Сучасні медичні технології

Том 17, № 1(64), січень – березень 2025 р. https://medtech.mphu.edu.ua

Науково-практичний журнал
Запорізького державного медико-фармацевтичного університету
ISSN (print): 2072-9367

Заснований у 2008 році. Виходить один раз на 3 місяці.
Ідентифікатор медіа R30-01093, згідно з рішенням Національної ради України з питань телебачення і радіомовлення від 27.07.2023 № 598

Атестований як наукове фахове видання України категорії «А», в якому можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора наук, кандидата наук та ступеня доктора філософії.
Галузь знань – охорона здоров'я (22);
спеціальності: медицина – 222; технології медичної діагностики та лікування – 224; педіатрія – 228; стоматологія – 221; фармація, промислова фармація – 226; терапія та реабілітація – 227 (наказ МОН України від 25.10.2023 № 1309)

Журнал включений до міжнародних наукометричних баз даних: Scopus, Google Scholar, DOAJ (Directory of Open Access Journals), CrossRef, Index Copernicus.
Електронні копії опублікованих статей передаються до Національної бібліотеки імені В. І. Вернадського для вільного доступу в режимі online

Статті рецензуються за процедурою Double-blind.
Ліцензія Creative Commons CC BY-NC 4.0

Рекомендовано до друку Вченою радою ЗДМФУ,
протокол від 18.02.2025 № 7

Редакція:
Начальник редакційно-видавничого відділу О. С. Савеленко
Технічний редактор Ю. В. Полупан
Літературний редактор С. А. Козиряцька

Адреса редакції та видавця:

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, б-р Марії Примаченко, 26, м. Запоріжжя, Україна, 69035

editorial@zsmu.edu.ua (38061) 233 02 34

https://medtech.mphu.edu.ua

Головний редактор – О. С. Никоненко (Запоріжжя)

Заступник головного редактора – О. В. Ганчева (Запоріжжя)

Відповідальний секретар – М. А. Кубрак (Запоріжжя)

Редакційна колегія
А. В. Абрамов (Запоріжжя)
О. Є. Алипова (Запоріжжя)
Я. С. Березницький (Дніпро)
Л. С. Білянський (Київ)
В. В. Бойко (Харків)
С. Д. Варжапетян (Запоріжжя)
Л. Л. Воронцова (Запоріжжя)
М. Л. Головаха (Запоріжжя)
С. В. Горбачова (Запоріжжя)
І. І. Гук (Відень, Австрія)
Е. Ю. Дорошенко (Запоріжжя)
С. М. Завгородній (Запоріжжя)
Н. Г. Завгородня (Запоріжжя)
Марек Зентек (Вроцлав)
А. Г. Каплаушенко (Запоріжжя)
О. О. Ковальов (Запоріжжя)
І. І. Кополовець (Кошице, Словаччина)
Л. І. Кучеренко (Запоріжжя)
А. С. Лаврик (Київ)
В. В. Лазоришинець (Київ)
Г. О. Леженко (Запоріжжя)
О. Є. Лоскутов (Дніпро)
Н. С. Луценко (Запоріжжя)
Жауме Масіа (Барселона, Іспанія)
Альмантас Малецкас (Каунас, Литва)
М. М. Милиця (Запоріжжя)
Є. Л. Михалюк (Запоріжжя)
О. М. Міщенко (Запоріжжя)
С. М. Недельська (Запоріжжя)
Л. С. Овчаренко (Запоріжжя)
В. М. Одинцова (Запоріжжя)
О. Б. Оспанов (Астана, Казахстан)
К. Є. Румянцев (Ужгород)
Д. Ю. Рязанов (Запоріжжя)
Іштван Такач (Мішкольц, Угорщина)
С. І. Тертишний (Запоріжжя)
С. М. Фуркало (Київ)
С. Д. Шаповал (Запоріжжя)
В. Г. Ярешко (Запоріжжя)

В умовах війни надруковано в Центрі видавничого забезпечення ЗДМФУ (б-р Марії Примаченко, 26, м. Запоріжжя, Україна, 69035) обмеженим накладом. Свідоцтво про внесення до Державного реєстру від 05.03.2024 ДК № 8082.
Формат 60x841/8. Папір офсетний. Умовн. друк. арк. 6. Наклад 100 прим. Замовлення № 10264

© Сучасні медичні технології, 2025

Modern medical technology

Volume 17, No. 1, January – March 2025

Scientific and Practical Journal. ISSN (print): 2072-9367

Modern medical technology (established in 2008) is the official journal of ZSMPHU and is published 4 times a year

The journal main purpose is to disseminate information about the results of scientific research that contains innovative ideas among doctors, researchers, medical professionals and teachers. By supporting and continuously deepening the knowledge and practical skills of specialists in the field of medicine, the journal promotes the quality of the provision of medical care and the preservation of the health of all age groups

Submit papers are peer-reviewed. Modern medical technology uses Double-Blind Peer Review
The journal is licensed under the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0) license

Modern medical technology adheres to open access policy. All articles are placed indefinitely immediately after the issue of the number. Full text access in real time to scientific articles of the journal is presented on the official website https://medtech.mphu.edu.ua

Indexing: Scopus, Google Scholar, DOAJ (Directory of Open Access Journals), CrossRef, Index Copernicus (Poland).
Journal's repository storage and presentation in the portal "Scientific Periodicals of Ukraine" by the Vernadsky National Library of Ukraine

Editorial office: Maria Prymachenko blvd, 26, Zaporizhzhia, 69035, UKRAINE.
E-mail: editorial@zsmu.edu.ua

Editor-in-Chief
O. S. Nykonenko
(Zaporizhzhia, Ukraine)

Deputy Editor-in-Chief
O. V. Hancheva
(Zaporizhzhia, Ukraine)

Executive secretary
M. A. Kubrak
(Zaporizhzhia, Ukraine)

Editorial Board
A. V. Abramov (Zaporizhzhia, Ukraine)
O. Ye. Alypova (Zaporizhzhia, Ukraine)
Ya. S. Bereznytskyi (Dnipro, Ukraine)
L. S. Bilianskyi (Kyiv, Ukraine)
V. V. Boiko (Kharkiv, Ukraine)
E. Yu. Doroshenko (Zaporizhzhia, Ukraine)
S. M. Furkalo (Kyiv, Ukraine)
M. L. Holovakha (Zaporizhzhia, Ukraine)
S. V. Horbachova (Zaporizhzhia, Ukraine)
I. I. Huk (Vienna, Austria)
A. H. Kaplaushenko (Zaporizhzhia, Ukraine)
I. I. Kopolovets (Kosice, Slovakia)
O. O. Kovalov (Zaporizhzhia, Ukraine)
L. I. Kucherenko (Zaporizhzhia, Ukraine)
A. S. Lavryk (Kyiv, Ukraine)
V. V. Lazoryshynets (Kyiv, Ukraine)
H. O. Lezhenko (Zaporizhzhia, Ukraine)
O. Ye. Loskutov (Dnipro, Ukraine)
N. S. Lutsenko (Zaporizhzhia, Ukraine)
Almantas Maleckas (Kaunas, Lithuania)
Jaume Masià (Barcelona, Spain)
O. M. Mishchenko (Zaporizhzhia, Ukraine)
Ye. L. Mykhaliuk (Zaporizhzhia, Ukraine)
M. M. Mylytsia (Zaporizhzhia, Ukraine)
S. M. Nedelska (Zaporizhzhia, Ukraine)
V. M. Odyntsova (Zaporizhzhia, Ukraine)
O. B. Ospanov (Astana, Kazakhstan)
L. S. Ovcharenko (Zaporizhzhia, Ukraine)
D. Yu. Riazanov (Zaporizhzhia, Ukraine)
K. Ye. Rumiantsev (Uzhhorod, Ukraine)
S. D. Shapoval (Zaporizhzhia, Ukraine)
István Takach (Miskolc, Hungary)
S. I. Tertyshnyi (Zaporizhzhia, Ukraine)
S. D. Varzhapetian (Zaporizhzhia, Ukraine)
L. L. Vorontsova (Zaporizhzhia, Ukraine)
V. H. Yareshko (Zaporizhzhia, Ukraine)
N. H. Zavhorodnia (Zaporizhzhia, Ukraine)
S. M. Zavhorodnii (Zaporizhzhia, Ukraine)
Marek Ziętek (Wrocław, Poland)

Оригінальні дослідження

5 Асоціація наближеного прогнозу пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю та маркерів порушення функції тубуло-інтерстицію нирок
Лисенко В. А., Сиволап В. В.

12 Уподобання вибору оригінальних і генеричних лікарських засобів: фармацевтична допомога пацієнтам з ішемічною хворобою серця та коморбідними станами
Долженко М. М., Білоусова Н. А., Несукай В. А., Сімагіна Т. В., Кожухарьова Н. А.

22 Регуляція співвідношення нейромедіаторів і матриксних металопротеїназ – нова стратегія вторинної профілактики хворих на мультифокальний атеросклероз
Моцак Т. М., Лизогуб В. Г., Купчинська О. Г.

33 Клініко-патогенетичне та прогностичне значення вмісту VEGF у сироватці крові хворих на коронавірусну хворобу (COVID-19) та пневмонію у взаємозв'язку з параметрами імунного запалення та гемостазу під час оцінювання ризику летального наслідку
Рябоконь О. В., Кулєш І. О., Павлов С. В.

41 Безпека й ефективність апіксабану у пацієнтів із гломерулонефритом і нефротичним синдромом: проспективне поздовжнє когортне дослідження
Михалойко І. С., Яцишин Р. І., Дудар І. О., Гоцанюк О. І., Курилів Г. М.

Огляд літератури

46 Сучасні стратегії оптимізації ведення пацієнтів з інфарктом міокарда та фібриляцією передсердь
Левицька Л. В., Дмитерко У. А.

51 Роль лактату в організмі майстрів єдиноборств під час фізичних навантажень: новий погляд на проблему
Бєленічев І. Ф., Гуніна Л. М., Орлов О. І., Самура І. Б., Дорошенко Е. Ю., Данильченко С. І., Скорина Д. Ю.

60 Важливість використання мобільних ультразвукових апаратів для покращення якості та безпеки надання невідкладної допомоги, знеболювання та інтенсивної терапії
Кріштафор А. А., Кріштафор Д. А., Кравець О. В., Пилипенко О. В.

Клінічні випадки

67 Рідкісна знахідка на очному дні – «танець» сітківки (клінічний випадок)
Луценко Н. С., Ісакова О. А., Рудичева О. А., Кирилова Т. С.

73 Перший досвід лапароскопічної резекції ободової кишки з первинним анастомозом при бойовій торакоабдомінальній травмі з наскрізним пошкодженням ободової кишки
Міхеєв Ю. О., Гуменюк К. В., Тєлушко Я. В., Мялковський Д. С., Савченко С. І.

Original research

5 Association of early prognosis in patients with chronic heart failure with markers of renal tubulointerstitial dysfunction
Lysenko V. A., Syvolap V. V.

12 Preferences of choice between original and generic medicines: pharmaceutical support for patients with coronary heart disease and comorbid conditions
Dolzhenko M. M., Bilousova N. A., Nesukai V. A., Simahina T. V., Kozhukharova N. A.

22 Regulation of the ratio of neurotransmitters and matrix metalloproteinases is a new strategy for secondary prevention of patients with multifocal atherosclerosis
Motsak T. M., Lyzogub V. G., Kupchynska O. H.

33 Clinical, pathogenetic and prognostic significance of vascular endothelial growth factor content in the blood serum of patients with coronavirus disease (COVID-19) with pneumonia in relation to the parameters of immune inflammation and haemostasis in assessing the risk of death
Riabokon O. V., Kuliesh I. O., Pavlov S. V.

41 Safety and efficacy of apixaban in patients with glomerulonephritis and nephrotic syndrome: a prospective longitudinal cohort study
Mykhaloiko I. S., Yatsyshyn R. I., Dudar I. O., Hotsaniuk O. I., Kuryliv H. M.

Reviews of literature

46 Modern strategies for optimizing the management of patients with myocardial infarction and atrial fibrillation
Levytska L. V., Dmyterko U. A.

51 The role of lactate in the body of martial artists during physical activity: a new look at the problem
Bielenichev I. F., Gunina L. M., Orlov O. I., Samura I. B., Doroshenko E. Yu., Danylchenko S. I., Skoryna D. Yu.

60 The importance of using mobile ultrasound devices in improving the quality and safety of emergency care, anesthesia and intensive care
Krishtafor A. A., Krishtafor D. A., Kravets O. V., Pylypenko O. V.

Clinical cases

67 A rare finding on the fundus or “dancing” retina: a clinical case
Lutsenko N. S., Isakova O. A., Rudycheva O. A., Kyrylova T. S.

73 First experience of laparoscopic colon resection with primary anastomosis for combat-related thoracoabdominal trauma with through-and-through colon injury
Mikheiev Iu. O., Gumeniuk K. V., Tielushko Ya. V., Mialkovskyi D. S., Savchenko S. I.

DOI: 10.14739/mmt.2025.1.321809 Оригінальні дослідження / Original research
УДК 616.12-008.46-036.12:[616.61-008:577.112]]-037

Асоціація наближеного прогнозу пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю та маркерів порушення функції тубуло-інтерстицію нирок

В. А. Лисенко *B,C,D,E, **В. В. Сиволап** A,C,E,F

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

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

Ключові слова: хронічна серцева недостатність зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка, ураження тубуло-інтерстицію, сироватковий натрій, глюкозо-калієве відношення.

Keywords: chronic heart failure with preserved ejection fraction, tubulointerstitial injury, sodium level, glucose-potassium ratio.

Надійшла до редакції / Received: 27.12.2024

Після доопрацювання / Revised: 29.01.2025

Схвалено до друку / Accepted: 03.02.2025

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

***E-mail:** Vladm.d22@gmail.com

© The Author(s) 2025
This is an open access article under the Creative Commons CC BY-NC 4.0 license

Глюкозо-калієве відношення (ГКВ) та вміст сироваткового натрію є вірогідними індикаторами метаболічного й електролітного дисбалансу нирок. Їх можна використовувати під час оцінювання тяжкості стану пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями та прогнозування несприятливих наслідків. Тубуло-інтерстицію нирок належить провідна роль в реабсорбції глюкози, калію, натрію. У хворих на хронічну серцеву недостатність (ХСН) виявляють ураження не тільки клубочкового апарату нирок, але й тубуло-інтерстицію з формуванням кардіоренального синдрому. Отже, очікуваними є зміни ГКВ та вмісту натрію у цих пацієнтів. Недостатньо вивченим залишається вплив цих маркерів як прогностичного інструменту несприятливих серцево-судинних подій у пацієнтів із ХСН.

Мета роботи – дослідити зміни глюкозо-калієвого відношення та вмісту сироваткового натрію у хворих на ХСН ішемічного ґенезу зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка та з'ясувати їхній вплив на несприятливі серцево-судинні події протягом одного року спостереження.

Матеріали і методи. До дослідження залучено 57 хворих (чоловіків – 43,9 % (n = 25); жінок – 56,1 % (n = 32)) на ХСН ішемічного ґенезу, II А–Б стадії, II–IV ФК за NYHA; 49,1 % (n = 28) – із синусовим ритмом, 50,9 % (n = 29) – із фібриляцією передсердь. Пацієнти з синусовим ритмом і фібриляцією передсердь зіставні за віком (p = 0,968), зростом (p = 0,167), масою тіла (p = 0,539), індексом маси тіла (p = 0,774), площею поверхні тіла (p = 0,296). ГКВ у сироватці крові обраховували шляхом ділення рівня глюкози на показник калію. Здійснили ROC-аналіз і логістичний регресійний аналіз.

Результати. За даними уніваріантної регресивної моделі, підвищення ГКВ понад 1,1697 збільшувало кількість несприятливих серцево-судинних подій на кінець першого року спостереження в 11,15 раза (95 % ДІ 1,33–93,50, p = 0,0048), а зменшення вмісту натрію нижче за 142,2 ммоль/л підвищувало кількість несприятливих серцево-судинних подій у 5,14 раза (95 % ДІ 1,0027–26,3538, p = 0,03). Поєднання в мультиваріантній моделі логістичної регресії (p = 0,0019) цих біомаркерів потенціює відносний ризик несприятливих серцево-судинних подій у хворих на ХСН впродовж одного року спостереження через ГКВ в 11,69 раза (95 % ДІ 1,3538–100,9866, p = 0,025) та сироваткового натрію в 5,45 раза (95 % ДІ 1,0046–29,5986, p = 0,049).

Висновки. Поєднання підвищеного ГКВ і зниженого сироваткового натрію в мультиваріантній моделі логістичної регресії (p = 0,0019) – вірогідний прогностичний інструмент для оцінювання ризику несприятливих серцево-судинних подій у пацієнтів із ХСН. Ці біомаркери слід вважати важливим фактором під час ранньої стратифікації ризику у пацієнтів із ХСН.

Сучасні медичні технології. 2025. Т. 17, № 1(64). С. 5-11

Association of early prognosis in patients with chronic heart failure with markers of renal tubulointerstitial dysfunction

V. A. Lysenko, V. V. Syvolap

The glucose-potassium ratio (GPR) and serum sodium levels are robust indicators of renal metabolic and electrolyte imbalances. These markers can be used to assess the severity of cardiovascular disease and predict adverse outcomes. The renal tubulointerstitium plays a leading role in reabsorption of glucose, potassium, and sodium. In patients with chronic heart failure (CHF), not only the renal glomeruli but also tubulointerstitium is affected, that results in cardiorenal syndrome development. Consequently, alterations in GPR and serum sodium levels are expected in these patients. However, the prognostic value of these markers for predicting adverse cardiovascular events in patients with CHF remains insufficiently studied.

The aim. To investigate changes in the glucose-potassium ratio and serum sodium content in patients with chronic heart failure of ischemic origin and preserved left ventricular ejection fraction, and to determine their impact on adverse cardiovascular events during one year of follow-up.

Materials and methods. This study included 57 patients (43.9 % men, n = 25; 56.1 % women, n = 32) with ischemic CHF, stage II A–B, II–IV functional class per NYHA. Among them, 49.1 % (n = 28) had sinus rhythm, and 50.9 % (n = 29) had atrial fibrillation. Patients with sinus rhythm and atrial fibrillation were comparable in age (p = 0.968), height (p = 0.167), weight (p = 0.539), BMI (p = 0.774), and body surface area (p = 0.296). The serum glucose-potassium ratio (GPR) was calculated by dividing the serum glucose level by the serum potassium level. ROC analysis and logistic regression were performed.

Results. Univariate regression analysis demonstrated that an increase in the GPR above 1.1697 was associated with an 11.15-fold increase in the risk of adverse cardiovascular events at the end of the first year of follow up (95 % CI: 1.33–93.50, p = 0.0048). A decrease in serum sodium level below 142.2 mmol/L increased the risk of adverse events by 5.14 times (95 % CI: 1.0027–26.3538, p = 0.03). In a multivariate logistic regression model (p = 0.0019), the combination of elevated GPR and reduced serum sodium potentiated the relative risk of adverse cardiovascular events. GPR increased the risk 11.69-fold (95 % CI: 1.3538–100.9866, p = 0.025), while serum sodium contributed to a 5.45-fold increase (95 % CI: 1.0046–29.5986, p = 0.049).

Conclusions. The combination of elevated GPR and decreased serum sodium level in a multivariable logistic regression model (p = 0.0019) is a powerful prognostic tool for assessing the risk of adverse cardiovascular events in patients with CHF. These biomarkers provide valuable insights for early risk stratification and should be considered in the clinical management of CHF.

