated with mucinous deposition as well [21,22]. At the time of examination, there were no complaints about the patient's general condition, and the examination by specialists of the therapeutic profile, except for hypertension, did not reveal any changes. The indicators of general clinical and biochemical examinations were within the age norm. It should be noted that no structural or functional changes of the thyroid gland were identified. The patient was informed of the necessity to exclude or confirm monoclonal gammopathy and received a referral for consultation with an oncohematologist.

However, the described clinical case occurred prior to the full-scale invasion, specifically in February 2022, and the patient was subsequently lost to follow-up, making it impossible to determine her further diagnostic and therapeutic trajectory regarding the concomitant hematological diagnosis.

Therefore, in this case, precise nosological categorization is considerably challenging: according to certain studies, scleromyxedema in its classical sense is associated with paraproteinemias, whereas this form of mucinosis may also occur without the aforementioned concomitant changes. In the latter case, this may correspond to the manifestations of atypical lichen myxedematosus, which is likewise characterized by papular skin eruptions with a tendency toward widespread sclerosis, development of restricted facial mimetic mobility, and specific histological changes [19,23,24].

Since the presence or absence of gammopathy is a key diagnostic criterion for classical scleromyxedema, the cutaneous changes observed in our patient may be attributed either to her early presentation and the initial stages of this chronic and potentially protracted pathological process, or to the manifestation of atypical scleromyxedematous changes. Given the inability to definitively differentiate between these conditions, it was decided in this clinical situation to retain a generalized diagnostic definition of primary mucinosis, emphasizing the presence of a characteristic clinical and morphological pattern inherent to scleromyxedema.

That is why, even after morphological evaluation of the skin biopsy, in each individual case of dermatosis suspected of mucinosis, an interdisciplinary and comprehensive algorithm is important: visual assessment, histological picture – analysis of the comorbid background.

Conclusions

1. Primary mucinoses are characterized by significant clinical variability, which necessitates a broad differential diagnostic approach. In the case of reticular erythematous mucinosis, key mimicking conditions include both forms of lupus erythematosus and dermatoses with a polycyclic pattern, while scleromyxedema is primarily associated with scleroderma-like features of lesions.

2. Morphological correlation is crucial for the diagnosis of primary mucinosis, since it is the comparison of clinical manifestations with histological changes that allows for a correct diagnostic algorithm.

3. Familiarization of practicing specialists with the clinical manifestations and morphological features of cutaneous mucinoses is necessary for timely diagnosis and avoidance of erroneous interpretation and choice of treatment tactics for these rare but clinically variable dermatoses.

AI statement

The following artificial intelligence tool was used in the preparation of this manuscript: Gemini 3.5 Flash. It was used for language editing and translation. All AI-generated or AI-assisted content was carefully reviewed and edited by the authors, who assume full responsibility for the content of the manuscript.

Funding

The description of this clinical case is a fragment of the research project of the Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University: "Development of personalized approaches to the treatment of inflammatory dermatoses, hair diseases, STIs, and correction of age-related skin changes, taking into account comorbid pathology, aesthetic, and psychopathological factors", state registration 0124U003220 (2024–2029).

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

Надійшла до редакції / Received: 08.05.2026

Після доопрацювання / Revised: 13.07.2026

Схвалено до друку / Accepted: 23.07.2026

Information about the authors:

Makurina H. I., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Dermatovenereology and Aesthetic Medicine, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0002-3293-2748

Horodokina L. O., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Dermatovenereology and Aesthetic Medicine, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0002-3057-8685

Відомості про авторів:

Макуріна Г. І., д-р мед. наук, професор, зав. каф. дерматовенерології та естетичної медицини, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

Городокіна Л. О., д-р філософії, доцент каф. дерматовенерології та косметології з курсом дерматовенерології та естетичної медицини, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.



Лілія Городокіна (Liliia Horodokina)
lilgrdkn@gmail.com

References

1. Stabile G, Pesce N, Di Marco G, Podo Brunetti A, Bigotto GD, Guida S, et al. Primary cutaneous mucinoses in connective tissue diseases as a diagnostic and prognostic challenge. *Clin Dermatol*. 2025;43(6):810-27. doi: [10.1016/j.clindermatol.2025.09.028](https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2025.09.028)
2. Cárdenas-Gonzalez RE, Ruelas M, Candiani JO. Lichen myxedematosus: a rare group of cutaneous mucinosis. *An Bras Dermatol*. 2019;94(4):462-9. doi: [10.1590/abd1806-4841.20198478](https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20198478)
3. Sharquie K, Jabbar RI. Papular mucinosis (papular lichen myxedematosus): Clinical and histopathological evaluation. *Our Derm Online*. 2021;12(2):113-9. doi: [10.7241/ourd.20212.3](https://doi.org/10.7241/ourd.20212.3)
4. Ghaleb M, Bencheikroun K, El Ali FZ, Gallouj S, El Jouari O. Unusual presentation of primary cutaneous mucinosis with Blaschkoid Hemibody distribution: case report. *Oxf Med Case Reports*. 2025;2025(11):omaf244. doi: [10.1093/omcr/omaf244](https://doi.org/10.1093/omcr/omaf244)
5. Steinmann S, Guillet C, Cheng PF, Levesque MP, Dummer R, Koll M, et al. Identifying the potential origin of mucin in primary cutaneous mucinosis-A retrospective study and analysis using histopathology and multiplex fluorescence staining. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023;37(7):1302-10. doi: [10.1111/jdv.18992](https://doi.org/10.1111/jdv.18992)
6. Dallo C, Lee K, Cragun WC, Lee M. A Case of Papulonodular Mucinosis in a Patient With Systemic Lupus Erythematosus. *Am J Dermatopathol*. 2020;42(4):280-2. doi: [10.1097/DAD.0000000000001518](https://doi.org/10.1097/DAD.0000000000001518)
7. Verma G, Mrig PA, Gautam RK, Malhotra P. Trauma-induced Focal Nodular Mucinosis: A Rare Entity. *Indian Dermatol Online J*. 2018;9(1):50-2. doi: [10.4103/idoj.IDOJ_63_17](https://doi.org/10.4103/idoj.IDOJ_63_17)
8. Lesiak A, Włodarczyk M, Sobolewska A, Sieniawska J, Rogowski-Ty-Iman M, Sysa-Jedrzejowska A, et al. Can biologic treatment induce cutaneous focal mucinosis? *Postepy Dermatol Alergol*. 2014;31(6):413-6. doi: [10.5114/pdia.2014.40944](https://doi.org/10.5114/pdia.2014.40944)
9. Garber C, Rosmarin D, Nguyen B, Goodarzi M, Shinagare S, Jessup C, et al. Cutaneous mucinosis in a patient taking ustekinumab for palmoplantar psoriasis. *Dermatol Online J*. 2017;23(3):13030/qt2s2128vw.
10. Zhou X, Mubanga D, Chen Z, Bi X. Secondary Generalized Cutaneous Mucinosis Developed During Etanercept Treatment in a Patient with Psoriasis. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2022;15:987-92. doi: [10.2147/CCID.S368390](https://doi.org/10.2147/CCID.S368390)
11. Tenea D, Campaini C. Reticular Erythematous Mucinosis in an African Woman with HIV Infection: Case Report and Literature Review. *Case Rep Dermatol*. 2023;15(1):117-125. doi: [10.1159/000531464](https://doi.org/10.1159/000531464)
12. Bălăceanu-Gurău B, Tutunaru CV, Orzan OA. An Atypical Presentation of Reticular Erythematous Mucinosis: A Case Report and Comprehensive Literature Review. *J Clin Med*. 2025;14(6):2131. doi: [10.3390/jcm14062131](https://doi.org/10.3390/jcm14062131)
13. Kenny B, Lichtenwald D, Wright GR, Osmond A. A case report of a localized reticular erythematous mucinosis like eruption of the lower legs mimicking cutaneous larvae migrans. *SAGE Open Med Case Rep*. 2021;9:2050313X211003075. doi: [10.1177/2050313X211003075](https://doi.org/10.1177/2050313X211003075)
14. Takada T. Reticular erythematous mucinosis: Relationship between its dermoscopic and histopathological findings. *Clin Case Rep*. 2023;11(9):e7934. doi: [10.1002/ccr3.7934](https://doi.org/10.1002/ccr3.7934)
15. Burlando M, Molle MF, Guadagno A, Cozzani E, Parodi A. Reticular Erythematous Mucinosis: Exclusive Involvement of the Axillary Region. *Case Rep Dermatol*. 2021;13(3):441-4. doi: [10.1159/000517547](https://doi.org/10.1159/000517547)
16. Koritala T, Grubbs H, Crane JS. Tumid Lupus Erythematosus. [Updated 2023 Jun 28]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
17. Garcia B, Hasnaoui A, Ramdass P. Lupus Erythematosus Tumidus Misdiagnosed as Erythema Nodosum from Coccidioidomycosis. *Case Rep Dermatol*. 2024;16(1):128-32. doi: [10.1159/000538737](https://doi.org/10.1159/000538737)
18. Sunderkötter C, Bruns T, Pfeiffer C. Skleromyxödem [Scleromyxedema]. *Dermatologie (Heidelb)*. 2024;75(3):225-31. German. doi: [10.1007/s00105-024-05303-0](https://doi.org/10.1007/s00105-024-05303-0)
19. Knobler R, Geroldinger-Simić M, Kreuter A, Hunzelmann N, Moinsadeh P, Rongioletti F, et al. Consensus statement on the diagnosis and treatment of sclerosing diseases of the skin, Part 2: Scleromyxedema and scleroderma. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2024;38(7):1281-99. doi: [10.1111/jdv.19937](https://doi.org/10.1111/jdv.19937)
20. Rongioletti F, Merlo G, Cinotti E, Fausti V, Cozzani E, Cribier B, et al. Scleromyxedema: a multicenter study of characteristics, comorbidities, course, and therapy in 30 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69(1):66-72. doi: [10.1016/j.jaad.2013.01.007](https://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.01.007)
21. Collas O, Ellis S. E031 Scleromyxedema: a scleroderma mimic. *Rheumatology (Oxford)*. 2025;64(Suppl_3). doi: [10.1093/rheumatology/keaf142.268](https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaf142.268)
22. Aoki M, Matsushita S, Kawai K, Kanekura T. Scleromyxedema Clinically Resembling to Scleroderma. *Indian J Dermatol*. 2016;61(1):127. doi: [10.4103/0019-5154.174204](https://doi.org/10.4103/0019-5154.174204)

23. Letzelter M, Grimaux X. Scleromyxedema Without Monoclonal Gammopathy Treated with Intravenous Immunoglobulins. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2021;29(1):51-53.
24. Yootsoontorn M, Pratchyapruit W, Sudtikoonaseth P. Scleromyxedema Without Monoclonal Gammopathy in HIV Association Presenting with Leonine Facies and Madarosis: A Case Report. *J DMS.* 2018;43(6):148-51. Available from: <https://he02.tci-thaijo.org/index.php/JDMS/article/view/247712>

Стан кісткової тканини у передчасно народженої дитини з некротизуючим ентероколітом та хворобою Гіршпрунга: клінічний випадок

Л. С. Овчаренко^{ID B,C,F}, Л. М. Боярська^{ID A}, Т. С. Герасімчук^{ID D}, М. О. Макарова^{ID D},
Ю. В. Котлова^{ID D}, А. Ю. Цимбал^{ID 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:

передчасно народжені діти, некротизуючий ентероколіт новонароджених, хвороба Гіршпрунга, неонатальна остеопенія, ультразвукова денситометрія.

Патологія. 2026.
Т. 23, № 2(67).
С. 168-174

Передчасно народжені діти мають високий ризик метаболічних порушень кісткової тканини, зокрема остеопенії, через недостатню внутрішньоутробну мінералізацію кісток і незрілість ентерального всмоктування кальцію й фосфору. Ризик зростає, коли виникає хірургічна патологія шлунково-кишкового тракту, через післяопераційні зміни, тривале парентеральне харчування та мальабсорбцію мінералів і вітаміну D.

Мета роботи – оцінити мінеральну щільність кісткової тканини (МЩКТ) у недоношеної дитини з коморбідною патологією кишківника та ознайомити лікарів-практиків із клінічним досвідом.

Матеріали і методи. Дитину обстежено в КНП «Міська дитяча лікарня № 5» ЗМР (м. Запоріжжя, Україна). МЩКТ оцінювали за допомогою кількісної ультразвукової денситометрії (QUS) шляхом вимірювання швидкості поширення ультразвуку (SOS, м/с) та Z-score на сонометрі Sunlight Omnisense 9000. Діагноз некротизуючого ентероколіту (НЕК) з перфорацією кишківника та хвороби Гіршпрунга (ХГ) встановлено на основі клінічних, лабораторних, інструментальних даних і результатів лапаротомії з гістологічним підтвердженням.