Modern medical technology. 2025;17(1):5-11

Хронічна серцева недостатність зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка (ХСН зб. ФВ ЛШ) залишається поширеною причиною смерті в усьому світі [1]. Хронічна хвороба нирок і хронічна серцева недостатність (ХСН) є глобальною причиною високої захворюваності та смертності, незважаючи на доступність фармакологічних методів лікування [2].

Серце та нирки мають добре налагоджену взаємодію, і гостра або хронічна дисфункція одного органа спричиняє дисфункцію іншого. Ця гемодинамічна та нейрогуморальна взаємодія призводить до підвищеного ризику захворюваності та смертності серед пацієнтів із супутніми серцево-судинними захворюваннями та захворюваннями нирок. Госпіталізація з приводу серцевої недостатності також поширена і має складні соціально-економічні, популяційні наслідки [3].

Концепція кардіоренального синдрому поєднує взаємозв'язок між серцевим і нирковим ураженням. Кардіоренальний синдром 2 типу характеризується хронічними патологічними змінами серцевої функції, що призводять до ураження або дисфункції нирок, а хронічне захворювання нирок діагностували у 45–63 % пацієнтів із ХСН. Порушення функції нирок – незалежний фактор ризику серцево-судинних захворювань, і вищий ризик смерті від інфаркту міокарда та раптової смерті визначають у поєднанні з хронічною хворобою нирок. У метааналізі, що охопив 1,4 млн пацієнтів, встановлено у 2,6 раза вищі показники смертності від усіх причин при зниженні швидкості клубочкової фільтрації менше ніж 60 мл/хв/1,73 м^2. Зафіксовано тісний зв'язок між кінцевими точками серцевої недостатності (повторна госпіталізація через декомпенсацію ХСН, смерть) і ступенем ниркової недостатності [4].

Функція нефрона значно складніша і виходить за рамки лише функції клубочка. Реабсорбція води та натрію, що характеризує канальцеву функцію нирок, – ще один корисний прогностичний показник при ХСН [5].

При переважному ушкодженні проксимальних відділів нефрона порушується реабсорбція органічних сполук (глюкози, амінокислот, білка, сечовини, лактату), а також бікарбонатів, фосфатів, Cl+ , K+; при пошкодженнях дистальних відділів ниркових канальців порушуються процеси реабсорбції Na+, K+, Mg2+, Ca2+, води [6].

Біомаркери дуже важливі для ранньої ідентифікації ураження нирок та серця, прогностичного оцінювання кардіоренального синдрому [4].

Натрій важливий для підтримки гідро- та електролітного балансу в організмі. Доведено, що зміни рівнів натрію, калію та глюкози можуть призводити до порушень серцево-судинної системи, як-от життєво загрозливих аритмій, а також до порушення функції нирок, де натрій відіграє провідну роль у реабсорбції води і підтримці нормального об'єму крові, що циркулює.

Зміни рівня натрію в крові часто пов'язані з іншими зсувами, зокрема гіпоглікемією чи гіперкаліємією. Глюкозо-калієве відношення (ГКВ) і його співвідношення з натрієм крові мають важливе клінічне значення, особливо у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями, включаючи ХСН. ГКВ та його співвідношення до натрію крові – значущі індикатори метаболічного та електролітного дисбалансу, що тісно пов'язаний з ураженням тубуло-інтерстицію. Вони можуть бути використані для оцінювання тяжкості стану пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями та прогнозування несприятливих наслідків. Підвищене ГКВ призводить до розвитку запалення, ішемії та фіброзу в нирковій тканині, що може бути ключовим механізмом прогресування ниркової недостатності [7].

Порушення балансу між рівнем глюкози та калію можуть мати несприятливий вплив на нирки, зокрема на тубуло-інтерстиціальний простір, який відіграє важливу роль у процесах реабсорбції та утримання електролітів, а також у загальному метаболізмі. Підвищені рівні глюкози можуть спричиняти втрату натрію через осмотичний діурез, що призводитиме до порушень у нирках через електролітний дисбаланс рівня натрію та калію. Це, своєю чергою, зумовить підвищене навантаження на ниркові тубули та може пошкоджувати тубуло-інтерстиціальний простір, спричиняти розвиток хронічного захворювання нирок [7].

Порушення балансу між натрієм, калієм і глюкозою може бути індикатором порушення функції нирок. У пацієнтів із

діабетом або метаболічним синдромом зміни рівнів глюкози та калію можуть сигналізувати про порушення роботи нирок, зокрема щодо реабсорбції натрію. Це може бути важливим індикатором раннього ураження тубуло-інтерстиціального простору, яке може призвести до складніших порушень функції нирок [8].

У дослідженнях останніх років показано, що у хворих на ХСН зі збільшенням ризику наближених і віддалених несприятливих кардіоваскулярних подій асоціюється не тільки підвищення маркерів гострого ураження тубуло-інтерстицію нирок. Зростання смертності також пов'язано з порушенням функції тубуло-інтерстицію, зокрема зі змінами електролітного балансу [9]. Втім, недостатньо вивченим залишається вплив змін ГКВ і рівня сироваткового натрію в пацієнтів із ХСН ішемічного ґенезу зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка на наближений прогноз, зважаючи на фактор ураження тубулоінтерстицію нирок.

Мета роботи

Дослідити зміни глюкозо-калієвого відношення та вмісту сироваткового натрію у хворих на ХСН ішемічного ґенезу зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка та з'ясувати їхній вплив на несприятливі серцево-судинні події протягом одного року спостереження.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження здійснили на клінічній базі кафедри пропедевтики внутрішньої медицини, променевої діагностики та променевої терапії Запорізького державного медико-фармацевтичного університету – в кардіологічному відділенні КНП «Міська лікарня № 6» ЗМР (м. Запоріжжя). Під час дослідження дотримувалися стандартів належної клінічної практики (Good Clinical Practice) і принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження схвалено Етичним комітетом Запорізького державного медико-фармацевтичного університету.

Після підписання інформованої згоди до дослідження залучено 57 хворих (25 чоловіків (43,9 %) і 32 жінки (56,1 %)) на ХСН ішемічного ґенезу, II А–Б стадії, II–IV ФК за NYHA; 49,1 % (n = 28) – із синусовим ритмом, 50,9 % (n = 29) – із фібриляцією передсердь. Пацієнти з синусовим ритмом і фібриляцією передсердь зіставні за віком (69,32 ± 10,31 року та 69,59 ± 8,45 року відповідно, p = 0,968), зростом (166,57 ± 10,86 см та 170,24 ± 8,68 см відповідно, p = 0,167), масою тіла (83,64 ± 17,73 кг та 86,93 ± 19,92 кг відповідно, p = 0,539), індексом маси тіла (24,99 ± 4,39 кг/м^2 та 25,40 ± 5,08 кг/м^2 відповідно, p = 0,774), площею поверхні тіла (1,92 ± 0,23 м^2 та 1,98 ± 0,24 м^2 відповідно, p = 0,296).

Діагноз ХСН ішемічного ґенезу встановили згідно з Рекомендаціями з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (2021) Асоціації кардіологів України та Української асоціації фахівців зі серцевої недостатності [10]. Доплер-ехокардіографічне дослідження виконано на апараті Esaote MyLab Eight (Італія) за стандартною методикою з визначенням базових показників [11].

Імовірність ХСН зі збереженою ФВ ЛШ розрахована за допомогою шкали H_2FPEF [12]. Усі пацієнти (n = 57) із ХСН зб. ФВ ЛШ мали артеріальну гіпертензію та отримували більше ніж два антигіпертензивних препарати; 84 % (n = 48) обстежених старші за 60 років; у 14 % (n = 8) діагностовано ожиріння (індекс маси тіла становив понад 30 кг/м^2); у 75 % (n = 43) хворих систолічний тиск у легеневій артерії перевищував 35 мм рт. ст., у 100 % (n = 57) визначено підвищений тиск наповнення лівого шлуночка (E/e' >9 ум. од.). Фібриляцію передсердь виявлено у 51 % (n = 29) пацієнта. Верифікацію діагнозу ХСН зб. ФВ ЛШ здійснили за критеріями діагностичного алгоритму HFA–PEFF [13].

ГКВ у сироватці крові обраховували шляхом ділення рівня глюкози (в ммоль/л) на рівень калію (в ммоль/л); визначено рівень натрію в сироватці крові (в ммоль/л).

Статистично матеріал опрацювали за допомогою пакета програм Statistica 13.0 (StatSoft, США, ліцензія № JPZ804I382130ARCN10-J) і MedCalc.10.2.0.0. Відповідність кількісних ознак закону нормального розподілу аналізували за допомогою тесту Шапіро–Вілка. Параметри, що відповідали закону нормального розподілу, наведені як середнє арифметичне та стандартне відхилення (M ± SD). Для показників, які мали розподіл, що відрізнявся від нормального, дані описової статистики наведено як медіана, нижній і верхній квартилі (Me (Q25; Q75)). Кількісні показники у групах порівняли, застосувавши критерії Стьюдента (для нормального розподілу ознак), Манна–Вітні (для розподілу ознак, що відрізнявся від нормального).

Для визначення оптимальної точки розподілу кількісних ознак (оптимального співвідношення чутливості та специфічності) використали ROC-аналіз із побудовою характеристичної кривої. Для побудови уніваріантної моделі виконали логістичний регресійний аналіз. Обрахували відношення шансів несприятливих серцево-судинних подій впродовж одного року спостереження. Як несприятливі події визначено інфаркт міокарда, інсульт, стенокардію, що прогресує, прогредієнтну серцеву недостатність, що потребувала госпіталізації.

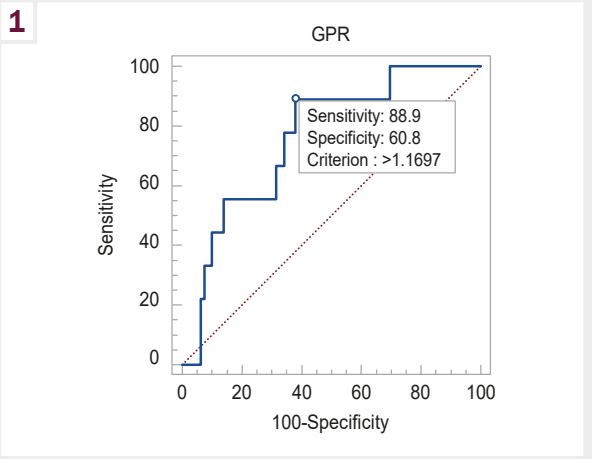
Дані наведено як відношення шансів (ВШ) і довірчі інтервали (95 % ДІ). Відмінності вважали вірогідними при значеннях p < 0,05.

Результати

У результаті обрахунку кількості балів великих і малих критеріїв за діагностичним алгоритмом HFA–PEFF [13] у кожного залученого до дослідження пацієнта отримано суму 5 балів, що підтвердило діагноз ХСН зб. ФВ ЛШ.

Для визначення межових значень ГКВ у цих хворих здійснили ROC-аналіз. У результаті встановлено, що точкою розподілу показника глюкозо-калієвого відношення наприкінці першого року спостереження стала позначка ≥1,1697. Площа під кривою – 0,758, стандартна похибка – 0,0966, 95 % ДІ 0,655–0,843, z statistic – 2,671, p = 0,0076 *(рис. 1)*.

За даними уніваріантної регресивної моделі, підвищення глюкозо-калієвого відношення понад 1,1697 збільшувало кількість несприятливих серцево-судинних подій на кінець



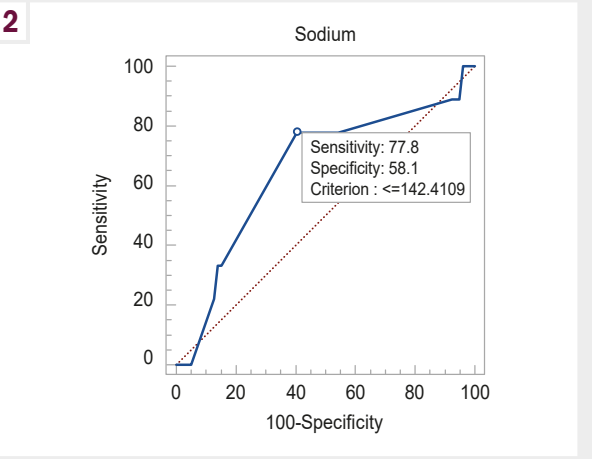


Рис. 1. Точка розподілу ГКВ ≥1,1697; чутливість – 88,9 %, специфічність – 60,8 %, p = 0,0076.

Рис. 2. Точка розподілу вмісту сироваткового натрію ≤142,4 ммоль/л; чутливість – 77,8 %, специфічність – 58,1 %, p = 0,0794.

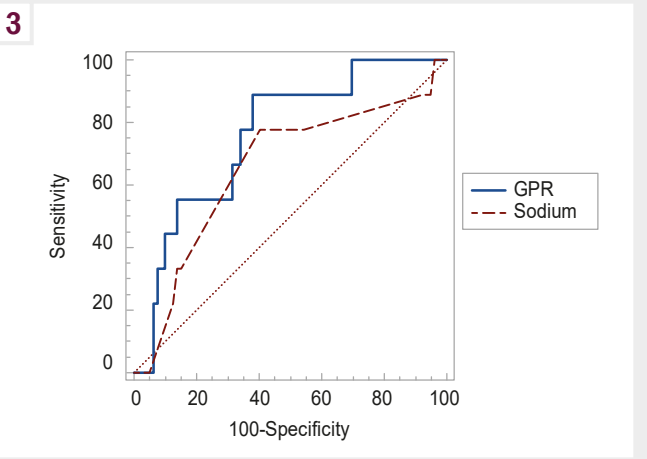


Рис. 3. Порівняння площ під кривими для ГКВ і сироваткового натрію (p = 0,417).

першого року спостереження в 11,15 раза (95 % ДІ 1,33–93,50, p = 0,0048).

Для визначення межових значень плазмової концентрації натрію в цих пацієнтів також виконали ROC-аналіз. Встановлено, що точкою розподілу показника плазмової концентрації натрію на першому році спостереження стала позначка ≤142,4 ммоль/л. Площа під кривою – 0,654, стандартна похибка – 0,0878, 95 % ДІ 0,545–0,752, z statistic – 1,754, p = 0,0794 *(рис. 2)*.

Згідно з уніваріантною моделлю, зменшення вмісту натрію нижче за 142,4 ммоль/л підвищувало кількість несприятливих серцево-судинних подій на кінець першого року спостереження в 5,14 раза (95 % ДІ 1,0027–26,3538, p = 0,03).

Порівняння площ під кривими для ГКВ і сироваткового натрію показало, що ці параметри зіставні (p = 0,417). Різниця площ під кривою – 0,104, стандартна похибка – 0,128, 95 % ДІ 0,147–0,356, z statistic – 0,811, p = 0,417 *(рис. 3)*.

Поєднання в мультиваріантній моделі логістичної регресії (p = 0,0019) цих біомаркерів взаємно посилює відносний ризик несприятливих серцево-судинних подій у хворих на ХСН наприкінці першого року спостереження через ГКВ в 11,69 раза (95 % ДІ 1,3538–100,9866, p = 0,025) та сироватковий натрій в 5,45 раза (95 % ДІ 1,0046–29,5986, p = 0,049) *(табл. 1)*.

Отже, зміни ГКВ і рівня сироваткового натрію – незалежні предиктори визначення ризиків серцево-судинних подій у пацієнтів із ХСН. Поєднання цих маркерів є корисним не лише для оцінювання кардіоваскулярних ризиків, але й для виявлення порушень, що можуть призводити до прогресування ураження тубуло-інтерстицію нирок.

Обговорення

Незважаючи на поширеність ниркової дисфункції у пацієнтів із гострою та хронічною серцевою недостатністю, складний зв'язок між гломерулярною, канальцевою та метаболічною функцією нирок залишається невивченим.

У дослідженні W. Huang et al. доведено, що порушення функції нирок поширене серед пацієнтів, госпіталізованих з приводу гострої серцевої недостатності. Так, показано: під час госпіталізації порушення функції нирок зафіксовано у

Таблиця 1. Уніваріантні та мультиваріантні моделі прогнозу несприятливих серцево-судинних подій впродовж першого року спостереження для показників сироваткової глюкози, калію, натрію та глюкозо-калієвого відношення

Модель	Уніваріантна			Мультиваріантна		
Показник	Відношення шансів	95 % ДІ	p	Відношення шансів	95 % ДІ	p
Калій	0,5561	0,0655–4,7221	0,5908	–	–	–
Глюкоза крові	1,5809	0,9852–2,5370	0,05769	–	–	–
ГКВ	11,1515	1,3299–93,5046	0,02623	11,6925	1,3538–100,9866	0,02539
Натрій	5,1406	1,0027–26,3538	0,04961	5,4530	1,0046–29,5986	0,04937

>60 % хворих та є незалежним прогностичним фактором смертності від усіх причин, пов'язаних із серцево-судинними захворюваннями, та наступних госпіталізацій через серцеву недостатність для всіх фенотипів ХСН [14].

Глюкоза та калій у сироватці крові – два важливі для прогнозу циркулюючі біомаркери. За результатами мета-аналізу показано: рівень глюкози в крові натще пов'язаний зі збільшенням ризику інсульту в загальній популяції [15]. Визначення ГКВ під час госпіталізації може бути предиктором короткострокового наслідку в пацієнтів з ішемічним інсультом [16].

У десятирічному проспективному дослідженні за участю пацієнтів з Ірану встановлено дані щодо зв'язку споживання натрію, калію та змін їхнього співвідношення з ризиком виникнення серцево-судинних захворювань. Показано, що співвідношення натрію та калію впливає на прогноз розвитку серцево-судинних захворювань, артеріальної гіпертензії, ішемічних інсультів і хронічної хвороби нирок. Згідно з висновками Z. Mosallanezhad et al., метаболіти натрію та калію можуть незалежно прогнозувати майбутній ризик серцево-судинних захворювань у дорослого населення [17].

Результати дослідження F. R. Khan et al. підтверджують важливість моніторингу глюкозо-калієвого відношення у пацієнтів із ХСН зб. ФВ ЛШ, оскільки цей показник може бути важливим маркером несприятливого прогнозу, особливо у пацієнтів без цукрового діабету. Під час спостереження 514 (29,4 %) пацієнтів досягли первинної кінцевої точки. За результатами однофакторного регресійного аналізу пропорційних ризиків Кокса, у пацієнтів із вищим рівнем ГКВ зафіксовано значне підвищення ризику первинної кумулятивної кінцевої точки (ВР 1,35, 95 % ДІ 1,07–1,70, p = 0,012) та госпіталізації з приводу прогресування ХСН (ВР 1,57, 95 % ДІ 1,20–2,05, p = 0,001) [18].

За результатами нашого дослідження встановлено порогове значення для ГКВ понад 1,1697 (чутливість – 88,9 %, специфічність – 60,8 %), з яким асоціювалося збільшення кількості несприятливих серцево-судинних подій на кінець першого року спостереження (p = 0,0048).

Показано наявність J-подібної асоціації між співвідношенням глюкоза/калій і прогнозом у пацієнтів із ХСН зб. ФВ ЛШ [18]. Встановлено, що прогноз у хворих найгірший і в разі низького, і в разі високого показника ГКВ. Отже, важливими є моніторинг та оптимізація електролітного балансу. Зауважимо, що зв'язок між рівнями глюкози, калію та прогнозом серцевої недостатності значно сильніший у пацієнтів без задокументованого цукрового діабету.

Згідно з висновками F. A. Demir et al., ГКВ значущо пов'язане з серцево-судинною смертністю пацієнтів відділення інтенсивної терапії. Ці дані свідчать, що ГКВ має клінічне значення під час прогностичного оцінювання пацієнтів, госпіталізованих у реанімаційне відділення з такими діагнозами, як гострий коронарний синдром, гостра декомпенсована серцева недостатність і серцеві аритмії, що становлять загрозу для життя й активують стресову реакцію організму. Глюкозо-калієве відношення має потенціал бути простим і швидким прогностичним показником госпітальної летальності у відділеннях інтенсивної терапії серцево-судинних захворювань [19].

Ниркова дисфункція – багатокомпонентне поширене ускладнення перебігу ХСН. Гломерулярна, тубулярна та метаболічна дисфункція незалежно пов'язана з гіршими прогнозами, включаючи смерть і повторну госпіталізацію, у пацієнтів із гострою серцевою недостатністю. Простий інструмент оцінювання ниркової дисфункції може бути використаний для кращої стратифікації пацієнтів, госпіталізованих з приводу і гострої, і хронічної серцевої недостатності, та покращення прогнозу [7].

Доведено, що тубуло-інтерстиціальна дисфункція нирок впливає на ранній і віддалений прогноз у пацієнтів із ХСН зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка. Згідно з результатами досліджень, порушення функції тубуло-інтерстицію у хворих на ХСН виявилося більш значущим фактором ризику несприятливих кардіоваскулярних подій і через рік, і через 5 років спостереження. Встановлено, що вміст такого електроліту, як натрій (маркер ураження тубуло-інтерстицію нирок) є фактором прогнозу у хворих на ХСН [9].

У дослідженні, що здійснили, згідно з уніваріантною моделлю, зменшення вмісту натрію нижче за 142,4 ммоль/л підвищувало кількість несприятливих серцево-судинних подій на кінець першого року спостереження в 5,14 раза (95 % ДІ 1,0027–26,3538, p = 0,03). Зіставні дані наведено у дослідженні Y. Su et al. [20]. Показано, що в когорті хворих на ХСН зб. ФВ ЛШ (Китай) гіпонатріємія під час надходження до стаціонара значущо пов'язана зі смертністю від усіх причин, повторною госпіталізацією, інсультом впродовж 24 місяців.

У багатоцентровому дослідженні DAPA-HF також оцінювали імовірність несприятливих подій залежно від рівня сироваткового натрію. Аналіз із використанням базового рівня натрію як безперервної змінної дав підстави зробити

висновок, що при зниженні рівня сироваткового натрію менше за 142 ммоль/л відбувається лінійне збільшення частоти несприятливих подій на 5 % для первинної кінцевої точки, на 6 % – для смертності від серцево-судинних і від усіх причин [21].

Згідно з результатами іншого дослідження, гломерулярна дисфункція під час госпіталізації (за оцінкою підвищеного рівня креатиніну в сироватці крові / швидкості клубочкової фільтрації) пов'язана з гіршими кумулятивними кінцевими точками, ризиком повторної госпіталізації з приводу серцевої недостатності та ризиками загальної смертності, несприятливих серцево-судинних подій у пацієнтів, які госпіталізовані з приводу гострої серцевої недостатності. Ниркова дисфункція під час госпіталізації постійно корелює з п'ятирічною смертністю незалежно від віку, статі, гіпертензії, діабету, ішемічної хвороби серця, фібриляції передсердь, інсульту, сироваткового натрію та декомпенсованої серцевої недостатності, дати залучення та систолічного артеріального тиску менше ніж 90 мм рт. ст. або в пацієнтів із ХСН зб. ФВ ЛШ (ВР 1,493, 95 % ДІ 1,237–1,801, p = 0,018) [14].

У праці G. Iwanek et al. запропоновано трикомпонентний підхід до оцінювання ниркової функції (гломерулярний, тубулярний і метаболічний аспекти) і пацієнтів із гострою серцевою недостатністю, що також включає тубуло-інтерстиціальні зміни. Знижена здатність тубулярних клітин до реабсорбції та секреції в умовах гострої серцевої недостатності призводить до накопичення метаболітів і токсичних речовин у канальцевій системі, спричиняючи пошкодження клітин, яке, своєю чергою, порушує функцію іонних насосів, що призводить до дисбалансу натрію, калію та води, посилюючи клітинний стрес та інтерстиціальне запалення. Ці механізми формують патофізіологічне підґрунтя тубуло-інтерстиціальних уражень при гострій серцевій недостатності та визначають роль трикомпонентного підходу до оцінювання ниркової функції. Такий підхід забезпечує більш інтегрований підхід до розуміння ролі ниркової дисфункції у перебігу та наближеному прогнозі пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями [7].

Зазначимо, що G. Iwanek et al. визначають тубулярну дисфункцію як одну зі складових комплексного оцінювання ниркової функції. Автори показали, що у пацієнтів із гострою серцевою недостатністю гломерулярна, тубулярна та метаболічна дисфункції нирок незалежно пов'язані з погіршенням прогнозу смерті, сукупного ризику смерті та повторної госпіталізації з приводу серцевої недостатності. Відповідно до моделі, гломерулярна дисфункція показала підвищений ризик смерті (ВР 2,04, 95 % ДІ 1,24–3,36, p = 0,006), комбінований ризик смерті та повторної госпіталізації через серцеву недостатність (ВР 2,03, 95 % ДІ 1,34–3,05, p = 0,005). Аналогічно тубулярна дисфункція корелювала з вищим ризиком смерті (ВР 1,72, 95 % ДІ 1,04–2,82, p = 0,03) і вищим комбінованим ризиком (ВР 1,82, 95 % ДІ 1,21–2,74, p = 0,004). Автори також наголосили, що різні типи ниркової дисфункції, якщо вони виникли одночасно, можуть мати кумулятивний ефект і бути пов'язаними з гіршими результатами [7].

Згідно з результатами нашого дослідження, одержано дані щодо поєднання в мультиваріантній моделі логістичної регресії (p = 0,0019) ГКВ і сироваткового натрію, що взаємно посилюють відношення шансів несприятливих серцево-судинних подій у хворих на ХСН протягом одного року спостереження через ГКВ в 11,69 раза (95 % ДІ 1,3538–100,9866, p = 0,025) та сироваткового натрію в 5,45 раза (95 % ДІ 1,0046–29,5986, p = 0,049). Ці результати повністю збігаються з даними, що наведені в статті G. Iwanek et al. [7]. Крім того, результати дослідження MAGGIC за участю пацієнтів із різними фенотипами ХСН також показали помірний зв'язок між нирковою дисфункцією та смертністю у разі діагностованої ХСН зб. ФВ ЛШ порівняно з ХСН зі зниженою ФВ ЛШ [22].

Відповідно до Корейського реєстру серцевої недостатності (KorHF), визначено високу поширеність (66,7 %) порушення ниркової функції серед пацієнтів, госпіталізованих з приводу ХСН незалежно від фенотипу. За результатами багатофакторного аналізу, тяжка ниркова дисфункція була незалежним предиктором 12-місячної смертності хворих на ХСН зб. ФВ ЛШ (ВР 2,08, 95 % ДІ 1,40–3,11) [22].

У результаті дослідження MIMIC 3 отримано дані, зіставні з нашими: рівні сироваткового натрію ≤137,5 ммоль/л пов'язані з асоційованим множинним ризиком 30-, 90-денної, 1- і 4-річної смертності від усіх причин у пацієнтів із ХСН [23].

Підтверджено, що сироватковий натрій залишається незалежним предиктором серцевої недостатності, що прогресує, і серед амбулаторних пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю. Встановлено, що хворі з низьким рівнем натрію в крові мають підвищений ризик смерті на 22 % зі зниженням рівня натрію в сироватці крові на 2 ммоль/л (ВР 1,22, 95 % ДІ 1,08–1,38) [21].

У нашому попередньому дослідженні доведено роль сироваткового натрію як ефективного параметра, визначення якого є доволі дешевим і добре відтворюваним, для оцінювання ступеня тяжкості серцевої недостатності та прогнозування короткострокових і віддалених ризиків смертності у пацієнтів із ХСН [9].

Отже, ГКВ і рівень сироваткового натрію – незалежні предиктори визначення відношення шансів несприятливих серцево-судинних подій у пацієнтів із ХСН. Поєднання цих маркерів є корисним не лише для оцінювання кардіоваскулярних ризиків, але й для виявлення порушень, що можуть призводити до ураження тубуло-інтерстицію нирок. Ці біомаркери слід визначити як клінічно важливі для ранньої стратифікації ризику серцево-судинних подій у хворих на ХСН зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка.

Висновки

1. Визначення ГКВ і сироваткового натрію є надійним прогностичним інструментом для оцінювання ризику несприятливих серцево-судинних подій у пацієнтів із ХСН.

2. Поєднання в мультиваріантній моделі логістичної регресії (p = 0,0019) цих біомаркерів взаємно посилює відносний ризик несприятливих серцево-судинних подій у хворих на ХСН протягом одного року спостереження через ГКВ в 11,69 раза (95 % ДІ 1,3538–100,9866, p = 0,025) та сироваткового натрію в 5,45 раза (95 % ДІ 1,0046–29,5986, p = 0,049).

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні залежності між маркерами порушення функції тубуло-інтерстицію нирок (глюкозо-калієвого відношення та зниження

вмісту натрію в сироватці крові) та функціональними параметрами гемодинаміки, що визначені за допомогою тканинної доплерографії, на наближені кумулятивні кінцеві точки у хворих на ХСН зі збереженою ФВ ЛШ.

Фінансування

Дослідження виконано в рамках НДР Запорізького державного медико-фармацевтичного університету: «Діагностика, лікування та прогнозування перебігу гіпертонічної хвороби на тлі факторів додаткового кардіо-васкулярного ризику (дисметаболічний синдром, порушення мозкового кровообігу)», державний реєстраційний № 0123U100222 (2022–2027 рр.).

Відомості про авторів:

Лисенко В. А., канд. мед. наук, асистент каф. пропедевтики внутрішньої медицини, променевої діагностики та променевої терапії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.
ORCID ID: 0000-0001-7502-0127

Сиволап В. В., д-р мед. наук, професор каф. пропедевтики внутрішньої медицини, променевої діагностики та променевої терапії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.
ORCID ID: 0000-0001-9865-4325

Information about the authors:

Lysenko V. A., MD, PhD, Assistant of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Radiation Diagnostics and Therapy, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Syvolap V. V., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Radiation Diagnostics and Therapy, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

References

1. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990-2019: update from the GBD 2019 study. J Am Coll Cardiol. 2020;76(25):2982-3021. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.010
2. van der Aart-van der Beek AB, de Boer RA, Heerspink HJL. Kidney and heart failure outcomes associated with SGLT2 inhibitor use. Nat Rev Nephrol. 2022;18(5):294-306. doi: 10.1038/s41581-022-00535-6
3. Filippatos G, Anker SD, Pitt B, Rossing P, Joseph A, Kolkhof P, et al. Finerenone and heart failure outcomes by kidney function/albuminuria in chronic kidney disease and diabetes. JACC Heart Fail. 2022;10(11):860-870. doi: 10.1016/j.jchf.2022.07.013
4. Mitsas AC, Elzawawi M, Mavrogeni S, Boekels M, Khan A, Eldawy M, et al. Heart failure and cardiorenal syndrome: A narrative review on pathophysiology, diagnostic and therapeutic regimens-From a cardiologist's view. J Clin Med. 2022;11(23):7041. doi: 10.3390/jcm11237041
5. Biegus J, Zymliński R, Testani J, Marciniak D, Zdanowicz A, Jankowska EA, et al. Renal profiling based on estimated glomerular filtration rate and spot urine sodium identifies high-risk acute heart failure patients. Eur J Heart Fail. 2021;23(5):729-39. doi: 10.1002/ejhf.2053
6. Ogobuiro I, Tuma F. Physiology, renal. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538339/
7. Iwanek G, Ponikowska B, Salah H, Fudim M, Guzik M, Zymliński R, et al. A tri-component (glomerular, tubular, and metabolic) assessment of renal function in acute heart failure. J Clin Med. 2024;13(24):7796. doi: 10.3390/jcm13247796
8. Wang DD, Li Y, Nguyen XM, Song RJ, Ho YL, Hu FB, et al. Dietary sodium and potassium intake and risk of non-fatal cardiovascular diseases: The Million Veteran Program. Nutrients. 2022;14(5):1121. doi: 10.3390/nu14051121
9. Syvolap VV, Lysenko VA, Svitlyi MO. The impact of renal tubulointerstitial dysfunction on the early and long-term prognosis in chronic heart failure patients with preserved left ventricular ejection fraction. Pathologia. 2024;21(1):5-13. doi: 10.14739/2310-1237.2024.1.295166
10. Voronkov LH, Amosova KM, Dziak HV, Zharinov OY, Kovalenko VM, Korkushko OV, et al. Rekomendatsii Asotsiatsii kardiolohiv Ukrainy z diahnostyky ta likuvannia khronichnoi sertsevoi nedostatnosti (2017) [Guidelines of the Ukrainian Association of Cardiology for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure (2017)]. Sertseva nedostatnist ta komorbidni stany. 2017;1(Suppl 1):1-66. Ukrainian.
11. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2016;17(4):412. doi: 10.1093/ehjci/jew041
12. Reddy YN, Carter RE, Obokata M, Redfield MM, Borlaug BA. A simple, evidence-based approach to help guide diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. Circulation. 2018;138(9):861-870. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034646
13. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, Fraser AG, Anker SD, Donal E, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: The HFA-PEFF diagnostic algorithm: A consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). Eur J Heart Fail. 2020;22(3):391-412. doi: 10.1002/ejhf.1741
14. Huang W, Chang H, Lee C, Huang C, Yu W, Cheng H, et al. Impaired renal function and mortalities in acute heart failure with different phenotypes. ESC Heart Fail. 2022;9:2928-36. doi: 10.1002/ehf2.14002
15. Shi H, Ge Y, Wang H, Zhang Y, Teng W, Tian L. Fasting blood glucose and risk of stroke: A dose-response meta-analysis. Clin Nutr. 2021;40(5):3296-004. doi: 10.1016/j.clnu.2020.10.054
16. Lu Y, Ma X, Zhou X, Wang Y. The association between serum glucose to potassium ratio on admission and short-term mortality in ischemic stroke patients. Sci Rep. 2022;12(1):8233. doi: 10.1038/s41598-022-12393-0
17. Mosallanezhad Z, Jalali M, Bahadoran Z, Azadbakht L. Dietary sodium to potassium ratio is an independent predictor of cardiovascular events: A longitudinal follow-up study. BMC Public Health. 2023;23:705. doi: 10.1186/s12889-023-15618-7
18. Shan L, Zheng K, Dai W, Liu J, Yang X, Lin Z, et al. J-shaped association between serum glucose potassium ratio and prognosis in heart failure with preserved ejection fraction with stronger predictive value in non-diabetic patients. Sci Rep. 2024;14:29965. doi: 10.1038/s41598-024-81289-y
19. Demir FA, Ersoy İ, Yılmaz AŞ, Taylan G, Kaya EE, Aydın E, et al. Serum glucose-potassium ratio predicts in-hospital mortality in patients admitted to coronary care unit. Rev Assoc Med Bras. 2024;70(10):e20240508. doi: 10.1590/1806-9282.20240508
20. Su Y, Ma M, Zhang H, Pan X, Zhang X, Zhang F, et al. Prognostic value of serum hyponatremia for outcomes in patients with heart failure with preserved ejection fraction: An observational cohort study. Exp Ther Med. 2020;20(5):101. doi: 10.3892/etm.2020.9231
21. Yeoh SE, Docherty KF, Jhund PS, Petrie MC, Inzucchi SE, Køber L, et al. Relationship of dapagliflozin with serum sodium: Findings from the DAPA-HF trial. JACC Heart Fail. 2022;10(5):306-18. doi: 10.1016/j.jchf.2022.01.019
22. Park CS, Park JJ, Oh IY, Yoon CH, Choi DJ, Park HA, et al. Relation of renal function with left ventricular systolic function and NT-proBNP level and its prognostic implication in heart failure with preserved versus reduced ejection fraction: An analysis from the Korean Heart Failure (KorHF) Registry. Korean Circ J. 2017;47(5):727-41. doi: 10.4070/kcj.2017.0050
23. Peng S, Peng J, Yang L, Ke W. Relationship between serum sodium levels and all-cause mortality in congestive heart failure patients: A retrospective cohort study based on the Mimic-III database. Front Cardiovasc Med. 2023;9:1082845. doi: 10.3389/fcvm.2022.1082845

DOI: 10.14739/mmt.2025.1.317003 Оригінальні дослідження / Original research
УДК 615.22:616.12-005.4-06-08].03:339.13-052

Уподобання вибору оригінальних і генеричних лікарських засобів: фармацевтична допомога пацієнтам з ішемічною хворобою серця та коморбідними станами

М. М. Долженко[A,E,F], Н. А. Білоусова[*A–F], В. А. Несукай[B], Т. В. Сімагіна[B], Н. А. Кожухарьова[B,E]

Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

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

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, фармацевтична допомога, прихильність до лікування, доступність лікарських засобів, клінічна ефективність, асортиментна політика.

Keywords: coronary heart disease, pharmaceutical care, adherence to treatment, availability of medicines, clinical effectiveness, assortment policy.

Надійшла до редакції / Received: 05.12.2024

Після доопрацювання / Revised: 06.01.2025

Схвалено до друку / Accepted: 17.01.2025

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

***E-mail:** arinatala@gmail.com

© The Author(s) 2025
This is an open access article under the Creative Commons CC BY-NC 4.0 license

Відомо, що Україна посідає четверте місце у світі за смертністю від ішемічної хвороби серця (ІХС). Внаслідок негативного впливу соціально-економічних факторів під час воєнного стану ця ситуація погіршується, тому особливої уваги потребує використання у фармакотерапії оригінальних і генеричних лікарських засобів, що може впливати на доступність лікарських засобів і прихильність до лікування.

Мета роботи – вивчення впливу уподобань лікарів, фармацевтів, пацієнтів щодо використання оригінальних і генеричних лікарських засобів під час фармакотерапії ІХС із коморбідними станами для визначення факторів, що впливають на доступність лікарських засобів і прихильність пацієнтів до лікування.

Матеріали і методи. Матеріал для дослідження – результати анонімного онлайн-анкетування, здійсненого з використанням Google Form на кафедрі кардіології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика з червня до вересня 2024 року. Використано статистичний, аналітичний, бібліографічний методи, методи синтезу й аналізу, дедукції та індукції.

Результати. Визначено достовірність впливу клінічної ефективності та безпечності лікарських засобів (χ^2 = 5,653, p = 0,017) на їх вибір під час фармакотерапії ІХС із коморбідними станами: для лікарів – 87,4 % [CI 95 % 87,400 ± 0,004, p < 0,0001], фармацевтів – 79,1 % [CI 95 % 79,10 ± 0,02, p < 0,0001], пацієнтів – 91,1 % [CI 95 % 91,100 ± 0,007, p < 0,0001]. Відсутність частини лікарських засобів, які використовують під час фармакотерапії ІХС з коморбідними станами, в програмі «Доступні ліки» зменшує зацікавленість професіоналів медичної галузі у цій програмі (χ^2, скорегований на правдоподібність, – 4,011, p = 0,050) та впливає на доступність до клінічно ефективних і безпечних лікарських засобів для пацієнтів з ІХС і коморбідними станами (χ^2 = 3,350, p = 0,067).