Результати. Протягом 20-місячного спостереження за передчасно народженим хлопчиком (31 тиждень гестації) зафіксовано ускладнений перебіг неонатального періоду: дихальні розлади, легеневі кровотечі та НЕК хірургічної стадії на 16 добу. Інтраопераційно виявлено перфорації клубової кишки та зону звуження; патогістологічно підтверджено ХГ. Після тривалої реабілітації з приводу неонатального сепсису (107 діб) і рецидивних кишкових інфекцій діагностовано тяжкий дефіцит маси тіла. До 17 місяців скорегованого віку відношення маси до довжини тіла досягло рівня нижче середнього (15 перцентиль) при стабільній динаміці росту (-1 до +1 Z-score). За результатами ультразвукової денситометрії у скорегованому віці 6,5–9,0 місяців виявлено суттєве зниження МЩКТ (Z-score від -2,9 до -3,1), що відповідало неонатальній остеопенії. Після двомісячного курсу препарату кальцію визначено нормалізацію МЩКТ (Z-score від +0,3 до +1,7), що свідчить про відновлення темпів мінералізації.

Висновки. Передчасно народжена дитина (термін гестації при народженні – 31 тиждень) з коморбідними захворюваннями кишківника (НЕК, ХГ) у віці до 20 місяців мала вкрай сповільнену мінералізацію кісток, а саме ознаки нижчої кісткової маси порівняно з контрольною групою дітей (база даних ультразвукового сонометра Sunlight Omnisense 9000). Згідно з результатами дослідження, передчасно народжені діти з хворобами кишківника потребують особливої уваги педіатрів щодо оцінювання росту та здоров'я кісток.

Keywords:

preterm infants, neonatal necrotizing enterocolitis, Hirschsprung disease, neonatal osteopenia, ultrasound densitometry.

Pathologia.
2026;23(2):168-174

Bone tissue status in a preterm infant with necrotizing enterocolitis and Hirschsprung's disease: a clinical case

L. S. Ovcharenko, L. M. Boiarska, T. S. Herasimchuk, M. O. Makarova, Yu. V. Kotlova, A. Yu. Tsymbal

Preterm infants are at high risk of developing metabolic bone disorders, particularly osteopenia, due to insufficient intrauterine bone mineralization and immaturity of the mechanisms of enteral calcium and phosphorus absorption. This risk is further increased in the presence of gastrointestinal surgical pathology. Postoperative alterations, prolonged dependence on parenteral nutrition, and malabsorption of minerals and vitamin D create additional conditions for impaired mineralization.

Aim. To assess bone mineral density (BMD) in a preterm infant with comorbid intestinal pathology and to familiarize practicing physicians with relevant clinical experience.

Materials and methods. The patient was examined at the MNE "Municipal Children's Hospital No. 5" ZRC (Zaporizhzhia, Ukraine). BMD was assessed using quantitative ultrasound (QUS) by measuring the speed of sound (SOS, m/s) and calculating the Z-score with the Sunlight Omnisense 9000 sonometer (Sunlight Medical Ltd., Israel). The diagnosis of necrotizing enterocolitis with intestinal perforation and Hirschsprung's disease was established based on clinical, laboratory, and instrumental findings, as well as results of diagnostic laparotomy with histological confirmation.

Results. During a 20-month follow-up of a preterm male infant (gestational age 31 weeks), a complicated neonatal course was documented, including respiratory distress, pulmonary hemorrhage, and surgically treated necrotizing enterocolitis on

day 16 of life. Intraoperatively, ileal perforations and a stenotic segment were identified; Hirschsprung disease was confirmed histopathologically. Following prolonged rehabilitation for neonatal sepsis (107 days) and recurrent intestinal infections, severe failure to thrive was observed. By 17 months of corrected age, the weight-for-length ratio reached the “below average” range (15th percentile) with stable linear growth dynamics (ranging from -1 to +1 Z-score). Ultrasound densitometry performed at a corrected age of 6.5–9.0 months revealed a marked reduction in BMD (Z-score ranging from -2.9 to -3.1), consistent with neonatal osteopenia. After a 2-month course of calcium supplementation, normalization of BMD was achieved (Z-score ranging from +0.3 to +1.7), indicating restoration of bone mineralization rates.

Conclusions. A preterm infant born at 31 weeks' gestation with comorbid intestinal diseases (necrotizing enterocolitis and Hirschsprung's disease) demonstrated markedly delayed bone mineralization up to 20 months of age, with evidence of reduced bone mass compared with the reference population (based on the Sunlight Omnisense 9000 ultrasound sonometer database). This case highlights that preterm infants with intestinal pathology require special attention from pediatricians, particularly regarding growth assessment and bone health monitoring.

Передчасно народжені діти мають підвищений ризик недостатньої мінералізації кісток, оскільки саме протягом третього триместру вагітності відбувається інтенсивне формування скелету плода, коли накопичується майже 80 % кальцію, необхідного для фізіологічної мінералізації кісткової тканини. Передчасне народження перериває критичний період формування та мінералізації скелета плода, що у ранньому віці може призвести до розвитку остеопенії, а надалі може спричиняти розвиток остеопорозу [1,2,3,4].

У новонароджених із захворюваннями шлунково-кишкового тракту найчастіше виявляють неонатальну остеопенію, що асоційована зі зниженням мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) та підвищує ризик переломів кісток [5]. Водночас саме екстремально та дуже недоношені діти мають вищі ризики розвитку гострого пошкодження шлунково-кишкового тракту при розвитку некротизуючого ентероколіту (НЕК), що загрожує життю немовлят. При ранній діагностиці НЕК доцільним є консервативне лікування, але в 20–40 % випадків захворювання новонароджені потребують хірургічного втручання [6].

Встановлено, що діти з анамнезом НЕК мають підвищений ризик розвитку порушень мінералізації кісткової тканини на ранньому етапі життя порівняно з дітьми без НЕК [7]. Найчастіше при НЕК виявляють ураження термінального відділу тонкої кишки, що надалі впливає на процеси всмоктування розщеплених речовин, які опосередковано порушують всмоктування кальцію в верхніх відділах тонкого кишківника [7].

У немовлят одним із рідкісних захворювань, що також уражають кишківник, є хвороба Гіршпрунга (ХГ). При ХГ виявляють зокрема пошкодження товстого кишківника. ХГ характеризується значним зниженням або відсутністю гангліозних клітин у товстій кишці, що спричиняє порушення перистальтики кишківника та розвиток кишкової непрохідності [8,9,10].

Ентероколіт, асоційований із ХГ, є одним із найпоширеніших ускладнень, яке може виникнути в будь-який час від періоду новонародженості до дорослого віку [11,12]. Клінічна картина ентероколіту при ХГ під час гострої фази включає блювання жовцю, лихоманку, виражене здуття живота, крім того, може виникнути перфорація кишки, бо гістологічні зміни є суттєвими: агангліоз у м'язово-підслизовому нервовому сплетінні, атрофія слизового шару кишки, розвиток ускладнень (абсцес крипт, скупчення лейкоцитів і виразки в ураженій стінці кишки) [12].