Висновки. На вибір лікарів, фармацевтів, пацієнтів оригінальних чи генеричних лікарських засобів впливають клінічна ефективність і безпечність цих препаратів. Відсутність частини лікарських засобів, що рекомендовані клінічними протоколами та настановами для надання медичної допомоги пацієнтам з ішемічною хворобою серця та коморбідними станами, у програмі реімбурсації зменшує зацікавленість професіоналів медичної галузі у цій програмі, негативно впливає на доступність фармакотерапії, прихильність хворих до лікування.

Сучасні медичні технології. 2025. Т. 17, № 1(64). С. 12-21

Preferences of choice between original and generic medicines: pharmaceutical support for patients with coronary heart disease and comorbid conditions

M. M. Dolzhenko, N. A. Bilousova, V. A. Nesukai, T. V. Simahina, N. A. Kozhukharova

Ukraine ranks fourth globally in mortality from coronary heart disease (CHD). The negative socio-economic impact of martial law is likely to exacerbate this situation. Therefore, the use of original and generic drugs in pharmacotherapy deserves special attention as it may affect the availability of medicines and adherence to treatment.

Aim. To study the influence of preferences of doctors, pharmacists, and patients regarding the use of original and generic medicines in the pharmacotherapy of CHD with comorbid conditions, to further identify factors affecting drug availability and patient adherence to treatment.

Materials and methods. We analysed the results of an anonymous online survey conducted with the help of Google Forms at the Department of Cardiology of the Shupyk National Healthcare University of Ukraine, from June to September 2024. Statistical, analytical, bibliographic methods, as well as synthesis, analysis, deduction, and induction techniques were used.

Results. The reliability of the influence of clinical efficacy and safety of drugs (χ^2 = 5.653, p = 0.017) on their choice in the pharmacotherapy of CHD with comorbidities for doctors 87.4 % [CI 95 % 87.400 ± 0.004, p < 0.0001],

pharmacists 79.1 % [CI 95 % 79.10 ± 0.02, p < 0.0001] and patients 91.1 % [CI 95 % 91.100 ± 0.007, p < 0.0001] is determined in the study. The absence of certain drugs in the "Affordable Medicines" Reimbursement Program in Ukraine decreases interest among healthcare professionals in the program (χ^2, adjusted for plausibility = 4.011, p = 0.050) and negatively affects access to clinically effective and safe drugs for patients with CHD with comorbidities (χ^2 = 3.350, p = 0.067).

Conclusions. The preferences of choice of doctors, pharmacists, and patients between original and generic medicines are influenced by the clinical effectiveness and safety of the drugs. The absence of certain medicines that are recommended by clinical protocols and guidelines for managing CHD with comorbid conditions in the Reimbursement Program, reduces healthcare professionals' engagement with the program and negatively affects the availability of effective pharmacotherapy and treatment adherence.

Modern medical technology. 2025;17(1):12-21

Відомо, що за останні п'ять років вживання лікарських засобів (ЛЗ) у всьому світі зросло на 14 % та, за прогнозами, до 2030 року збільшиться ще на 12 % [1]. Такі тенденції пояснюють покращенням доступу населення до лікарських засобів і перерозподілом лікарських призначень з оригінальних лікарських засобів на генеричні. Відповідно, відбувається збільшення витрат на ЛЗ, що залежать від рівня економічного розвитку країн і доходів населення [1].

Як одну з основних причин смертності у світі визначають серцево-судинні захворювання [2], і з-поміж них провідне місце належить ішемічній хворобі серця (ІХС). Україна перебуває на четвертій сходинці у світі за смертністю від ІХС [3]. Під час війни ця ситуація може погіршуватись внаслідок негативного впливу соціально-економічного та психічного стану населення. Це призводить до значних витрат в охороні здоров'я внаслідок зростання частоти непередбачуваних серцево-судинних подій [4,5]. Тому особливої уваги потребують модифікація факторів ризику та низка дій, спрямованих на покращення прихильності до лікування і доступу пацієнтів з ІХС і коморбідними станами до ефективної фармакотерапії.

Для отримання кращих клінічних результатів у пацієнтів з ІХС і супутніми артеріальною гіпертензією, цукровим діабетом і хронічною хворобою нирок важливим є використання ефективної фармакотерапії під час вторинної профілактики надання медичної допомоги [6,7,8] та покращення прихильності до лікування. У клінічних рекомендаціях Європейського та Американського товариств кардіологів (ESC / AHA) [6,7,8], а також міжнародних рекомендаціях для фармацевтів [9] наголошено на важливості надання ефективної пацієнтоорієнтованої медико-фармацевтичної допомоги мультидисциплінарними командами, до складу яких входять лікарі різних спеціальностей, медичні сестри, фармацевти, дієтологи, психологи, соціальні працівники тощо. Ефективність впливу фармацевтів на поліпшення прихильності до фармакотерапії у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями доведено в численних клінічних дослідженнях [10,11,12,13].

Отже, на вибір генеричних і оригінальних лікарських засобів під час фармакотерапії хворих на ІХС із коморбідними станами впливають прихильність до лікування та доступність ЛЗ для населення. На вибір пацієнтами лікарських засобів, що призначають лікарі за міжнародною непатентованою назвою (МНН) та пропонують фармацевти, імовірно, впливає також думка фахівців. Відтак важливим є вивчення думки лікарів, фармацевтів і пацієнтів щодо прихильності до характеристик і властивостей оригінальних і генеричних ЛЗ.

Беручи до уваги наведені факти, вважаємо за доцільне дати визначення ЛЗ, які класифікують як оригінальні та генеричні, відповідно до Закону України «Про лікарські засоби» [14]. Так, оригінальними вважають лікарські засоби, що «зареєстровані на основі повного досьє» вперше у світі та мають доведені ефективність, якість і безпечність. Генеричні ЛЗ мають ідентичний до оригінального лікарського засобу «якісний, кількісний склад діючих речовин і форму», а також доведену біоеквівалентність до оригінального ЛЗ, згідно з результатами досліджень [14].

Мета роботи

Вивчення впливу уподобань лікарів, фармацевтів, пацієнтів щодо використання оригінальних і генеричних лікарських засобів під час фармакотерапії ІХС із коморбідними станами для визначення факторів, що впливають на доступність лікарських засобів і прихильність пацієнтів до лікування.

Матеріали і методи дослідження

Проаналізовано результати анонімного онлайн-анкетування з використанням Google Form, що здійснене на кафедрі кардіології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика з червня до вересня 2024 року. Попередньо від респондентів отримали усну згоду на заповнення анкет.

В опитуванні взяли участь такі респонденти (n = 999) з 26 регіонів України: лікарі (n = 788) різних спеціальностей, фармацевти (n = 110) і пацієнти (n = 101). Анкети містили такі інформаційні блоки: частота призначень / відпуску / купівлі лікарських засобів при ІХС і коморбідними станами; фактори, що впливають на вибір ЛЗ; обізнаність щодо основних відмінностей брендових і генеричних ЛЗ. Додатково до анкет пацієнтів включено запитання щодо визначення їхнього соціально-економічного стану та прихильності до фармакотерапії. Прихильність до фармакотерапії визначали за стандартизованою шкалою Морискі-4 [15].

Як достовірну визначили різницю показників при рівні довірчого інтервалу CI 95 % (p < 0,0001). Гіпотези про значущість відмінностей між частотами перевірили за допомогою критерію χ^2 з коригуванням правдоподібності. Для зв'язків чотириполих (2 × 2) таблиць визначали критерій φ (phi), для багатополих таблиць – міру величини ефекту для критерію не-

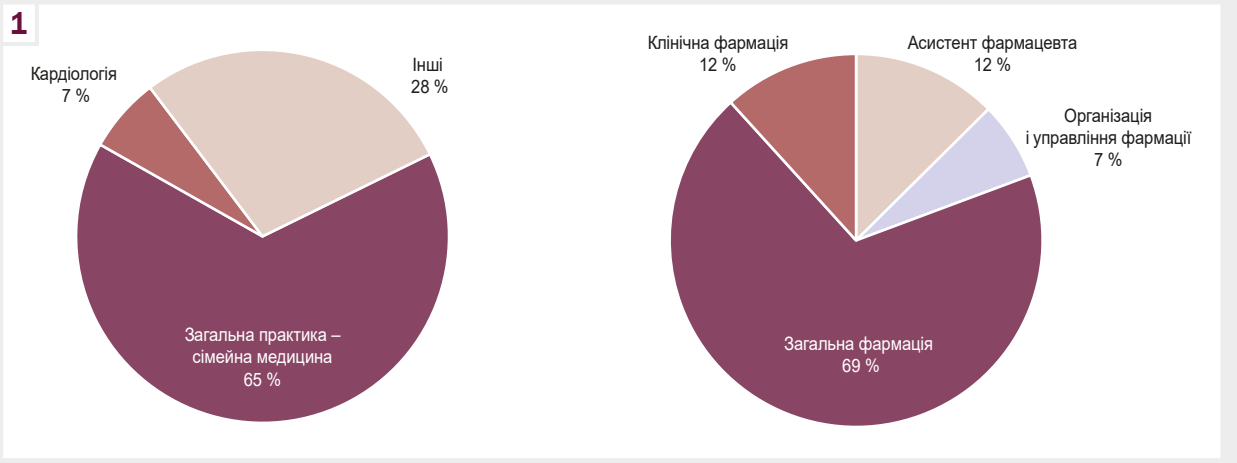


Рис. 1. Розподіл лікарів і фармацевтів за медичними та фармацевтичними спеціальностями.

залежності χ^2 (критерій Крамера V). Значення обох критеріїв змінювалися від 0 до 1. Обидва критерії мають залежність від критерію незалежності χ^2. Візуалізацію результатів виконали в електронних таблицях Microsoft Office Excel (накопичення, коригування, систематизація вихідної інформації тощо). Статистично результати опрацювали за допомогою програм Statistica 13 та IBM SPSS Statistics.

Дослідження здійснили, дотримуючись вимог Гельсінської декларації Всесвітньої медичної організації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження».

Результати

Результати аналізу анкетних даних, що одержані від лікарів і фармацевтів, дали змогу виокремити спеціальності респондентів медичної та фармацевтичної галузі, які беруть участь у лікувальному процесі та наданні фармацевтичної допомоги пацієнтам з ІХС і коморбідними станами *(рис. 1)*. З'ясовано, що участь брали 65 % лікарів загальної практики – сімейної медицини включно з терапевтами, 7 % кардіологів; інші спеціальності (ендокринологія, нефрологія, гастроентерологія, педіатрія, психіатрія, хірургія тощо) становили 28 %. У групі фармацевтів участь брали респонденти з такими спеціальностями: загальна фармація – 69 %, клінічна фармація – 12 %, організація і управління фармацією – 7 %, асистенти фармацевтів – 12 %.

Визначено уподобання респондентів щодо генеричних ЛЗ при відпуску з аптеки, під час призначення фармакотерапії та застосування пацієнтами з ІХС і коморбідними станами *(рис. 2)*.

Результати аналізу показали: фармацевти відпускають (48,2 % [CI 95 % 48,20 ± 0,05, p < 0,0001]), а лікарі призначають здебільшого генеричні ЛЗ до половини (та 46,0 % [CI 95 % 46,00 ± 0,02, p < 0,0001]) або в переважній кількості (46,4 % [CI 95 % 46,40 ± 0,05, p < 0,0001] та 37,0 % [CI 95 % 37,00 ± 0,02, p < 0,0001]) від усіх запропонованих або призначених лікарських засобів, що застосовують при ІХС. Інші 5,5 % [CI 95 % 5,50 ± 0,02, p < 0,0001] фармацевтів і 27,0 % [CI 95 % 27,00 ± 0,02, p < 0,0001] лікарів не звертають уваги на оригінальність ЛЗ. Пацієнти з ІХС і коморбідними станами використовують для лікування більше генеричні, ніж оригінальні лікарські засоби (24,8 % [CI 95 % 24,80 ± 0,04, p < 0,0001]). Інші хворі не звертають уваги на оригінальність ЛЗ та дотримуються порад фармацевтів і лікарів, а отже мають прихильність до клінічної ефективності ЛЗ. Крім того, деякі пацієнтів схильні до використання генеричних та оригінальних лікарських засобів однаковою мірою – по 37,6 % [CI 95 % 37,60 ± 0,05, p < 0,0001], в інших випадках генеричні ЛЗ комбінують у призначеній фармакотерапії з оригінальними ЛЗ.

Встановили частоту фармацевтичної заміни призначених лікарських засобів *(рис. 3)* в аптечних закладах. Визначено, що 38,2 % [CI 95 % 38,20 ± 0,05, p < 0,0001] фармацевтів роблять фармацевтичну заміну кілька разів на місяць, ще 20,0 % [CI 95 % 20,00 ± 0,04, p < 0,0001] – кілька разів на тиждень. Декілька разів на день відбувається фармацевтична заміна у 27,3 % [CI 95 % 27,30 ± 0,04, p < 0,0001] випадків. Відпуск тільки за призначеннями лікарів здійснюють 10,9 % [CI 95 % 10,90 ± 0,03, p < 0,0001] фармацевтів. В інших випадках (3,6 % [CI 95 % 3,60 ± 0,02, p < 0,0001]) фармацевти роблять фармацевтивчну заміну, якщо пацієнти вагаються з вибором або лікарського засобу немає, заміна відбувається за МНН.

Виявили, що фармацевти, лікарі і пацієнти під час вибору фармакотерапії віддають перевагу лікарським засобам із доведеною клінічною ефективністю та безпекою *(рис. 4)* – 79,1 % [CI 95 % 79,10 ± 0,02, p < 0,0001], 87,4 % [CI 95 % 87,400 ± 0,004, p < 0,0001], 91,1 % [CI 95 % 91,100 ± 0,007, p < 0,0001] відповідно. Отримані дані підтверджено статистично: χ^2 = 5,653, p = 0,017. Зв'язок незначний – φ та міра величини ефекту для критерію незалежності χ^2 критерію Крамера V = 0,083 *(табл. 1)*.

Згідно з відсотковими даними, наявність ЛЗ у програмі «Доступні ліки» більше цікавить лікарів – 47,2 % [CI 95 % 47,20 ± 0,01, p < 0,0001] і фармацевтів – 27,3 % [CI 95 % 27,30 ± 0,04, p < 0,0001], ніж пацієнтів. Проте статистично підтверджено, що для фармацевтів і лікарів наявність лікарських засобів у програмі реімбурсації не завжди є аргументом для вибору ЛЗ *(табл. 2)*: χ^2, скорегований на правдоподібність, – 4,011, p = 0,050.

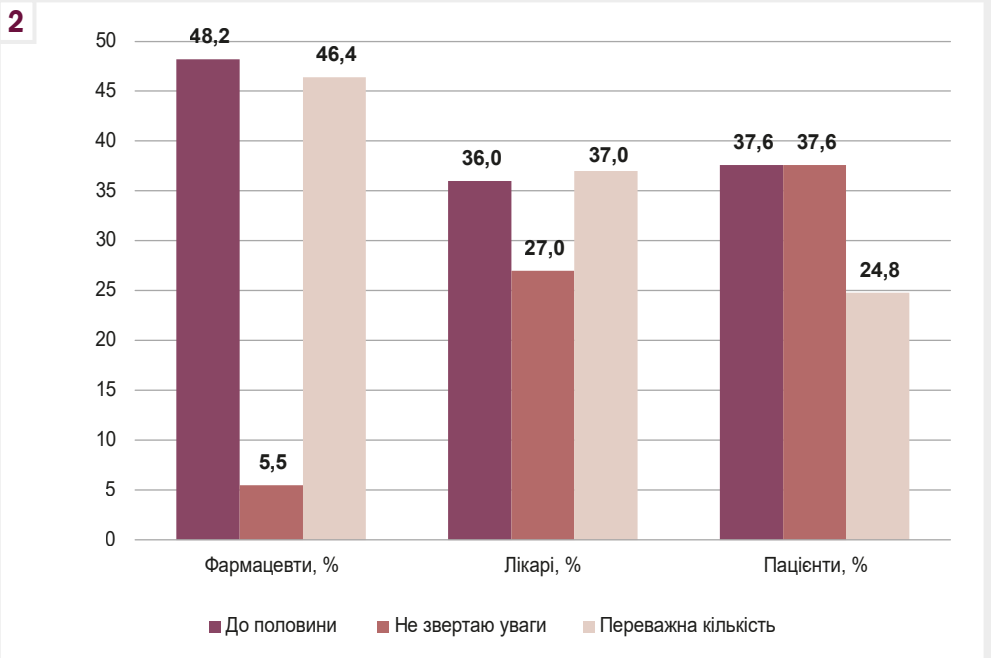


Рис. 2. Уподобання респондентів щодо генеричних лікарських засобів.

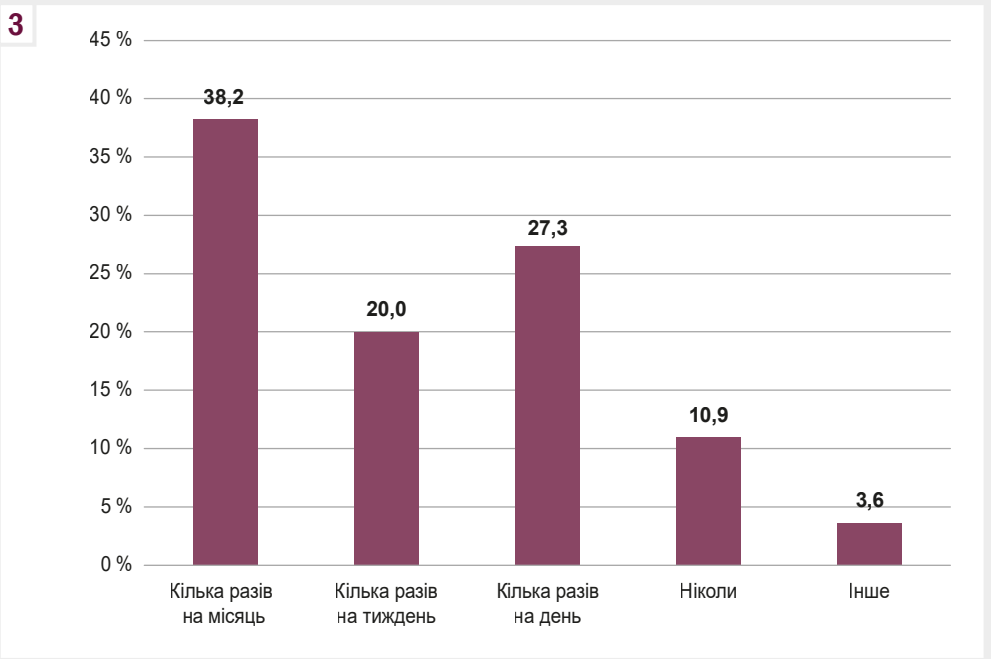


Рис. 3. Частота фармацевтичної заміни призначених лікарських засобів в аптечних закладах.

Зауважимо, що частина лікарських засобів, яку пропонує уніфікований клінічний протокол [16] та клінічні рекомендації ESC / AHA [6,7,8], не увійшла до програми «Доступні ліки». До таких ЛЗ належать фіксовані комбінації з доведеною ефективністю, прямі оральні антикоагулянти (ПОАК), інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу (іНЗКТГ-2), сучасні статини та інші лікарські засоби.

Лише 7,9 % пацієнтів [CI 95 % 7,90 ± 0,03, p < 0,0001] цікавить наявність ЛЗ у програмі реімбурсації, що підтверджено високою прихильністю до клінічної ефективності лікарських засобів і схильністю платити за дієві ліки *(рис. 4)*. Обрахунки зв'язку прихильності до лікування пацієнтів, які використовують лікарські засоби за програмою «Доступні ліки», не є статистично значущими: χ^2 = 3,350, p = 0,067. Зв'язку немає – p = 0,069.

Окрему увагу слід звернути на показники впливу ціни на вибір ЛЗ. За результатами аналізу визначено, що 44 % [CI 95 % 44,00 ± 0,01, p < 0,0001] лікарів, 36,4 % [CI 95 % 36,40 ± 0,01, p < 0,0001] фармацевтів і 25,7 % [CI 95 % 25,70 ± 0,04, p < 0,0001] пацієнтів звертають увагу на вар-

Таблиця 1. Вплив клінічної ефективності та безпеки лікарських засобів на їх вибір фармацевтами та лікарями

Комбінаційна таблиця хто / ефект						
				Фактор ефективності		Разом
				Є	Немає	
Хто	Лікар	Кількість		673	129	802
		Очікувана кількість		663,8	138,2	802,0
	Фармацевт	Кількість		81	28	109
		Очікувана кількість		90,2	18,8	109,0
Критерій хі-квадрат						
		Значення	df	Асимптотична значущість (двобічна), p-value	Точна значущість (двобічна), p-value	Точна значущість (однобічна), p-value
χ^2 Пірсона		6,204	1	0,013	–	–
χ^2, скорегований на правдоподібність		5,653	1	0,017	–	–
Точний критерій Фішера		–	–	–	0,021	0,012
Симетричні міри						
		Значення			p-value	
Номінал	φ	0,083			0,013	
	V Крамера	0,083			0,013	

Таблиця 2. Вплив наявності лікарських засобів у програмі «Доступні ліки» на їх вибір фармацевтами та лікарями

Комбінаційна таблиця хто / реімбурсація						
				Реімбурсація		Разом
				Ні	Так	
Хто	Лікар	Кількість		404	398	802
		Очікувана кількість		413,8	388,2	802,0
	Фармацевт	Кількість		66	43	109
		Очікувана кількість		56,2	52,8	109,0
Критерій хі-квадрат						
		Значення	df	Асимптотична значущість (двобічна), p-value	Точна значущість (двобічна), p-value	Точна значущість (однобічна), p-value
χ^2 Пірсона		3,979	1	0,051	–	–
Відношення правдоподібності		4,011	1	0,05	–	–
Точний критерій Фішера		–	–	–	0,052	0,029

тість призначеної фармакотерапії *(рис. 4)*. Проте результати статистичного аналізу не підтверджують ці зв'язки впливу вартості фармакотерапії на вибір лікарських засобів: χ^2, скорегований на правдоподібність, – 0,270, p = 0,603. Ці дані пояснюємо дотриманням рекомендацій під час надання медико-фармацевтичної допомоги відповідно до міжнародних клінічних рекомендацій ESC / AHA й уніфікованого клінічного протоколу «Стабільна ішемічна хвороба серця» [16]. В Україні асортимент деяких ЛЗ може становити до п'яти МНН зарубіжного виробництва, які використовують при ІХС і коморбідних станах. Ця особливість асортиментної політики значно збільшує вартість фармакотерапії (іНЗКГТ-2, частина ПОАК, фінеренон тощо). Розуміючи це, респонденти не завжди беруть до уваги вартість лікарських засобів. У категорії «Інше» фармацевти визначали, що звертають увагу на думку пацієнтів щодо переваг ЛЗ, а лікарі – на фармацевтичну компанію, яка виготовляє лікарські засоби.

Статистично проаналізовано вплив фактора країни походження ЛЗ на його вибір під час фармакотерапії. Встановлено, що фармацевти і лікарі мають різні погляди щодо

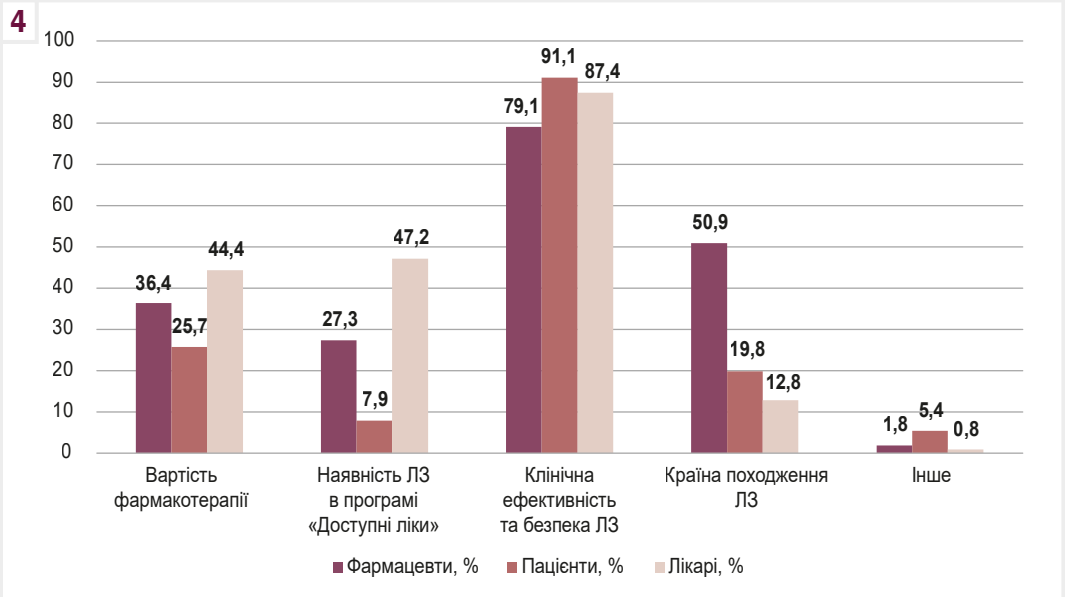


Рис. 4. Вплив характеристик лікарських засобів на вибір фармакотерапії.

Таблиця 3. Вибір лікарями і фармацевтами лікарських засобів за країною їх походження

Комбінаційна таблиця хто / країна походження						
			Країна		Разом	
			Так	Ні		
Хто	Лікар	Кількість	100	702	802	
		Очікувана кількість	150,5	651,5	802,0	
	Фармацевт	Кількість	71	38	109	
		Очікувана кількість	20,5	88,5	109,0	
Критерій хі-квадрат						
		Значення	df	Асимптотична значущість (двобічна), p-value	Точна значущість (двобічна), p-value	Точна значущість (однобічна), p-value
χ^2 Пірсона		174,581	1	0,0001	–	–
Відношення правдоподібності		135,484	1	0,0001	–	–
Точний критерій Фішера		–	–		0,0001	0,0001
Симетричні міри						
		Значення		Приблизна значущість		
Номінал	φ	0,438		0,0001		
	V Крамера	0,438		0,0001		

країни-виробника лікарського засобу як фактора вибору фармакотерапії *(табл. 3)*. Фармацевти, обираючи ЛЗ, звертають увагу на країну-виробника, а лікарі – ні: χ^2 з поправкою на правдоподібність – 135,484, p = 0,0001, зв'язок помірний = 0,438 (φ і критерій V Крамера). Отримані дані можна пояснити розумінням фармацевтами міжнародних вимог до клінічної ефективності й безпечності лікарських засобів.

Визначено обізнаність лікарів і фармацевтів щодо основних характеристик генеричних і оригінальних лікарських засобів. З'ясовано, що думки лікарів і фармацевтів дещо відрізняються, проте встановлено спільну тенденцію до таких характеристик: використання генериків зменшує вартість фармакотерапії лікарських засобів – 62,7 % [CI 95 % 62,70 ± 0,03, p < 0,0001] фармацевтів і 34,9 % [CI 95 % 34,90 ± 0,01, p < 0,0001] лікарів; генерик завжди дешевший за оригінальний ЛЗ – 65,4 % [CI 95 % 36,40 ± 0,03, p < 0,0001] фармацевтів і 24,5 % [CI 95 % 24,50 ± 0,01, p < 0,0001] лікарів; генерик містить таку саму кількість діючої речовини, що й

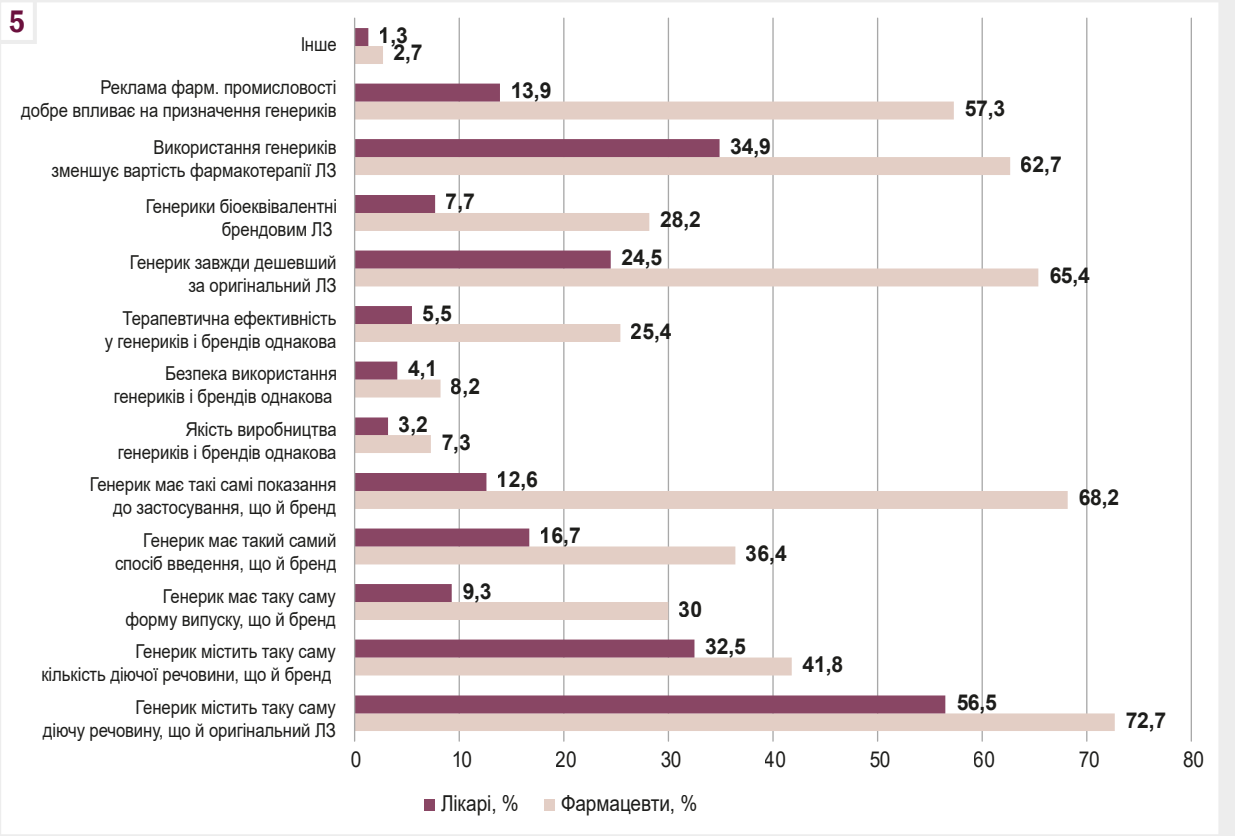


Рис. 5. Обізнаність лікарів і фармацевтів щодо основних характеристик генеричних та оригінальних лікарських засобів.

бренд – 41,8 % [CI 95 % 41,80 ± 0,04, p < 0,0001] фармацевтів і 32,5 % [CI 95 % 32,50 ± 0,01, p < 0,0001] лікарів; генерик містить таку саму діючу речовину, що й бренд – 72,7 % [CI 95 % 72,70 ± 0,02, p < 0,0001] фармацевтів і 56,5 % [CI 95 % 56,50 ± 0,01, p < 0,0001] лікарів *(рис. 5)*.

Науковий інтерес викликала думка фармацевтів і лікарів щодо однакової безпеки використання генериків і брендів – 8,2 % [CI 95 % 8,20 ± 0,03, p < 0,0001] фармацевтів і 4,1 % [CI 95 % 4,10 ± 0,01, p < 0,0001] лікарів; із думкою про те, що якість виробництва у генериків і брендів є однаковою, погодилися 7,3 % [CI 95 % 7,30 ± 0,02, p < 0,0001] фармацевтів та 3,2 % [CI 95 % 3,20 ± 0,01, p < 0,0001] лікарів. Відрізнялися думки лікарів і фармацевтів щодо терапевтичної ефективності генериків і брендів: 5,5 % [CI 95 % 5,50 ± 0,01, p < 0,0001] лікарів і 25,4 % [CI 95 % 25,40 ± 0,04, p < 0,0001] фармацевтів вважали, що генеричні й оригінальні ЛЗ мають однакову терапевтичну ефективність.

Отже, погляди лікарів і фармацевтів щодо цінової політики, складу, кількості діючої речовини в генеричних і оригінальних лікарських засобах збігаються. Думки респондентів з обох груп щодо якості виробництва, безпеки використання й терапевтичної ефективності свідчать про необхідність інформаційного підкріплення з боку виробників генеричних лікарських засобів для поліпшення обізнаності про біоеквівалентність, якість виробництва, безпеку й клінічну ефективність лікарських засобів, що зареєстровані в Україні.

Обговорення

Клінічну ефективність лікарського засобу (efficacy) визначають як «результат лікування, за якого технологія є ефективною у контрольованих умовах дослідження (клінічне дослідження третьої фази)» [17]. Практичну ефективність, або результативність, лікарського засобу (effectiveness) визначають як результат лікування, коли ЛЗ дає максимальну користь для здоров'я, зважаючи на корисність від лікування та побічні реакції [17]. У європейських країнах і США керуються результатами клінічних досліджень, що зведені в довіднику «Затверджені лікарські засоби з оцінками терапевтичної еквівалентності» (Orange Book) [18] для використання надалі в клінічній практиці. В Україні дозвіл на використання ЛЗ у клінічній практиці дають після реєстрації [14]. Проте терапевтичну (клінічну) ефективність, або результативність дії, лікарських засобів вважають належною, коли здійснено порівняльні дослідження з біоеквівалентності [19].

У проєкті Плану відновлення України [20] до 2032 року як першочергові завдання з відновлення фармацевтичного сектора та належного використання лікарських засобів визначено оцінювання наявного стану доведення терапевтичної ефективності генеричних ЛЗ і здійснення додаткових досліджень відповідно до сучасних міжнародних стандартів (наявність доказів із реальної світової клінічної практики (RWE), а також даних реальної клінічної практики (RWD) [19]) з визначенням на підставі цих даних реєстраційного статусу

генеричних лікарських засобів, що не підтвердять рівень клінічної (терапевтичної) ефективності [20].

Отже, отримані практичні дані емпіричного дослідження щодо терапевтичної ефективності та безпеки використання оригінальних і генеричних ЛЗ актуалізують необхідність перегляду підходів до використання в клінічній практиці генеричних лікарських засобів та отримання додаткових клінічних доказів їхньої терапевтичної (клінічної) ефективності.

Порівняння клінічної ефективності оригінальних і генеричних лікарських засобів під час їх використання при серцево-судинних захворюваннях здійснювали в різних систематичних оглядах і метааналізах [21,22]. Доведено, що використання генеричних ЛЗ для антигіпертензивної, ліпідознижувальної, гіпоглікемічної терапії пов'язане з аналогічними або меншими показниками смертності або нефатальних серцево-судинних подій [23]. Результати клінічних спостережень свідчать про майже однакову здатність генеричних та оригінальних лікарських засобів впливати на такі хронічні захворювання, як ІХС і цукровий діабет 2 типу [24].

Згідно з результатами аналізу роздрібних аптечних продажів лікарських засобів, за підсумками першого півріччя 2024 року зафіксовано приріст продажів у грошовому еквіваленті на 19 % засобів, що впливають на ренін-ангіотензинову систему (група С09 за анатомо-терапевтично-хімічною (АТХ) класифікацією), та на 10,9 % кардіологічних препаратів (група С01 за АТХ-класифікацією) [25]. Зауважимо, що ривароксабан (ПОАК), валсартан (інгібітор рецепторів ангіотензину 2), фіксовані комбінації периндоприлу / амлодипіну / індапаміду, периндоприлу / індапаміду, каптоприлу / гідрохлортіазиду увійшли до топ-20 у грошовому вираженні лікарських засобів, за результатами продажів. Пояснюємо це використанням лікарських засобів, що пропонують міжнародні клінічні рекомендації ESC / AHA [26,27,28], уніфікований клінічний протокол «Стабільна ішемічна хвороба серця» [16], та які не включені до програми «Доступні ліки» [29,30].

Отже, лікарські засоби, які не включено до програми «Доступні ліки», використовує достатня кількість населення, тому необхідним є перегляд цього питання з боку державних органів і включення цих ЛЗ до програми реімбурсації [29]. Ці дії надалі покращать доступ пацієнтів з ІХС і коморбідними станами до клінічно ефективних лікарських засобів, а отже сприятимуть зменшенню кількості серцево-судинних подій, передчасних госпіталізацій із наступною інвалідизацією та смертністю населення, суттєвому заощадженню коштів у галузі охорони здоров'я. Впевненість лікарів, фармацевтів і пацієнтів у клінічній ефективності та безпеці лікарських засобів може сприяти перерозподілу призначень або продажів на генеричні ЛЗ, і це суттєво вплине на бюджети домогосподарств та охорони здоров'я загалом.

Високу зацікавленість пацієнтів у розумінні ефективної фармакотерапії, фармакологічних властивостей лікарських засобів, небезпеки самолікування при артеріальній гіпертензії як факторів ризику виникнення ІХС і коморбідних станів підтверджують результати маркетингового аналізу Google Trends [31]. Тому необхідним є впровадження командного підходу до надання медико-фармацевтичної допомоги з боку лікарів, фармацевтів і пацієнтів. Фармацевти могли б здійснювати скринінг і моніторинг фармакотерапії, і це сприяло б запобіганню непередбаченим побічним реакціям, можливій взаємодії лікарських засобів, а також сприяти підвищенню прихильності до лікування у таких пацієнтів [9,32,33], відповідно до стандартів якості аптечних послуг (GPP) [34].

Висновки

1. На вибір лікарських засобів у фармакотерапії пацієнтів з ІХС і коморбідними станами у 87,4 % лікарів [CI 95 % 87,400 ± 0,004, p < 0,0001], 79,1 % фармацевтів [CI 95 % 79,10 ± 0,02, p < 0,0001] та 91,1 % пацієнтів [CI 95 % 91,100 ± 0,007, p < 0,0001] впливає доведена клінічна ефективність і безпечність лікарських засобів (χ^2 = 5,653, p = 0,017).

2. Визначено фактор впливу наявності лікарських засобів у програмі «Доступні ліки». Частини лікарських засобів, які використовують під час фармакотерапії ІХС і коморбідних станів, немає у програмі «Доступні ліки», і це зменшує зацікавленість професіоналів медичної галузі у цій програмі (χ^2, скорегований на правдоподібність, – 4,011, p = 0,050) та впливає на доступність до клінічно ефективних і безпечних лікарських засобів для пацієнтів з ІХС і коморбідними станами (χ^2 = 3,350, p = 0,067).

3. Фактор вартості фармакотерапії при ІХС із коморбідними станами не впливає на вибір оригінальних і генеричних ЛЗ (χ^2, скорегований на правдоподібність, – 0,270, p = 0,603) внаслідок обмежень асортименту окремих груп лікарських засобів, що рекомендовані міжнародними клінічними рекомендаціями ESC / AHA та вітчизняним клінічним протоколом «Стабільна ішемічна хвороба серця».