Встановлено, що з прогресом у хірургічному лікуванні ХГ смертність значно знизилася та становить від 1 % до 10 % [13,14]. В окремих випадках, як правило, після видалення ураженої частини кишківника, діагностують синдром короткого кишківника, що може призвести до недостатнього засвоєння поживних речовин і має віддалений вплив на подальше зростання [15,16].

У доступній фаховій літературі виявлено недостатню кількість публікацій із результатами досліджень кісткової маси в дитинстві у дітей, народжених передчасно, з анамнезом НЕК чи ХГ. Дослідження з цього питання важливі, оскільки діти з патологією кишківника можуть мати значні порушення мінералізації кісток через вплив таких факторів, як тривалість лікування, мікробіологічні зміни та хірургічні втручання. Розуміння цих аспектів сприятиме вдосконаленню стратегії профілактики та лікування, спрямовані на збереження здоров'я кісткової тканини у цієї вразливої популяції дітей.

Мета роботи

Оцінити МЩКТ у недоношеної дитини з коморбідною патологією кишківника та ознайомити лікарів-практиків з клінічним досвідом.

Матеріали і методи дослідження

Розглянуто медичну документацію недоношеної дитини, яка народилася у гестаційному віці 31 тиждень.

Стан МЩКТ у дитини визначали за швидкістю поширення ультразвуку (SOS, м/с) у ділянці діафізу великогомілкової кістки. Цей показник порівнювали з очікуваними значеннями вікової норми з репрезентативної бази даних за критерієм Z-score ультразвукового сонометра Sunlight Omnisense 9000 на базі кафедри дитячих хвороб Запорізького державного медико-фармацевтичного університету (завідувач кафедри – заслужений діяч науки та техніки України, д-р мед. наук, професор Л. С. Овчаренко) та КНП «Міська дитяча лікарня № 5» ЗМП (м. Запоріжжя, Україна); (в. о. медичного директора – Р. Л. Шевченко).

Дослідження виконано з дотриманням основних біоетичних принципів і прав людини відповідно до положень Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (1964 року з подальшими змінами), Конвенції Ради Європи з прав людини і біомедицини (1997 року) та чинного законодавства України. Протокол дослідження розглянуто і схвалено Комісією

з питань біоетики Запорізького державного медико-фармацевтичного університету (протокол № 2 від 06.02.2026 року). До залучення дитини у дослідження від батьків або законних представників отримано письмову інформовану згоду на участь та публікацію анонімізованих даних.

На підставі клініко-лабораторних та інструментальних даних обстеження дитини, за результатами діагностичної лапаротомії встановлено діагноз некротизуючого ентероколіту з перфорацією кишківника. Після гістологічного вивчення резекційного зразка кишки як гістологічна знахідка встановлено діагноз хвороби Гіршпрунга.

Спостереження й оцінювання розвитку дитини здійснювали, враховуючи скоригований вік. Фізичний розвиток передчасно народженої дитини оцінювали за масою тіла, зростом та окружністю голови за таблицями Фентона до 40 тижнів скоригованого віку, після цього наступний розвиток порівнювали з віковими стандартами відповідно до Наказу МОЗ України від 13 вересня 2024 року № 1590 [17].

Результати

Дитина народилася в другому півріччі 2022 року від II вагітності, I пологів. Під час спостереження за розвитком плода за результатами ультразвукової діагностики на 13, 17, 21 тижнях гестації спостерігали підвищення тонуусу матки, низьке прикріплення хоріона, потовщення плаценти, діагностували децидуальний поліп у цервікальному каналі. Жінка госпіталізована в перинатальний центр III рівня надання допомоги з регулярними переймами, стрімкою пологовою діяльністю через 2 години після передчасного відходження навколоплідних вод. За умов інтенсивної пологової діяльності вагітній антенатально не було призначено стероїди для запобігання респіраторного дистрес-синдрому у передчасно народженої дитини. Перший період пологів тривав 6 годин 25 хвилин, другий – 20 хвилин. Пологи самостійні передчасні в терміні гестації 31 тиждень у передньому виді потиличного передлежання. Навколоплідні води чисті. Народився хлопець із масою тіла 1420 г (32 перцентиль), довжина тіла – 43 см (83 перцентиль), обвід голови – 27 см (16 перцентиль). Фізичний розвиток дитини відповідав гестаційному віку. Оцінка за шкалою Апгар на 1 та 5 хвиликах – 5 та 6 балів відповідно; за шкалою Сільвермана – 8 балів, що відповідає тяжкому ступеню респіраторного дистрес-синдрому.

Невідкладну допомогу дитині надано за умов забезпечення адекватного теплового захисту під джерелом променевого тепла та з використанням столу з підігрівом. Стан дитини не покращився після неінвазивної штучної вентиляції легень (ШВЛ) через маску апаратом Neoruff протягом 5 хвилин: концентрація $SpO_2 < 80\%$, частота серцевих скорочень – 85–95 уд./хв. Новонароджений заінтубований і переведений на інвазивну ШВЛ. Призначено сурфактант-замісну терапію порактантом альфа в дозі 200 мг/кг.

На другу добу життя зафіксовано різку негативну динаміку – прогресування дихальних розладів. Діагностовано легенеvu кровотечу. Дитину переведено

на високочастотну осциляторну вентиляцію легень, продовжено гемостатичну терапію. На третю добу життя стан ускладнився розвитком напруженого пневмотораксу правої легені. Здійснено дренування плевральної порожнини за Бюлау, що функціонувало 11 діб. На дев'яту добу життя стан дитини дещо стабілізувався, хлопця переведено на стандартну ШВЛ.

У віці 12 днів виник повторний епізод легеневої кровотечі. Крім гемостатичної терапії, дитина отримала повторні гемотрансфузії через значну крововтрату та розвиток тяжкої анемії змішаного генезу.

З перших годин життя новонародженому проводили часткове парентеральне харчування, що забезпечувало до 3–4 діб життя отримання 3,5 г/кг амінокислот, 3,2 г/кг ліпідів при швидкості утилізації глюкози 4–8 мг/кг/хв. Хлопець ентерально отримував готову спеціальну рідку суміш для передчасно народжених дітей із вмістом білка 2,9 г в 100 мл суміші; ознаки харчової інтолерантності на цьому етапі не виявляли, тому об'єм ентерального харчування повільно збільшували з 8 мл/добу до 25–30 мл/добу.

Незважаючи на вжиті заходи, стан дитини залишався вкрай тяжким. У віці 2 тижні у зв'язку з харчовою інтолерантністю скасовано ентеральне харчування, розгорнуто алгоритм надання допомоги новонародженому з припущенням про виникнення НЕК. Здійснено дренування черевної порожнини, отримано великий об'єм газу та жовчі.