4. Фармацевти звертають увагу на країну-виробника лікарських засобів під час вибору оригінальних і генеричних лікарських засобів (χ^2 із поправкою на правдоподібність – 135,484, p = 0,0001, зв'язок помірний = 0,438) і знають міжнародні вимоги і стандарти щодо доведеної клінічної ефективності, безпечності лікарських засобів.

5. Рекомендовано перегляд з боку державних органів переліку лікарських засобів, які використовують при серцево-судинних захворюваннях, надалі – їх додавання до програми реімбурсації на засадах оцінювання медичних технологій. Такі дії покращать доступ пацієнтів з ІХС і коморбідними станами до клінічно ефективних лікарських засобів; це сприятиме зменшенню кількості серцево-судинних подій, передчасних госпіталізацій із наступною інвалідизацією та смертністю, дасть змогу суттєво заощадити кошти у галузі охорони здоров'я.

Перспективи подальших досліджень полягають в оцінюванні впливу соціально-економічних факторів на прихильність до лікування пацієнтів з ІХС і коморбідними станами.

Відомості про авторів:
Долженко М. М., д-р мед. наук, професор, зав. каф. кардіології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ.
ORCID ID: 0000-0002-8559-9598

Білоусова Н. А., клінічний фармацевт, канд. пед. наук, докторант каф. кардіології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ.
ORCID ID: 0000-0001-6732-426X
Несукай В. А., асистент каф. кардіології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ.
ORCID ID: 0009-0004-7394-3277
Сімагіна Т. В., канд. мед. наук, асистентка каф. кардіології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ.
ORCID ID: 0000-0001-5521-9331
Кожухарьова Н. А., канд. мед. наук, доцентка каф. кардіології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ.
ORCID ID: 0000-0002-0356-7892

Information about the authors:

Dolzhenko M. M., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Cardiology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv.
Bilousova N. A., PhD, Postdoctoral Student of the Department of Cardiology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv.
Nesukai V. A., MD, Assistant of the Department of Cardiology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv.
Simahina T. V., MD, PhD, Assistant of the Department of Cardiology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv.
Kozhuharova N. A., MD, PhD, Assistant Professor of the Department of Cardiology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv.

References

1. The global use of medicines 2024: Outlook to 2028 [Internet]. Iqvia.com. [cited 2025 Jan 3]. Available from: https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports-and-publications/reports/the-global-use-of-medicines-2024-outlook-to-2028
2. Noncommunicable diseases [Internet]. Who.int. 2023 Dec 23 [cited 2025 Jan 3]. Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases
3. Health profile Ukraine [Internet]. World Life Expectancy. [cited 2025 Jan 3]. Available from: https://www.worldlifeexpectancy.com/country-health-profile/ukraine
4. Ferrannini G, Tuomilehto J, De Backer G, Kotseva K, Mellbin L, et al. Dysglycaemia screening and its prognostic impact in patients with coronary artery disease: experiences from the EUROASPIRE IV and V cohort studies. Lancet Diabetes Endocrinol. 2024;12(11):790-8. doi: 10.1016/S2213-8587(24)00201-8
5. Kotseva K, De Backer G, De Bacquer D, Rydén L, Hoes A, Grobbee D, et al. Primary prevention efforts are poorly developed in people at high cardiovascular risk: A report from the European Society of Cardiology EUROObservational Research Programme EUROASPIRE V survey in 16 European countries. Eur J Prev Cardiol. 2021;28(4):370-9. doi: 10.1177/2047487320908698
6. Virani SS, Newby LK, Arnold SV, Bittner V, Brewer LC, Demeter SH, et al. 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA Guideline for the Management of Patients With Chronic Coronary Disease: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2023;148(9):e9-e119. doi: 10.1161/CIR.0000000000001168
7. Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC, Rossello X, Adamo M, Ainslie J, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J. 2024;45(36):3415-537. doi: 10.1093/eurheartj/ehae177
8. Marx N, Federici M, Schütt K, Müller-Wieland D, Ajjan RA, Antunes MJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. Eur Heart J. 2023;44(39):4043-140. doi: 10.1093/eurheartj/ehad192
9. Cardiovascular diseases: A handbook for pharmacists. The Hague: International Pharmaceutical Federation; 2022. Available from: https://www.fip.org/file/5251
10. Ahmed A, Guo P, Jalal Z. A systematic review investigating the role and impact of pharmacist interventions in cardiac rehabilitation. Int J Clin Pharm. 2023;45(2):320-9. doi: 10.1007/s11096-022-01517-1
11. Gao L, Han Y, Jia Z, Wang P, Zhang M, Ma T, et al. Impact of continuous pharmaceutical care led by clinical pharmacists during transitions of care on medication adherence and clinical outcomes for patients with coronary heart disease: a prospective cohort study. Front Pharmacol. 2023;14:1249636. doi: 10.3389/fphar.2023.1249636
12. Motlohi NF, Wiafe E, Mensah KB, Padayachee N, Petrus R, Bangalee V. A systematic review of the role of community pharmacists in the prevention and control of cardiovascular diseases: the perceptions of patients. Syst Rev. 2023;12(1):160. doi: 10.1186/s13643-023-02338-7
13. Östbring MJ. Pharmaceutical care in coronary heart disease [dissertation on the Internet]. Kalmar: Linnaeus University; 2021 [cited 2025 Jan 2]. Available from: http://www.diva-portal.org/smash/get/diva2:1537931/FULLTEXT01.pdf
14. Verkhovna Rada of Ukraine. Pro likarski zasoby. [On Medicinal Products]. Law of Ukraine dated 2022 Jul 28 No. 2469-IX. [Internet]. 2022 [cited 2024 Jun 1]. Ukrainian. Available from: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2469-20#Text
15. Lanza VE, Silva GO, Quiroga CC, Cavalcante MA, Barroso WK, Brandão AA, et al. Therapeutic adherence according to the Morisky scale in patients with hypertension. International Journal of Cardiovascular Sciences. 2024;37. doi: https://dx.doi.org/10.36660/ijcs.20220138
16. Ministry of Health of Ukraine. Unifikovanyi klinichnyi protokol pervynnoi, vtorynnoi (spetsializovanoi) ta tretynnoi (vysokospetsializovanoi) medychnoi dopomohy "Stabilna ishemichna khvoroba sertsia" [Unified clinical protocol for primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care "Stable ischemic heart disease"]. Order dated 2021 [Internet]. 2021 Ukrainian. Available from: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2021/12/2021_2857_ykpmd_stabihs.pdf
17. Ministry of Health of Ukraine. Nastanova Derzhavna otsinka medychnykh tekhnolohii dlia likarskykh zasobiv [State medical technology assessment for medicinal products. Guidelines ST-N MOZU 42-9.1:2021]. 2021. Available from: https://moz.gov.ua/uploads/5/29631-dn_593_29_03_2021_dod.pdf
18. Food and Drug Administration. Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations | Orange Book. Fda.gov. [cited 2025 Jan 3]. Available from: https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/approved-drug-products-therapeutic-equivalence-evaluations-orange-book
19. Bilousova N, Soloviov S, Kabachna A. [Theoretical and methodological principles of evaluation of Health Technology Assessment]. Kyiv, Ukraine: TOV "Iurka Liubchenka"; 2023. Ukrainian. Available from: https://lib.iitta.gov.ua/id/eprint/736032/
20. Ministry of Health of Ukraine. Plan vidnovlennia systemy okhorony zdorovia Ukrainy vid naslidkiv viiny na 2022-2032 roky [Plan for the restoration of the healthcare system of Ukraine from the consequences of the war for 2022-2032]. 2022 Jul 21 [cited 2025 Jan 1]. Ukrainian. Available from: https://moz.gov.ua/uploads/ckeditor/Новини/21-07-2022-Draft-Ukraine%20HC%20System%20Recovery%20Plan-2022-2032_UKR.pdf
21. Leclerc J, Thibault M, Midiani Gonella J, Beaudoin C, Sampalis J. Are Generic Drugs Used in Cardiology as Effective and Safe as their Brand-name Counterparts? A Systematic Review and Meta-analysis. Drugs. 2020;80(7):697-710. doi: 10.1007/s40265-020-01296-x
22. Zhao B, Wu J, Lu C, Feng XL. Generic substitution of amlodipine is not associated with increased risk of mortality or adverse cardiovascular events: An observational cohort study. Clin Transl Sci. 2024;17(4):e13779. doi: 10.1111/cts.13779
23. Tian Y, Reichardt B, Dunkler D, Hronsky M, Winkelmayer WC, Bucsics A, et al. Comparative effectiveness of branded vs. generic versions of antihypertensive, lipid-lowering and hypoglycemic substances: a population-wide cohort study. Sci Rep. 2020;10(1):5964. doi: 10.1038/s41598-020-62318-y
24. Premanath M, Kulkarni P. Generic drugs or branded generics, which one you prefer to prescribe? APIK Journal of Internal Medicine. 2024;12(3):195-6. doi: 10.4103/ajim.ajim_119_23
25. Kirsanov D. Aptechnyi prodazh za pidsumkamy I pivrichchia 2024 r [Pharmacy sales in the first half of 2024]. Apteka online. 2024;(28/29). Ukrainian. Available from: https://www.apteka.ua/article/698730
26. McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, Brouwers S, Canavan MD, Ceconi C, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. Eur Heart J. 2024;45(38):3912-4018. doi: 10.1093/eurheartj/ehae178
27. Van Gelder IC, Rienstra M, Bunting KV, Casado-Arroyo R, Caso V, Crijns HJ, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J. 2024;45(36):3314-414. doi: 10.1093/eurheartj/ehae176

28. Maddox TM, Januzzi JL Jr, Allen LA, Breathett K, Brouse S, Butler J, et al. 2024 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Treatment of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. J Am Coll Cardiol. 2024;83(15):1444-88. doi: 10.1016/j.jacc.2023.12.024
29. Ministry of Health of Ukraine. Pro zatverdzhennia Poriadku vkliuchennia (vykliuchennia) likarskykh zasobiv do (z) Natsionalnoho pereliku osnovnykh likarskykh zasobiv ta/abo do (z) nomenklatur likarskykh zasobiv, shcho zakupovuiutsia za koshty derzhavnoho biudzhetu dlia vykonannia prohram ta zdiisnennia tsentralizovanykh zakhodiv z okhorony zdorovia, iz zastosuvanniam derzhavnoi otsinky medychnykh tekhnolohii. Order dated 2022 Jan 4, No. 4 [Internet]. 2024 Jul 5 [cited 2025 Jan 1]. Ukrainian. Available from: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0095-22#Text
30. Ministry of Health of Ukraine. Pro zatverdzhennia perelikiv hranychnykh optovo-vidpusknykh tsin na likarski zasoby i medychni vyroby, yaki pidliahaiut reimbursatsii za prohramoiu derzhavnykh harantii medychnoho obsluhovuvannia naselennia, stanom na 01 lypnia 2024 roku. Order dated 2024 Jul 5 [cited 2025 Jan 1]. Ukrainian. Available from: https://moz.gov.ua/storage/uploads/ab1f1bd6-93ef-44f2-8221-44b2ff54d72a/dn_1172_05072024_dod.pdf
31. Bilousova N. [Personalized approaches to the provision of pharmaceutical care: a modern demand of Ukrainian society]. In: Management and marketing in the modern economy, science, education and practice, in Digital library NAES of Ukraine. Proceedings of the 10th international scientific and practical distance conference. Kharkiv, Ukraine: NUPh; 2024. p. 151-9. Ukrainian. Available from: https://lib.iitta.gov.ua/id/eprint/740315/
32. Reilly K. The pharmacist's guide to acute coronary syndrome [Internet]. US Pharm. 2020;45(2):HS7-HS12. [cited 2025 Jan 5]. Available from: https://www.uspharmacist.com/article/the-pharmacists-guide-to-acute-coronary-syndrome
33. van Loon WE, Lambert M, Heringa M, Bouvy ML, Taxis K. Community pharmacists' attitudes towards checking prescriptions: a cross-sectional survey. Int J Pharm Pract. 2024;32(5):363-8. doi: 10.1093/ijpp/riae030
34. Nalezhna aptechna praktyka: Standarty yakosti aptechnykh posluh (Spilna nastanova MFF/VOOZ z NAP) [Good pharmacy practice: Standards of quality of pharmacy services (Joint guideline of the IFF/WHO with the National Health Service)]. 2011 Jan 1 [cited 2025 Jan 1]. Ukrainian. Available from: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/897_009#Text

DOI: 10.14739/mmt.2025.1.314543 Оригінальні дослідження / Original research
UDC 616.13-004.6-039.71-084

Regulation of the ratio of neurotransmitters and matrix metalloproteinases is a new strategy for secondary prevention of patients with multifocal atherosclerosis

T. M. Motsak *[1,A,B,C,D], **V. G. Lyzogub** [1,A,C,D,E,F], **O. H. Kupchynska** [1,2,E,F]

[1]Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine, [2]SI "National Scientific Center "Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine named after Academician M. D. Strazhesko" National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv

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

Keywords: multifocal generalized atherosclerosis, serotonin, dopamine, MMP.

Ключові слова: мультифокальний генералізований атеросклероз, серотонін, дофамін, ММП.

Надійшла до редакції / Received: 05.11.2024

Після доопрацювання / Revised: 10.01.2025

Схвалено до друку / Accepted: 13.01.2025

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

***E-mail:** tetianamihalovna@gmail.com

Multifocal atherosclerosis (MAS) remains one of the key problems of modern medicine, despite advances in primary and secondary prevention of myocardial infarction (MI) and ischemic stroke (IS). MAS worsens the prognosis and increases the risk of atherosclerotic plaque (AP) destabilization, especially under the influence of matrix metalloproteinases (MMPs). Activation of the sympatho-adrenal and serotonergic systems with the release of dopamine and serotonin also plays a significant role in the pathogenesis of this process, influencing the regulation of vascular tone and blood flow in various organs.

The aim of this study was to study the possibilities of normalizing the balance of serotonin and dopamine in patients with MAS to stabilize the atherosclerotic process and improve the regional hemodynamics of the heart, brain, and lower extremities.

Materials and methods. The study involved 54 men aged 60 to 90 years, including the first group (n = 26) patients with MAS with intermittent claudication, atherosclerotic encephalopathy and post-infarction cardiosclerosis; the second group (n = 28) patients with MAS who had IS, with concomitant atherosclerosis of the coronary and femoral arteries, and the control group – 18 people of comparable age. Examination: ankle-brachial index, Holter ECG monitoring, walking distance, dopplerography with determination of volumetric blood flow indicators. Blood levels of serotonin, dopamine, MMP-2 and MMP-9 were determined. Cognitive function was assessed using the Montreal scale. In addition, patients of both groups were prescribed cilostazol (50 mg twice a day), GABA – aminalon (250 mg twice a day) and atenolol (25 mg once a day).

Results. The results of the study showed significant disorders of hemodynamics and neurotransmitter balance in patients with MAS. We found a significant ($p < 0.001$) excess of serotonin in the blood serum, an increase of dopamine ($p < 0.01$) by 60–70 % more than in control group persons. The morning peak of a 5–7-fold increase in plasma serotonin levels is noteworthy. Levels of MMP-2 and MMP-9 were almost twice as high ($p < 0.01$) in patients who experienced IS or MI compared with the control group. After the addition of cilostazol, aminalon and atenolol to the basic therapy, we found a significant decrease in the ultra-high levels of serotonin in blood plasma ($p < 0.001$) and serum ($p < 0.05$). The levels of MMP-2 ($p < 0.01$) decreased, volumetric blood flow indicators improved in all three studied arteries ($p < 0.05$), the painless walking distance and maximum walking distance increased, and cognitive functions improved significantly ($p < 0.05$).

Conclusions. The proposed new strategy for secondary prevention of cardiovascular events in patients with MAS with a history of ischemic stroke or myocardial infarction is based on the correction of the imbalance of neurotransmitters serotonin and dopamine by adding to the basic therapy, according to the latest guidelines 2024, a complex of drugs – cilostazol, aminalon and atenolol.

Modern medical technology. 2025;17(1):22-32

Регуляція співвідношення нейромедіаторів і матриксних металопротеїназ – нова стратегія вторинної профілактики хворих на мультифокальний атеросклероз

Т. М. Моцак, В. Г. Лизогуб, О. Г. Купчинська

Мультифокальний атеросклероз (МАС) залишається однією з ключових проблем сучасної медицини, незважаючи на досягнення в первинній і вторинній профілактиці інфаркту міокарда та ішемічного інсульту. МАС погіршує прогноз і підвищує ризик дестабілізації атеросклеротичних бляшок, особливо під впливом матриксних металопротеїназ (ММП). Активація симпато-адреналової та серотонінергічної систем із вивільненням дофаміну і серотоніну також відіграє важливу роль у патогенезі цього процесу, впливаючи на регуляцію судинного тонусу та кровотоку в різних органах.

© The Author(s) 2025
This is an open access article under the Creative Commons CC BY-NC 4.0 license

Мета роботи – вивчити можливості нормалізації обміну серотоніну та дофаміну у хворих на МАС для стабілізації атеросклеротичного процесу і поліпшення реґіонарної гемодинаміки серця, мозку й нижніх кінцівок.

Матеріали і методи. У дослідженні взяли участь 54 чоловіки віком від 60 до 90 років. До першої групи залучили 26 хворих на МАС із переміжною кульгавістю, атеросклеротичною енцефалопатією та післяінфарктним кардіосклерозом; до другої – 28 пацієнтів із МАС, які перенесли ішемічний інсульт, із супутнім атеросклерозом коронарних і феморальних артерій. До контрольної групи залучені 18 осіб, зіставних за віком. Обстеження передбачало визначення кістково-плечового індексу, холтерівський моніторинг ЕКГ, визначення дистанції ходьби, доплерографію з визначенням показників об'ємного кровотоку. У крові визначали рівні серотоніну, дофаміну, ММП-2 та ММП-9. За допомогою Монреальської шкали оцінювали когнітивні функції. Додатково пацієнтам обох груп призначали цилостазол (50 мг двічі на добу), ГАМК – аміналон (250 мг двічі на добу) та атенолол (25 мг 1 раз на добу).

Результати. Встановили значні порушення гемодинаміки та нейромедіаторного обміну у хворих на МАС. Виявили вірогідне перевищення серотоніну в сироватці крові – майже вдвічі ($p < 0,001$), підвищення дофаміну на 60–70 % порівняно з показником контрольної групи ($p < 0,01$). Зафіксовано вранішні пікові підвищення рівнів серотоніну у плазмі крові – у 5–7 разів. Рівні ММП-2 і ММП-9 майже вдвічі вищі ($p < 0,01$) у пацієнтів, які перенесли ішемічний інсульт або інфаркт міокарда, порівняно з контрольною групою. Після додавання цилостазолу, аміналону й атенололу до базисної терапії виявили достовірне зниження надмірно високих рівнів серотоніну в плазмі ($p < 0,001$) та сироватці ($p < 0,05$) крові. Рівні ММП-2 знизилися ($p < 0,01$), показники об'ємного кровотоку покращилися в усіх трьох досліджених артеріях ($p < 0,05$). Крім того, зафіксовано збільшення безболісної дистанції ходьби, максимальної відстані ходьби та покращення когнітивних функцій.

Висновки. Запропонована стратегія вторинної профілактики серцево-судинних подій у хворих на МАС із перенесеним ішемічним інсультом або інфарктом міокарда ґрунтується на корекції дисбалансу нейромедіаторів серотоніну та дофаміну шляхом додавання до базисної терапії, згідно з останніми керівництвами (2024 року), комплексу препаратів – цилостазолу, аміналону та атенололу.

Сучасні медичні технології. 2025. Т. 17, № 1(64). С. 22-32

Despite significant achievements in the field of primary and secondary prevention of myocardial infarction (MI) and ischemic stroke (IS), the problem of combined damage by the atherosclerotic process of vascular territories of the brain, heart and peripheral organs – generalized or multifocal atherosclerosis (MAS) requires further research aimed at development of methods of MAS secondary prevention [1].

The main reason for the development of acute hemodynamic disorders is the destabilization of atherosclerotic plaque (AP) [2] Ignoring the presence of ischemia in vital organs is a big mistake [3,4,5]. AP rupture occurs as a result of an increase in the destructive action of zinc-containing matrix metalloproteinases (MMPs). This becomes possible with an increase in the content of MMPs in the blood plasma and an increase in the content of MMPs activators in the blood [6,7,8,9].

A feature of ischemia of vital organs is the activation of protective and regulatory mechanisms of the cardiovascular system, both specific for each organ and characteristic for practically all organs. The latter include the sympatho-adrenal and serotonergic systems. The main mediators of these systems, dopamine (D) and serotonin (S), are involved in the regulation of blood supply, metabolism and functional activity of almost all organs and systems, both in conditions of pathology and in a healthy person [10,11].

Protecting against ischemia, each of the organs secretes S and D into the bloodstream. In this regard, plasma concentrations of S and D increase sharply [10,11]. Numerous studies show that pathologically high concentrations of S and D in the blood lead to myocardial ischemia, disturbances in central hemodynamics, heart rhythm, disorders of the gastrointestinal tract, deterioration of pulmonary blood circulation [12,13,14,15,16]. In addition, high concentrations of mediators directly and indirectly due to ischemia provoke an increase in the concentration of MMPs, as a result of which there is a real threat of rupture of APs prone to destabilization [2,8]. Secondary prevention is most challenging in patients with MAS and IS in anamnesis with accompanying coronary and femoral atherosclerosis. In such conditions, it is important to consider that the improvement of blood supply to the brain and lower extremities should not lead to an exacerbation of coronary heart disease.

Aim

The aim of this study was to study the possibilities of normalizing the balance of serotonin and dopamine in patients with MAS to stabilize the atherosclerotic process and improve the regional hemodynamics of the heart, brain, and lower extremities.

Materials and methods

The study included 54 male patients with MAS aged 60 to 90 years, average age 65.7 ± 4.8 years. Patients were divided into two groups. The MAS-1 group (n = 26) consisted of patients with multifocal atherosclerosis, which was clinically manifested by the syndrome of intermittent claudication (ICS) stage I–II according to the Fontaine–Pokrovsky classification, ischemic atherosclerotic encephalopathy, and post-infarction cardiosclerosis, patients had MI more than 1 year before inclusion in our study. The MAS-2 group (n = 28) consisted of patients with MAS who had suffered an ischemic stroke more than 12 months prior, currently had atherosclerotic lesions of the femoral arteries, with clinical manifestations of ICS, and coronary atherosclerosis, confirmed by coronary angiography, manifested by angina pectoris of II–III functional

classes. One of the conditions for the inclusion of patients with MAS in the study was the presence of a left ventricular ejection fraction (EF) greater than 45 %. The control group (CG) consisted of 18 practically healthy men, comparable in age to patients of the MAS group – aged from 40 to 70 years (62.8 ± 5.3 years). All patients were informed about the nature of the study and signed the informed consent before inclusion in the study.

Exclusion criteria: history of haemorrhagic stroke, less than 12 months before inclusion in the study IS or transient ischemic attack, life-threatening heart rhythm disorders (in particular, ventricular arrhythmias, prolongation of the Q-T interval), aneurysm of heart or aorta, heart failure IIA stage or higher (according to the classification of Strazhesko–Vasilenko), left ventricular EF less than 45 %, history of gastrointestinal or other bleeding, impaired liver and/or kidney function (creatinine clearance <30 ml/min), uncontrolled hypertension, oncological diseases.

A general clinical examination performed on all patients included determination of heart rate, systolic and diastolic blood pressure, general blood and urine analysis, biochemical blood analysis (creatinine, urea, K, Na, glucose, liver transaminases), lipid profile, electrocardiography (ECG). According to the standard method, the ankle-brachial index (ABI) was determined, and Holter ECG monitoring was performed to determine the frequency of painful and painless episodes of myocardial ischemia. With the help of dopplerography (HITACHI, ALOKA, ArriettaS70 device), the speed and volume indicators of blood flow in the arteries of the vascular territories were determined: cerebral – *a. carotis* interna (aCI), femoral – *a. femoralis* communis (aFC) and *a. tibialis* posterior (aTP); maximum systolic and volumetric blood flow velocity (FV) were determined. The state of the coronary circulation was evaluated according to the coronary angiography. The levels of neurotransmitters (S and D) in the blood serum, as well as the levels of MMP-2 and MMP-9 in the blood plasma were determined by the enzyme immunoassay method (ELISA). In addition, the levels of serotonin in the blood plasma (Sp) and in blood serum (Ss) were determined by the method of ion-exchange chromatography. Cognitive function was determined using the Montreal scale.

Patients in both groups of MAS received basic therapy, according to "2024 ACC / AHA / AACVPR / APMA / ABC / SCAI / SVM / SVN / SVS / SIR / VESS Guideline for the Management of Lower Extremity Peripheral Artery Disease" [1] and "2024 ESC Guidelines for the management of peripheral arterial and aortic diseases" [17], which included: statins, acetylsalicylic acid, angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin-II receptor blockers, calcium antagonists, β-adrenoceptor blockers. After the basic examination, the patients were additionally prescribed cilostazol (C) (50 mg twice a day), GABA – aminalon (Am) (250 mg twice a day) and, taking into account excessively high baseline levels of D in both groups, atenolol (At) was additionally prescribed (25 mg 1 time per day). Both groups were prescribed a selective beta1-adrenergic blocker – At, which does not penetrate the blood-brain barrier (BBB) and has unique structural formula, the free energy of which is able to block the catalytic centers of MMP-2 and MMP-9 [18]. CG patients were examined once.

This study complied with the ethical principles of the Helsinki Declaration of the World Medical Association of Physicians (revision 2008), ethical and moral requirements according to the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 281 dated November 1, 2000, including anonymity, confidentiality and charity.

Statistical analysis of the data was performed using the IBM SPSS program, version 23, R. The normality of the distribution of the obtained data was performed by the Shapiro–Wilk method. With a normal data distribution, the mean value (M) and standard error (± SD) were determined, when comparing the values, the Student's t-test was used. When the data distribution was different from the normal distribution, the Wilcoxon test was used, the median, first and third quartiles were calculated (Me (Q1; Q3); when evaluating the dynamics of indicators under the influence of treatment, the method of paired samples was used. Also, we used χ^2; univariate analysis of variance. The difference between data samples was considered significant at $p < 0.05$.

Results

Our studies have shown significant changes in the cardiovascular system in patients of both groups. The detected hemodynamically significant APs in the arteries of vascular territories – coronary, cerebral (aCI), femoral (aFC and aTP) confirmed the presence of MAS in the examined patients.

The clinical picture of patients of both groups of MAS corresponded to the localization of AP. All patients with MAS had AP in the coronary arteries, with a degree of stenosis from 30 % to 75 %, which was clinically manifested by the presence of signs of stable angina pectoris of II–III functional class; also, patients had clinical manifestations of atherosclerotic encephalopathy and intermittent claudication syndrome. The ABI index, as an indicator of peripheral atherosclerotic process presence, is noteworthy, which was less than 0.9 in all examined MAS groups and practically did not differ between the MAS-1 and MAS-2 groups, but significantly ($p < 0.01$) differed from the ABI indices of CG patients, which confirms the presence of atherosclerosis of the arteries of the lower extremities in patients of both groups of MAS *(Table 1).*

Table 2 presents indicators of central hemodynamics and bioelectric activity of the myocardium. In both groups of patients, blood pressure and heart rate are within the age norm. Attention is drawn to one of the main indicators of central hemodynamics – minute volume of blood flow – cardiac output (CO), as an indicator that combines the components of blood flow regulation, chronotropic and inotropic functions of the myocardium. In the MAS-1 group, CO was lower by 21.9 % compared to CG, and in the MAS-2 group by 24.4 % ($p < 0.01$ in both cases). Total peripheral vascular resistance was significantly ($p < 0.01$) higher in patients of both groups compared to CG patients, which indicates the generalization of the atherosclerotic process. Thus, in patients of the MAS-1 group, the level of total peripheral vascular resistance was higher by 21.0 %, compared to CG, and in patients of the MAS-2 group by 26.2 %, respectively ($p < 0.01$ in both cases).

The state of peripheral hemodynamics was assessed by FV in the studied vascular territories *(Table 3).* As can be seen from *Table 3*, the FV indicators in the MAS groups were significantly lower than in the CG, which indicates the presence of a generalized atherosclerotic process involving all three investigated vascular territories. So, FV in aCI in patients of groups MAS-1 and

Table 1. Clinical characteristics of the examined patients

Indicator, units of measurement	CG, n = 18	MAS-1, n = 26	MAS-2, n = 28
Age, years	62.8 ± 5.3	67.3 ± 3.4	65.2 ± 6.2
Men, n (%)	18 (100 %)	26 (100 %)	28 (100 %)
ICS	0	26 (100 %)	28 (100 %)
Ischemic stroke in anamnesis	0	0	28 (100 %)
Atherosclerotic encephalopathy	0	26 (100 %)	28 (100 %)
MI in anamnesis	0	26 (100 %)	0
Angina pectoris II–III functional class	0	26 (100 %)	28 (100 %)
AP in coronary arteries	0	26 (100 %)	28 (100 %)
AP in the femoral arteries	0	26 (100 %)	28 (100 %)
AP in the carotid arteries	0	26 (100 %)	28 (100 %)
Arterial hypertension	0	11 (42.3 %)	8 (28.6 %)
ABI	1.04 ± 0.05	0.67 ± 0.08**	0.65 ± 0.04***

*: p < 0.05; **: p < 0.01; ***: p < 0.001 – the difference in the values of the indicator compared to CG.

Table 2. Indicators of central hemodynamics in CG individuals and patients of groups MAS-1 and MAS-2 before and after treatment, M ± SD

Indicator, units of measurement	CG, n = 18	MAS-1, n = 26		MAS-2, n = 28	
		before treatment	after treatment	before treatment	after treatment
Heart rate, rates/min	68.7 ± 7.3	63.4 ± 4.7	65.1 ± 3.5	64.7 ± 5.2	66.2 ± 4.1
Systolic blood pressure, mm Hg	119.4 ± 5.2	129.6 ± 7.5	132.1 ± 5.6	135.4 ± 6.2*	136.5 ± 4.7
Diastolic blood pressure, mm Hg	80.9 ± 4.5	81.2 ± 5.2	84.7 ± 3.4	82.5 ± 7.3	82.3 ± 5.1
Ejection fraction of the left ventricle, %	61.4 ± 1.6	49.7 ± 1.6	50.9 ± 1.2	50.7 ± 1.4	52.6 ± 1.1
Cardiac output, ml/min	4.1 ± 0.2	3.2 ± 0.2*	3.5 ± 0.1#	3.1 ± 0.1*	3.4 ± 0.1#
Total peripheral vascular resistance, dyn.s.cm^{-5}	2117.5 ± 128.6	2562.3 ± 152.7**	2432.6 ± 124.1	2673.2 ± 128.6**	2516.3 ± 131.6

*: p < 0.05; **: p < 0.01; ***: p < 0.001 – significance of the difference in the values of indicators compared to CG; #: p < 0.05; ##: p < 0.01; ###: p < 0.001 – significance of the dynamics of indicators under the influence of treatment.

MAS-2 was lower than in CG, respectively, by 26.5 and 33.5 % (p < 0.001, in both cases). Such significant differences in patients of the MAS-2 group may indicate IS in anamnesis. The presence of ICS in patients of both groups of MAS was confirmed by low FV values in the arteries of the lower extremities. In particular, FV in aFC in groups MAS-1 and MAS-2 was, respectively, 54.0 % and 57.9 % less than in CG (p < 0.001 in both cases). Even lower FV was observed in aTP arteries, in which FV was lower in MAS-1 and MAS-2 groups, compared to CG, by 2.95 and 3.18 times, respectively (p < 0.001 in both cases).

During the initial examination, a significant increase in the levels of serotonin in the plasma and blood serum was found in the patients of the MAS groups *(Table 4)*. In 10 patients (38.4 %) of the MAS-1 group and 16 patients (57.1 %) of the MAS-2 group, the content of serotonin in blood plasma exceeded the reference values by 5–7 times. According to the literature, such an increase in the plasma serotonin level indicates the risk of development of the so-called "serotonin syndrome", which is manifested by severe arrhythmias and excessive blood pressure fluctuations – from hypotension to hypertension [12,15,16]. The average daily level of S in the blood serum of patients in the MAS groups also significantly exceeded this CG – 1.78 times in the MAS-1 group and 1.82 times in the MAS-2 group (p < 0.001 in both cases). The content of D in the blood of patients with MAS was also significantly higher than that of the control group – by 59.1 % and 77.4 %, respectively, in the MAS-1 and MAS-2 groups (p < 0.01 in all cases). Peak increases in D were observed in 11 (42.3 %) patients of the MAS-1 group and in 18 (64.3 %) patients of MAS-2. The dynamics of peak fluctuations of S and D are presented in *Figs. 1, 2* and *3*. This explains the significant fluctuations of blood pressure in patients of both groups. Strong direct correlations between S and D levels were observed: in the group of patients with MAS-2, the correlation coefficient was r = 0.890, and in the group of patients with MAS-1 it was equal to r = 0.690 (p < 0.05 in both cases).

Manifestations of MAS and the occurrence of acute blood flow disorders are largely related to the stability of AP. The main role in AP destabilization is played by MMPs, primarily MMP-2 and MMP-9, a high level of which is a recognized predictor of the risk

Table 3. Indicators of volumetric blood flow (FV, ml/min) in the studied vascular pools and their dynamics under the influence of treatment in the examined patients, Me (Q1; Q3)

Investigated vessel	CG, n = 18	MAS-1, n = 26		MAS-2 (in the injury part), n = 28	
		before treatment	after treatment	before treatment	after treatment
aCI	244.2 (184.7; 251.2)	179.5 (162.9; 219.4)***	212.3 (189.4; 234.7)#	162.3 (145.7; 183.5)***	194.6 (183.5; 241.2)#
aFC	201.5 (164.8; 226.3)	92.7 (74.6; 113.5)***	108.7 (89.7; 127.4)#	84.9 (64.8; 106.9)***	99.2 (86.5; 125.7)#
aTP	12.1 (8.4; 13.3)	4.1 (3.3; 5.8)***	6.2 (3.8; 7.2)#	3.8 (3.2; 5.3)***	5.6 (4.6; 6.8)#

*: p < 0.05; **: p < 0.01; ***: p < 0.001 – significance of the difference in the values of indicators compared to CG; #: p < 0.05; ##: p < 0.01; ###: p < 0.001 – significance of the dynamics of indicators under the influence of treatment.

Table 4. Levels of neurotransmitters and MMPs in patients of both groups, and their dynamics after treatment, Me (Q1; Q3)

Indicator, units of measurement	CG, n = 18	MAS-1, n = 26		MAS-2, n = 28	
		before treatment	after treatment	before treatment	after treatment
Serotonin (plasma), μg/ml	5.20 (3.82; 7.35)	13.58 (8.15; 20.85)***	6.82 (5.72; 9.34)###	17.13 (14.73; 20.85)***	9.21 (7.21; 10.54)###
Serotonin (serum), CU	1.14 (0.52; 1.87)	2.03 (0.87; 2.21)***	1.78 (0.68; 2.07)#	2.06 (1.96; 2.21)***	1.81 (1.75; 2.11)#
Dopamine, CU	0.93 (0.74; 1.45)	1.48 (1.21; 1.77)**	1.39 (1.08; 2.18)	1.65 (1.05; 2.43)**	1.49 (1.07; 2.31)
MMP-2, CU/mg protein	0.111 (0.107; 0.191)	0.176 (0.147; 0.182)**	0.140 (0.131; 0.162)##	0.177 (0.147; 0.182)**	0.130 (0.118; 0.157)##
MMP-9, CU/mg protein	0.107 (0.102; 0.178)	0.176 (0.170; 0.220)**	0.157 (0.145; 0.176)#	0.178 (0.170; 0.188)**	0.159 (0.149; 0.183)#

*: p < 0.05; **: p < 0.01; ***: p < 0.001 – significance of the difference in the values of indicators compared to CG; #: p < 0.05; ##: p < 0.01; ###: p < 0.001 – significance of the dynamics of indicators under the influence of treatment.

of acute coronary and cerebral circulatory disorders development. The level of MMP-2 and MMP-9 in the blood of patients with MAS significantly exceeded those of the control group: MMP-2 by 58.6 % and 59.5 %, MMP-9 by 64.5 % and 66.4 %, respectively in the groups MAS-1 and MAS-2 (p < 0.01 in all cases) *(Table 4)*. According to the literature, high MMPs levels in patients with MI and IS worsen the course of the disease and increase the risk of recurrent vascular accidents [8,19,20].

After the treatment, with C, Am, and At supplementation, along with the improvement of clinical manifestations, such as reduction of angina pectoris pain and feeling of heaviness in the lower extremities, the patients had increased walking distance, improved hemodynamic parameters and positive changes in the levels of neurotransmitters and MMPs. As can be seen from *Table 5*, according to Holter ECG monitoring data, after the treatment in the MAS-1 group, a decrease in the number of painful episodes of myocardial ischemia by 17.4 % and painless episodes of myocardial ischemia by 36.8 % was observed (p < 0.05 in both cases), in the MAS-2 group by 9.5 % and 24.6 %, respectively (p < 0.05 in both cases); with regard to the number of extrasystoles, the number of ventricular extrasystoles in the MAS-1 group decreased by 16.1 %, and in the MAS-2 group – by 12.2 %, and the number of supraventricular extrasystoles: by 15.2 % and 8.7 %, respectively (p < 0.05 in all cases).

Reduced lower limbs pain on exercise, reduced paresthesias and numbness in the lower extremities, i. e. ICS, was observed in all patients, which was reflected in the walking distance. After the treatment, painless walking distance increased by 48.8% in patients of the MAS-1 group and by 44.9 % in patients of the MAS-2 group, and maximum walking distance: by 42.7 % and 40.8 %, respectively (p < 0.001 in all cases). The data we obtained are comparable to the data in the references [1,17,21].

Cognitive function, which we assessed using the Montreal scale, also improved *(Table 5):* in patients of the MAS-1 group by 11.8 %, in the MAS-2 group – by 9.6 % (p < 0.05 in both cases), in particular by improving memory and attention.

According to the indicators of central hemodynamics, it is worth noting the acceleration of heart rate, increase of EF in patients of both groups of MAS, but these changes were not significant *(Table 2)*. CO increased by 9.4 % and 9.7 %, in groups MAS-1 and MAS-2, compared to data before treatment (p < 0.05 in both cases), respectively. ABI indicators did not change significant, compared to the data before treatment, which may indicate insufficiently long-term use of drugs.