Наступної доби виник третій епізод легеневої кровотечі, проведено гемостатичну терапію, трансфузію свіжозамороженої плазми. Стан хлопця залишався вкрай тяжким, його оцінено як критичний. Клінічні ознаки парезу кишківника не мали тенденції до зменшення: перистальтику не виявлено, випорожнень не було, живіт збільшувався в об'ємі щодня.

За результатами динамічного рентгенологічного дослідження черевної порожнини виявлено пневматоз кишкової стінки, дилатацію кишки, пневмоперитонеум. Діагностовано розвиток хірургічної стадії некротичного ентероколіту. На 16 добу життя виконано серединну лапаротомію та ревізію органів черевної порожнини. Під час огляду клубової кишки на відстані 10 см від ілеоцекального кута виявлено два перфораційні отвори, надалі при ревізії тонкого кишківника виявлено ще дві перфорації та передперфорації. Стінки клубової кишки тонкі, розширені.

Виконано резекцію тонкого кишківника (10 см), клубової кишки в межах здорової тканини привідного відділу з її заглушенням, виведено кінцеву ілеостому. Під час ревізії дистальної ділянки клубової кишки визначено, що в локусі її впадіння в ілеоцекальний кут кишка різко звужена. Здійснили огляд товстої кишки, що мала вигляд щільного (нефункціонального) шнура. На підставі цих даних у пацієнта припустили розвиток ХГ.

Діагноз після оперативного втручання: некротичний ентероколіт; численні перфорації кишківника; поширений каловий перитоніт; стеноз клубової кишки; хвороба Гіршпрунга (?).

Під час патогістологічного дослідження в м'язовому шарі товстої кишки визначено виражену атрофію гангліїв із ділянками часткового агангліозу, атрофію

Таблиця 1. Динамічне клініко-лабораторне обстеження передчасно народженої дитини

Показник, одиниці вимірювання	Вік (дні), СВ (місяці)					Референтні значення
	20 днів	3,5 міс.	9 міс.	15 міс.	18 міс.	
Фосфор, ммоль/л	–	–	1,60	1,60	1,79	0,81–2,07
Загальний кальцій, ммоль/л	1,75	2,44	2,27	2,60	2,55	2,5–3,0
Іонізований кальцій, ммоль/л	–	–	–	1,37	1,36	1,12–1,32
Фосфатаза лужна, Од/л	467,0	903,0	440,0	336,6	434,5	104,0–345,0
Вітамін D загальний, нг/мл	–	18,7	79,9	51,9	38,6	30,0–80,0 – достатній рівень; >80,0 – можливий токсичний ефект

слизового шару та хронічне запалення з набряком всієї товщі кишки.

Надалі стан дитини залишався тривалий час дуже тяжким, прогностично загрозливим для життя, без суттєвої динаміки. Тяжкість зумовлена розвитком неонатального сепсису, респіраторними розладами за умов формування бронхолегеневої дисплазії, неврологічною симптоматикою на фоні морфофункціональної незрілості.

За термін лікування та відновлення (107 днів) пацієнт отримав 10 курсів антибактеріальної терапії, замісну терапію внутрішньовенним імунoglobulinом, симптоматичну терапію. Досягнуто позитивної динаміки, зокрема зменшилися респіраторні розлади, зникла киснева залежність. У неврологічному статусі також визначено позитивну динаміку: хлопчик фіксував погляд, слідкував за предметом, з'явилось нетривале гуління.

Дитина почала самостійно повільно з'їдати цільовий об'єм рідкої суміші для передчасно народжених дітей зі 100 % гідролізованим сироватковим білком, а надалі – спеціальні суміші для передчасно народжених дітей. У віці 3,5 місяця (скорегований вік (СВ) – 6 тижнів) виписаний додому.

На час виписки дитина мала показники фізичного розвитку, що характеризували її сповільнений ріст: маса тіла – 3300 г (-1,62 Z), довжина тіла – 51 см (-1,67 Z), об'єм голови – 35,5 см (-1,29 Z). Розвантажувальна стома функціонувала задовільно та у віці 6 місяців радикально скорегована за методом Soave–Boley.

Надалі хлопець двічі (СВ – 6,5 місяця, 8 місяців) перебував на стаціонарному лікуванні з приводу кишкових інфекцій. У цей період мав тяжкий дефіцит маси тіла (5350 г і 6085 г відповідно) – показники

співвідношення маси тіла до довжини тіла нижчі за третій перцентиль, що характеризувало недостатність харчування.

Після проведеного лікування та підсиленого харчування нутритивний статус пацієнта дещо покращився: у СВ 17 місяців маса тіла відновилася до 9500 г, що у співвідношенні маси до довжини тіла відповідало рівню нижче середнього (характерне для 15 % дітей цієї популяції). За наступні місяці життя (з 17 до 19 місяців) маса тіла збільшилася на 350 г. Це відповідало нормальним показникам збільшення маси тіла, оскільки відповідало діапазону 90–398 г (від -1 Z до 0 Z) оцінювальної таблиці динаміки маси тіла хлопців віком до 2 років [17].

Оцінка довжини тіла дитини була в межах середніх значень протягом усього періоду спостереження: від -1 Z до +1 Z у СВ від 6,5 місяця (68,0 см) до 19 місяців (82,5 см). Динамічне інтервальне оцінювання (інтервал вимірювань – 2 місяці) відповідало нормальній динаміці збільшення довжини тіла (від -1 Z до +1 Z).

Під час госпіталізації в СВ 6,5 та 9,0 місяця виконано денситометрію. У результаті визначено суттєве зниження МЩКТ: Z-score -2,9, SOS 2877 м/с та -3,1, SOS 2940 м/с відповідно в СВ 6,5 місяця та 9 місяців. Ці дані відповідають визначенню неонатальної остеопенії у передчасно народжених дітей.

Розпочато курс лікування препаратом кальцію (елементарний кальцій 500 мг на добу, оральна форма) протягом 2 місяців. Розчин вітаміну D3 (у дозі 1000 МО) дитина отримувала постійно відповідно до Наказу МОЗ України від 17.04.2023 року № 730 «Про затвердження Стандартів медичної допомоги «Профілактика та лікування аліментарного рахіту». Зафіксовано виражену позитивну динаміку показників

1

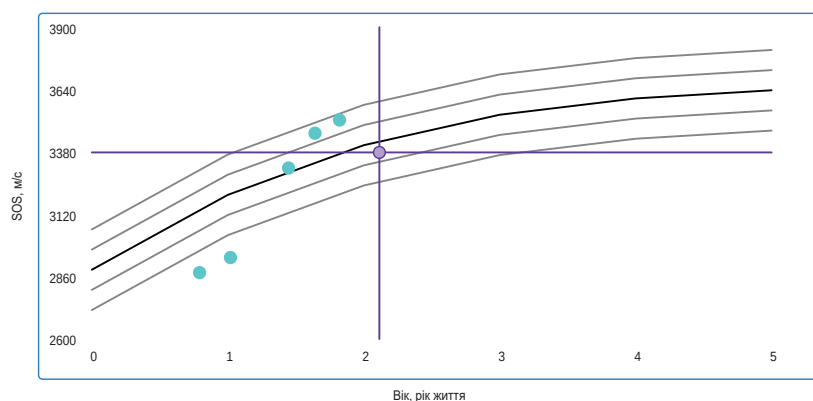


Рис. 1. Динаміка показників SOS (м/с) протягом терміну спостереження.

МЩКТ. У СВ 15 місяців зафіксовано нормалізацію показників: Z-score 0,3, SOS 3313 м/с.

Надалі динамічні вимірювання з інтервалом 3 місяці двічі показали стабільне підвищення показників: Z-score +1,4 та +1,7, SOS 3458 м/с і 3513 м/с. Це інтерпретували як відновлення фізіологічних темпів мінералізації. Разом із тим, контрольне дослідження МЩКТ у СВ 2 роки показало певне погіршення параметрів (Z-score -0,5, SOS 3378 м/с).

Динамічне клініко-лабораторне обстеження дало змогу виявити достатні концентрації в сироватці крові загального / іонізованого кальцію та фосфору (табл. 1). Зафіксовано вищі концентрації лужної фосфатази відповідно до максимально низьких значень МЩКТ, а також поступове підвищення вмісту вітаміну D у сироватці крові.

Зауважимо, що під час моніторингу психомоторного розвитку, який виконували з урахуванням СВ, оцінюючи ключові сфери розвитку: грубу та дрібну моторику, мовленнєвий і когнітивний розвиток, соціально-емоційну сферу, – констатували відповідність віковій нормі. Час і послідовність прорізування зубів також відповідали віковій нормі.

Разом із тим, певне погіршення параметрів МЩКТ (Z-score -0,5, SOS 3378 м/с), зафіксоване під час контрольного дослідження в СВ 2 роки, може свідчити про нестабільність процесів кісткового ремоделювання, їх лабільність і доцільність подальшого моніторингу з корекцією факторів ризику (рис. 1).

Обговорення

Оцінювання стану кісткової системи у передчасно народжених дітей в останнє десятиріччя привертає увагу неонатологів і педіатрів. Саме ця когорта дітей через недостатню внутрішньоутробну мінералізацію кісток і незрілість механізмів ентерального всмоктування кальцію та фосфору перебувають у групі високого ризику розвитку метаболічних порушень кісткової тканини, зокрема остеопенії [18]. Навіть в неонатальному періоді виникає ризик виникнення переломів кісток, а при подальшому зростанні дитини розвивається остеопороз із високим ризиком інвалідизації. Цей ризик посилюється за наявності у новонароджених коморбідних станів, особливо хірургічної патології шлунково-кишкового тракту.

Клінічні випадки некротичного ентероколіту у передчасно народжених дітей, на жаль, не є рідкістю в практиці неонатологів. Частота НЕК у дітей із дуже малою масою тіла при народженні становить 5–10 %, летальність – до 30 % випадків. Зважаючи на досвід світової доказової медицини, методи діагностики, лікування та профілактики НЕК удосконалені та чітко сформульовані у національній настанові [19]. Визначено найімовірніші причини розвитку НЕК і найчастішу тонкокишкову локалізацію ураження [20].

Діагностика поєднання НЕК та агангліозу товстої кишки у передчасно народжених дітей має очевидні обмеження, пов'язані з частотою хвороби Гіршпрунга – 1 на 5000 новонароджених. У фаховій літературі доволі детально описано клінічні прояви й ускладнення ХГ, як-от запальний ентероколіт, кишкова

непротичність і розвиток геморагічного ішемічного некротичного ентероколіту з ізольованою перфорацією товстої кишки при пізній діагностиці захворювання. Ці ускладнення потребують клінічного диференціювання і між собою, і щодо можливого НЕК у передчасно народжених дітей. Наведені факти узгоджуються з поодинокими даними, що наведені в міжнародній науковій літературі, та підтверджуються результатами аналізу клінічного випадку, описаного в цій статті [21,22,23].

В описаній клінічній ситуації у передчасно народженої дитини з тяжким ураженням кишківника очікуваними є зміни кісткового метаболізму з розвитком неонатальної остеопенії. Її формування спричинене також терміном народження – на 31 тижні гестації, що перервало фізіологічний період внутрішньоутробного інтенсивного накопичення мінералів у кістках, а також дуже малою масою тіла дитини при народженні, комбінацією тяжких коморбідних станів, які зумовили тривале системне запалення та необхідність резекції частини кишківника, зменшили ефективну площу всмоктування поживних речовин, вітамінів і мінералів. Дитина потребувала тривалого парентерального харчування, мала значне медикаментозне навантаження, перебувала в стані тривалої іммобілізації, що кумулятивно призвело до зниження мінеральної щільності кісткової тканини [24,25,26,27].

Незважаючи на те, що дитина з відновленим ентеральним харчуванням у стабільному стані у віці 3,3 місяця (СВ 6 тижнів) виписана до дому, прогноз щодо відновлення стану її кісток залишався непередбачуваним. Про це свідчили результати динамічного вимірювання швидкості поширення ультразвуку (SOS, м/с) та її оцінювання (Z-score): -2,9 і -3,1 відповідно до вікової норми немовлят у 6,5 і 9,0 місяця. Такі показники визначають стійкий дефіцит мінералізації та високий ризик порушень ремоделювання кісткової тканини на фоні білково-енергетичної недостатності.

Знання щодо віддалених результатів у пацієнтів із ХГ накопичуються. Системну та локальну регуляцію гомеостатичного циклу кальцію в організмі людини вітаміном D і паратиреоїдним гормоном нині вивчено доволі детально. Встановлено, що у здорових осіб системний рівень вітаміну D позитивно корелює з експресією рецепторів вітаміну D товстої кишки. Вітамін D збільшує всмоктування кальцію в кишківнику, запобігає втраті кальцію в нефронах нирок і гальмує резорбцію кісткової тканини загалом. У пацієнтів із захворюваннями кишківника, що супроводжуються запаленням товстої кишки, встановлено знижену експресію рецепторів вітаміну D, що може спричиняти порушення мінералізації кісткової тканини у дітей [28,29].

Згідно з результатами аналізу клінічного випадку, під спостереженням перебувала значно передчасно народжена дитина з типовим перебігом постнатальної остеопенії: вираженим дефіцитом кісткової щільності протягом першого року життя та ймовірною нормалізацією показника на другому році; водночас не можна виключити подальші коливання показників. Клінічний випадок, який описали, підтверджує необхідність тривалого спостереження та індивідуалізованого

підходу до оцінювання стану кісткової тканини у таких пацієнтів, особливо на фоні тяжких супутніх станів.

Дослідження має певні обмеження. Зокрема, представлено результати обстеження лише одного пацієнта, що не дає змоги робити узагальнення щодо отриманих результатів. Хоча дослідження підтверджує важливість ранньої діагностики ХГ та порушення мінерального обміну у передчасно народженої дитини, невеликий розмір вибірки обмежує його висновки. Крім того, не було проведено генетичне тестування, і тому неможливо зробити остаточні висновки щодо етіології вродженої аномалії у пацієнта.

Висновки

1. Описано клінічний випадок типового перебігу постнатальної остеопенії у значно передчасно народженої дитини, яка мала тяжку хірургічну патологію в неонатальному періоді.

2. У перший рік життя дитини визначено виражений дефіцит мінеральної щільності кісток, що поступово коригувався лише після курсу лікування кальцієм і продовженням вітамінотерапії Д3. Нормалізації показника досягнуто на другому році життя, надалі коливання МЦКТ помірні.

3. Результати аналізу клінічного випадку підтверджують доцільність тривалого й індивідуалізованого спостереження за станом кісткової тканини у передчасно народжених дітей для ранньої діагностики остеопенії, своєчасної корекції факторів ризику, а також для медикаментозного забезпечення нормальної мінералізації кісткової тканини та зменшення ймовірності ускладнень надалі.

Декларація щодо використання ШІ

Під час підготовки статті використано такі інструменти штучного інтелекту: велика мовна модель Gemini (розробник Google). Її застосовано для мовного редагування, перекладу термінологічних блоків англійською мовою та пошуку профільної літератури. Усі фрагменти, створені або опрацьовані з використанням ШІ, перевірені та відредаговані авторами, які несуть повну відповідальність за зміст статті.

Фінансування

Дослідження здійснено без фінансової підтримки.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 11.03.2026

Після доопрацювання / Revised: 13.05.2026

Схвалено до друку / Accepted: 22.05.2026

Відомості про авторів:

Овчаренко Л. С., д-р мед. наук, професор каф. дитячих хвороб, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-9711-1329

Боярська Л. М., канд. мед. наук, професор, зав. каф. дитячих хвороб, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-2297-7635

Герасімчук Т. С., канд. мед. наук, доцент каф. дитячих хвороб, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-5251-2444

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

ORCID ID: 0000-0003-2092-2240

Котлова Ю. В., канд. мед. наук, доцент каф. дитячих хвороб, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-2202-0873

Цимбал А. Ю., PhD, асистент каф. дитячих хвороб, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-6125-2776

Information about the authors:

Ovcharenko L. S., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pediatric Diseases, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Boiarska L. M., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Pediatric Diseases, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Herasimchuk T. S., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pediatric Diseases, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Makarova M. O., MD, PhD, Associate Professor of Pediatric Surgery, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Kotlova Yu. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pediatric Diseases, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Tsymbal A. Yu., MD, PhD, Assistant at the Department of Pediatric Diseases, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.



Анна Цимбал (Anna Tsymbal)

annatsymbal26@gmail.com

References

- Magnusson A, Swolin-Eide D, Elfvin A. Body composition and bone mass among 5-year-old survivors of necrotizing enterocolitis. *Pediatr Res.* 2023;93(4):924-31. doi: [10.1038/s41390-022-02236-z](https://doi.org/10.1038/s41390-022-02236-z)
- Tsymbal AY, Kotlova YV. [Dynamics of changes in the velocity of ultrasound propagation in the bone tissue of premature children according to the data of ultrasound densitometry]. *Pathologia.* 2023;20(2):154-61. doi: [10.14739/2310-1237.2023.2.279312](https://doi.org/10.14739/2310-1237.2023.2.279312)
- Wang J, Zhao Q, Chen B, Sun J, Huang J, Meng J, et al. Risk factors for metabolic bone disease of prematurity: A meta-analysis. *PLoS One.* 2022;17(6):e0269180. doi: [10.1371/journal.pone.0269180](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0269180)
- Angelika D, Ugrasena I, Etika R, Rahardjo P, Bos AF, Sauer P. The incidence of osteopenia of prematurity in preterm infants without phosphate supplementation: A prospective, observational study. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(18):e25758. doi: [10.1097/MD.00000000000025758](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000025758)
- Cerar S, Vurzer L, Salamon AS, Kornhauser Cerar L, Trdan M, Robek D, et al. Diagnostics of Metabolic Bone Disease in Extremely Preterm Infants-Clinical Applicability of Bone Turnover Biochemical Markers and Quantitative Ultrasound. *Children (Basel).* 2024;11(7):784. doi: [10.3390/children11070784](https://doi.org/10.3390/children11070784)
- Wilson BM, Ko FC, Moran MM, Adra A, Rasmussen MB, Thymann T, et al. Skeletal consequences of preterm birth in pigs as a model for preterm infants. *J Bone Miner Res.* 2024;39(6):791-803. doi: [10.1093/jbmr/zjae064](https://doi.org/10.1093/jbmr/zjae064)
- Wang LW, Chu CH, Lin YC, Huang CC; Taiwan Premature Infant Follow-up Network. Growth outcome trends after necrotizing enterocolitis in preterm infants across changes in nutritional practices. *Pediatr Res.* 2025 Dec 17. doi: [10.1038/s41390-025-04651-4](https://doi.org/10.1038/s41390-025-04651-4)
- Bokova E, Prasade N, Rosen JM, Lim IIP, Levitt MA, Rentea RM. State of the Art Bowel Management for Pediatric Colorectal Problems: Spinal Anomalies. *Children (Basel).* 2023;10(9):1558. doi: [10.3390/children10091558](https://doi.org/10.3390/children10091558)
- Dipasarosa R, Bustam NA, Sahiratmadja E, Susanto PS, Sribudiani Y. Literature review: enteric nervous system development, genetic and epigenetic regulation in the etiology of Hirschsprung's disease. *Heliyon.* 2021;7(6):e07308. doi: [10.1016/j.heliyon.2021.e07308](https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e07308)
- Zhang Y, Xiang X, Li X, Feng W, Guo Z. Early intervention in Hirschsprung's disease: effects on enterocolitis and surgical outcomes. *BMC Pediatr.* 2024;24(1):476. doi: [10.1186/s12887-024-04956-z](https://doi.org/10.1186/s12887-024-04956-z)

11. Huerta CT, Ramsey WA, Davis JK, Saberi RA, Gilna GP, Parreco JP, et al. Nationwide Outcomes of Immediate Versus Staged Surgery for Newborns with Rectosigmoid Hirschsprung Disease. *J Pediatr Surg*. 2023;58(6):1101-6. doi: [10.1016/j.jpedsurg.2023.02.014](https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2023.02.014)
12. Alsaif S, Aljarbou T, Alrahili M, Alsherbini L, Maghoula M, Alluwaymi A, et al. Biochemical markers for metabolic bone disease in preterm infants: insights from a structured Bone Health Programme in the Middle East. *BMJ Paediatr Open*. 2025;9(1):e003927. doi: [10.1136/bmjpo-2025-003927](https://doi.org/10.1136/bmjpo-2025-003927)
13. Zhu T, Zhang G, Meng X, Yang J, Niu Y, He Y, et al. Enterocolitis Is a Risk Factor for Bowel Perforation in Neonates With Hirschsprung's Disease: A Retrospective Multicenter Study. *Front Pediatr*. 2022;10:807607. doi: [10.3389/fped.2022.807607](https://doi.org/10.3389/fped.2022.807607)
14. Rajabally F, Alkhaldi R, Huang H, Said M, Elnakoury F, Avanthika C, et al. A Case Report of Hirschsprung's Disease in a Neonate: Early Detection and Review of Management. *Cureus*. 2023;15(1):e33680. doi: [10.7759/cureus.33680](https://doi.org/10.7759/cureus.33680)
15. Federici S, De Biagi L. Long term outcome of infants with NEC. *Curr Pediatr Rev*. 2019;15(2):111-4. doi: [10.2174/1573396315666181130144925](https://doi.org/10.2174/1573396315666181130144925)
16. McNelis K, Goddard G, Jenkins T, Poindexter A, Wessel J, Helmrath M, et al. Delay in achieving enteral autonomy and growth outcomes in very low birth weight infants with surgical necrotizing enterocolitis. *J Perinatol*. 2021;41(1):150-6. doi: [10.1038/s41372-020-00880-z](https://doi.org/10.1038/s41372-020-00880-z)
17. Ministry of Health of Ukraine. [On approval of criteria for assessment of physical development of children under 18 years of age. Order dated 2024 Sep 13, No. 1590]. Ukrainian. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1459-24?lang=en#Text>
18. Joosten K, Vermeulen M. Principles of feeding the preterm infant. *Clin Nutr ESPEN*. 2024;59:320-7. doi: [10.1016/j.clnesp.2023.12.016](https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2023.12.016)
19. Ministry of Health of Ukraine. [Unified clinical protocol of secondary and tertiary medical care "Necrotizing enterocolitis in preterm infants". Order dated 2022 Jan 28, No. 182]. Ukrainian. Available from: https://moz.gov.ua/uploads/7/35653-dn_182_28_01_2022_dod.pdf
20. Singh DK, Miller CM, Orgel KA, Dave M, Mackay S, Good M. Necrotizing enterocolitis: Bench to bedside approaches and advancing our understanding of disease pathogenesis. *Front Pediatr*. 2023;10:1107404. doi: [10.3389/fped.2022.1107404](https://doi.org/10.3389/fped.2022.1107404)
21. Talishinskiy T, Tomita S. Intestinal perforation in preterm infant as an unusual initial presentation of Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg Case Rep*. 2013;1(11):381-2. doi: [10.1016/j.epsc.2013.10.003](https://doi.org/10.1016/j.epsc.2013.10.003)
22. Trovalusci E, Thelele T, Midrio P, Bebington C, Westgarth-Taylor C, Brisighelli G. The burden of delayed diagnosis in Hirschsprung disease: insights from a Paediatric Colorectal Centre in South Africa. *BMC Pediatr*. 2025;25(1):547. doi: [10.1186/s12887-025-05898-w](https://doi.org/10.1186/s12887-025-05898-w)
23. Jun CS, Kim SY, Kim HH, Sung IK, Lee WB, Chun CS, et al. Two cases of hemorrhagic necrotizing enterocolitis as a presenting complaint of hirschsprung's disease. *Journal of the Korean Society of Neonatology*. 2002;9(1):116-21. Available from: <https://www.neo-med.org/journal/view.php?number=400>
24. Liao L, Schneider KM, Galvez EJC, Frissen M, Marschall HU, Su H, et al. Intestinal dysbiosis augments liver disease progression via NLRP3 in a murine model of primary sclerosing cholangitis. *Gut*. 2019;68(8):1477-92. doi: [10.1136/gutjnl-2018-316670](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-316670)
25. Markel TA, Martin CA, Chaaban H, Canvasser J, Tanner H, Denchik H, et al. New directions in necrotizing enterocolitis with early-stage investigators. *Pediatr Res*. 2020;88(Suppl 1):35-40. doi: [10.1038/s41390-020-1078-0](https://doi.org/10.1038/s41390-020-1078-0)
26. Erol S, Akin MS, Hosagasi NH, Korkut S. The effect of antenatal steroids on metabolic bone disease of prematurity. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2025;38(5):509-13. doi: [10.1515/jpem-2025-0033](https://doi.org/10.1515/jpem-2025-0033)
27. Torró-Ferrero G, Fernández-Rego FJ, Jiménez-Liria MR, Agüera-Arenas JJ, Piñero-Peñalver J, Sánchez-Joya M, et al. Effect of physical therapy on bone remodelling in preterm infants: a multicenter randomized controlled clinical trial. *BMC Pediatr*. 2022;22(1):362. doi: [10.1186/s12887-022-03402-2](https://doi.org/10.1186/s12887-022-03402-2)
28. Szymczak-Tomczak A, Krela-Każmierczak I, Kaczmarek-Ryś M, Hryhorowicz S, Stawczyk-Eder K, Szalata M, et al. Vitamin D receptor (VDR) TaqI polymorphism, vitamin D and bone mineral density in patients with inflammatory bowel diseases. *Adv Clin Exp Med*. 2019;28(7):955-60. doi: [10.17219/acem/97376](https://doi.org/10.17219/acem/97376)
29. Pukajło-Marczyk A, Jakubowska A, Bargenda-Lange A, Kiliś-Pstrusińska K, Zwolińska D. Assessment of the Concentration of Bone Metabolism Markers: Sclerostin and FGF-23 in Children with Idiopathic Nephrotic Syndrome Treated with Glucocorticosteroids. *Dis Markers*. 2019;2019:9698367. doi: [10.1155/2019/9698367](https://doi.org/10.1155/2019/9698367)