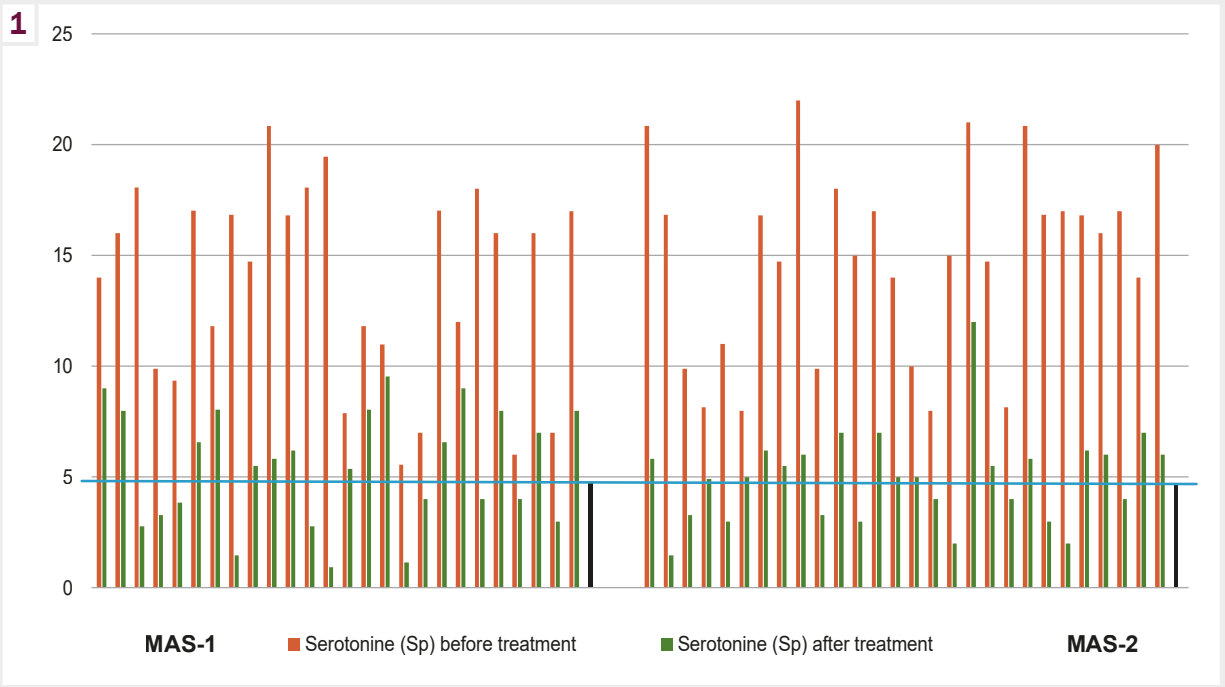


Fig. 1. Dynamics of peak morning changes in blood plasma serotonin levels (μg/ml) before and after treatment.

The horizontal line is the level of reference values of serotonin in blood plasma.

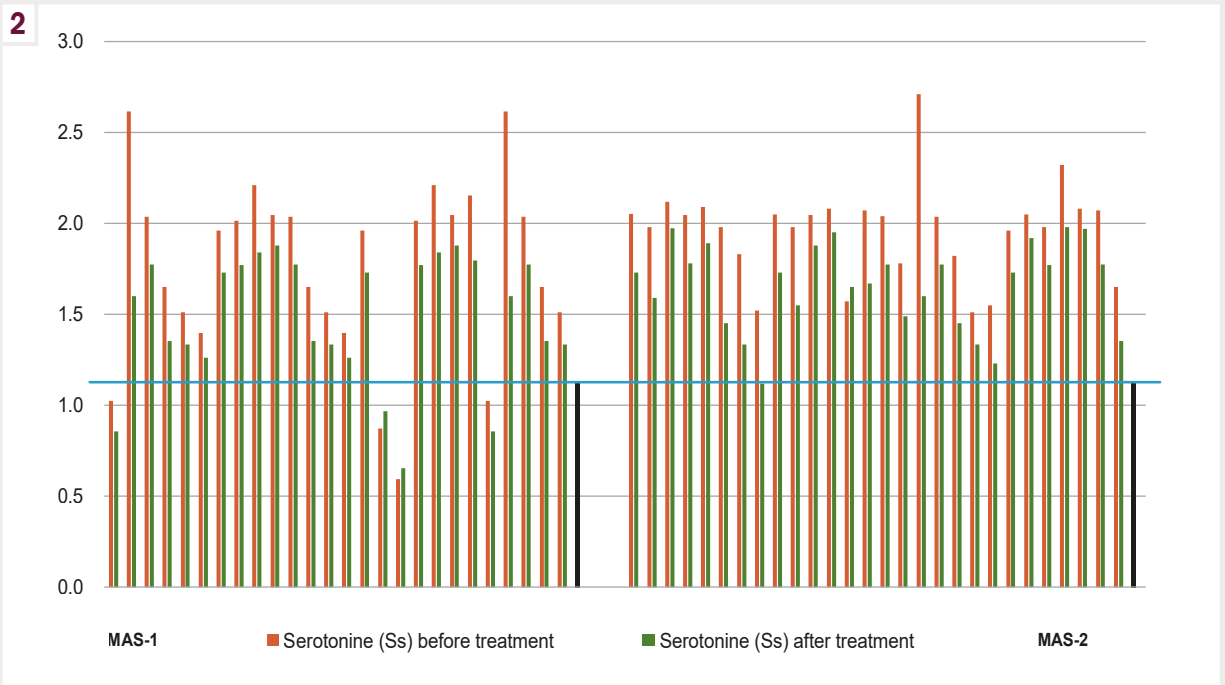


Fig. 2. Dynamics of average daily levels of serotonin in blood serum (CU) before and after treatment.

The horizontal line is the level of reference values of serotonin in blood serum.

FV indicators improved in all studied vascular territories *(Table 3)*. In patients of the MAS-1 group, FV indicators significantly increased by 18.3 % ($p < 0.05$) in aCI, by 17.3 % ($p < 0.05$) in aFC and by 51.2 % ($p < 0.01$) in aTP, in patients of the MAS-2 group by 19.9 % ($p < 0.05$); 16.9 % ($p < 0.05$); and 47.4 % ($p < 0.01$), respectively. Such a significant increase in FV indicators, in particular, in the arteries of the lower extremities, indicates a positive effect of C in patients with ICS [1].

The changes of S level in blood plasma under the influence of treatment were significant *(Table 4)*. Thus, the morning ultrahigh

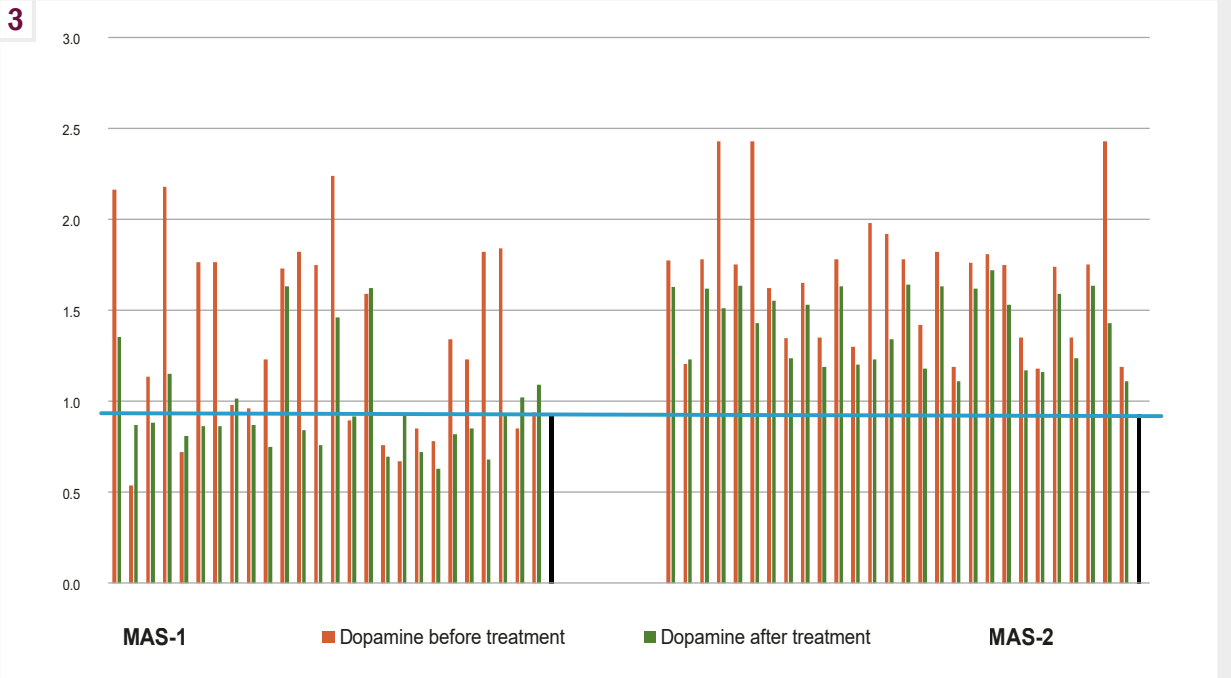


Fig. 3. Dynamics of peak morning changes in dopamine levels in blood serum (CU) before and after treatment.

The horizontal line is the level of reference values of dopamine in blood serum.

Table 5. Data of Holter ECG monitoring, walking distance and cognitive disfunction in patients before and after treatment, M ± SD

Indicator, units of measurement	MAS-1		MAS-2	
	before treatment	after treatment	before treatment	after treatment
Number of painful episodes of myocardial ischemia with ST elevation	2.3 ± 0.2	1.9 ± 0.2*	2.1 ± 0.1	1.9 ± 0.1*
Number of painful episodes of myocardial ischemia with ST depression	1.7 ± 0.2	1.2 ± 0.3*	1.3 ± 0.2	1.1 ± 0.1
Number of painless episodes of myocardial ischemia	6.8 ± 0.3	4.3 ± 0.4*	5.7 ± 0.1	4.3 ± 0.2*
Number of ventricular extrasystoles	65.4 ± 11.2	54.9 ± 8.4*	58.8 ± 9.2	51.6 ± 5.2*
Number of supraventricular extrasystoles	96.8 ± 14.7	82.1 ± 12.1*	92.6 ± 7.8	84.5 ± 8.3*
Painless walking distance, m	175.7 ± 32.4	261.5 ± 25.3***	174.2 ± 29.4	252.4 ± 22.1***
Maximum walking distance, m	372.4 ± 29.1	531.7 ± 38.4***	364.1 ± 31.2	512.8 ± 35.7***
Montreal scale of cognitive disfunction, %	20.2 ± 0.7	22.6 ± 1.1*	19.8 ± 0.9	21.7 ± 0.7*

*: $p < 0.05$; **: $p < 0.01$; ***: $p < 0.001$ – significance of the dynamics of indicators under the influence of treatment.

levels of S, exceeding reference values by 5–7 times, which were observed in 38.4 % of patients of the MAS-1 group and in 57.1 % of the MAS-2 group, decreased almost 4.6 times ($p < 0.001$ in both groups), compared to the data before treatment. Therefore, the level of Sp after additional therapy remained within the physiological range of practically healthy individuals, exceeding the reference levels of CG by only 52.4 %. Mean daily Ss levels also significantly decreased in both groups: by 12.3 % and 12.1 % ($p < 0.05$), respectively.

Regarding D levels, the changes after the treatment were not reliable, which is also a positive manifestation. Content of D were determined in blood serum, its levels exceeded the reference values almost twice. Taking into account the presence of MI and IS in the anamnesis, the use of selective beta-adrenoblockers was absolutely necessary for the purpose of cardioprotection, in this case we used atenolone (At), which does not penetrate through the BBB, therefore does not impair neuroplastic function of D in patients with IS and does not affect MMP-9, which also takes an active part in restoration of brain structure. At the same time, in the peripheral blood, the effect of D is extremely positive due to its properties of selective blockade of beta-adrenoreceptors and a decrease in the activity of MMP-2 and MMP-9, which is

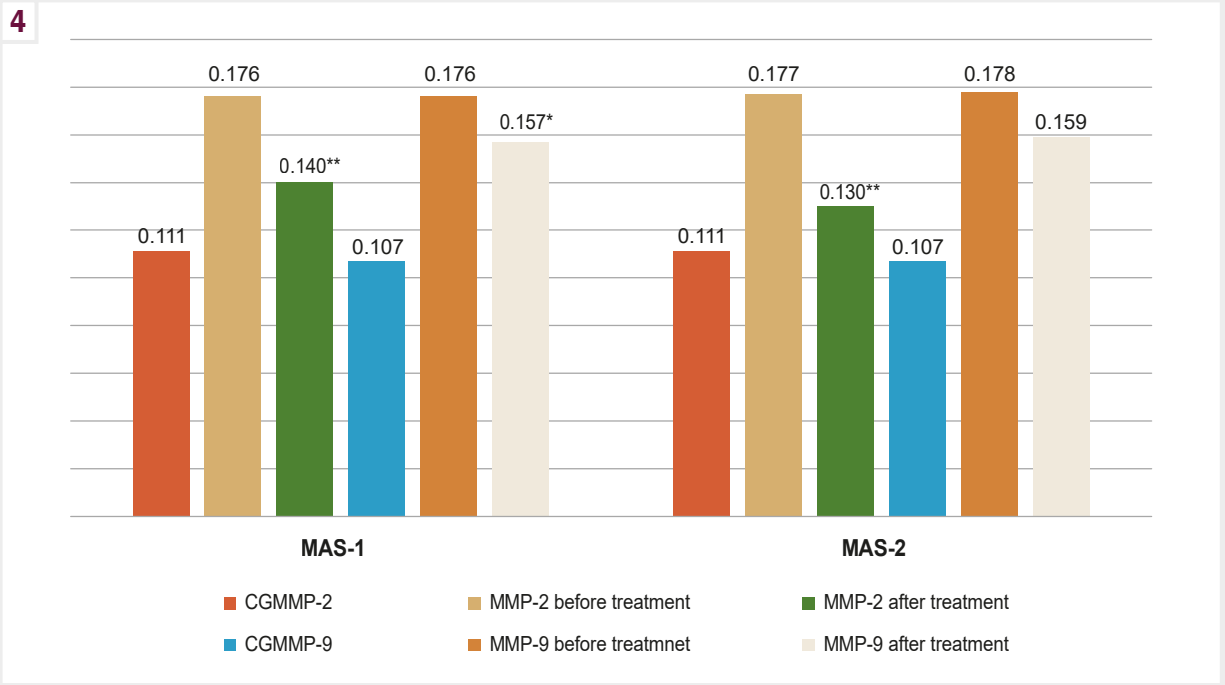


Fig. 4. Dynamics of MMP-2 and MMP-9 (CU/mg protein) levels before and after treatment.

:** $p < 0.05$; *:** $p < 0.01$ – dynamics of the indicator under the influence of treatment.

essential for the stabilization of unstable atheromatous plaques and cardioprotection [10,22,23].

Levels of MMP-2 and MMP-9 significantly decreased in both groups after additional therapy *(Fig. 4)*. The level of MMP-2 significantly decreased by 20.5 % in the MAS-1 group and by 26.6 % in the MAS-2 group ($p < 0.01$ in both cases). It should be noted that 61.5 % (16/26) of patients in the MAS-1 group and 53.6 % (15/28) in the MAS-2 group, had MMP-2 levels return to those of healthy people in the control group as a result of the treatment. In the MAS-1 group, the MMP-9 level decreased by 10.8 % ($p < 0.05$).

Discussion

We conducted a comprehensive study of patients with MAS with injury to three vascular territories: cerebral, coronary, and femoral, allowing us to identify an imbalance in the system of neurotransmitters and MMPs in patients with preserved EF. In MAS, the essence of the pathological process is the increasing ischemia of many organs, including vital ones, which ultimately leads to cardiovascular diseases, such as IS, MI and others.

Each of the organs has a complex of neurotransmitters, among which the main place is occupied by serotonin, dopamine, histamine, angiotensin, the task of which is to ensure adequate blood supply and metabolism, but because of ischemia of several organs, the level of neurotransmitters increases to critical values, which can lead to cardiovascular diseases. In this work, we consider the nature of changes in S and D levels, which when significantly increased cause pathological syndromes, such as serotonin syndrome, which can lead to death, and dopamine syndrome – increased blood pressure, tachycardia, and cardiovascular damage.

We observed a significant excess of S in the blood serum, almost twice the reference values, and an increase in D by 60–70 % compared to CG individuals. The morning peak increases of S levels by 5–7 times in blood plasma, which were revealed in 10 (38.4 %) patients of the MAS-1 group and 16 (57.1 %) patients of the MAS-2 group, compared with the reference values, are noteworthy. Excessive increase of plasma S in the morning may be one of the causes of frequent cardiovascular events, critical changes in blood pressure, heart rate, manifestations of cerebral symptoms, which can lead to repeated IS, MI or sudden coronary death. Similar increases in D levels were observed in both groups of patients.

Our studies in patients with MAS who have suffered ischemic stroke have shown a strong correlation between the concentration of S and D in peripheral blood ($r = 0.89$, $p < 0.05$). An important feature of brain tissue damage is an increase in MMPs levels both in brain tissue, cerebrospinal fluid, and peripheral blood, while an increase in MMP-9, as well as D, in the cerebrospinal fluid is a factor that contributes to the restoration of brain tissue structure and function after ischemic stroke, and high level of MMP-2 is now recognized as a predictor of the myocardial infarction development [8,19,20]. Our data indicate that the levels of MMP-2 and MMP-9 were on average 58.7 % and 64.2 % higher in patients who have suffered ischemic stroke or MI, compared with the control group.

Based on the data obtained, we formed a preliminary hypothesis about the role of neurotransmitters in the development of repeated cardiovascular events. In this regard, we have several

tasks: the first is to find ways to selectively reduce S levels, first of all the peak increase in the morning; the second is to maintain a high level of D in the CNS; the third is to eliminate the pathological effects of high D level on the cardiovascular system; the fourth is to reduce the level of MMP-2 as one of the main factors of destabilization of atherosclerotic plaques in the coronary arteries and peripheral arteries; the fifth is to improve blood supply to the brain and lower extremities.

In patients with MAS with damage to three vascular territories, there is a need to prescribe drugs that would provide increased blood supply to all three vascular territories, and ignoring one of them, in particular, the femoral, is dangerous, especially in patients with MAS. According to the literature, this can lead to rapid progression of cardiovascular diseases, with the development of recurrent cardiovascular diseases, such as MI, IS, pulmonary embolism, thrombosis of the mesenteric and renal arteries, etc. Basic therapy is based on the guidelines for the treatment of patients with previous IS, MI and peripheral arterial disease [1,17].

After extensive theoretical and clinical studies, the first task was solved by using C, to reduce the level of S, in doses half as low as the generally accepted ones: 25–50 mg (the dose was in accordance with the recommendations of geriatricians). The therapeutic effect was expressed in the elimination of the morning peak of 5–7-fold increase in serotonin levels, compared to reference values [1,24,25,26]. The use of C in patients with MAS in both groups increased the volumetric blood flow in the carotid and femoral arteries. Most importantly, C and Am significantly reduced the level of MMP-2 in patients with MAS in both groups. After taking C and At, the level of D in the peripheral blood did not change significantly. The addition of At and the replacement of previously prescribed beta-blockers with At was associated with its ability to block the active center of MMP-9. The problem with the chronotropic effect of C was solved by adding the neurotransmitter Am and At, which led to decrease the number of extrasystoles and heart rate [27].

The worldwide recognized drug for improving peripheral circulation, in particular increasing walking distance in patients with peripheral atherosclerosis, is C (Class 1A recommendation) [1], also C in combination with acetylsalicylic acid, improves secondary prevention of IS and safety outcomes for patients with lacunar infarction and does not increase the risk of severe or life-threatening bleeding [17,21]. Our studies have shown an increase in the effectiveness of C in patients with ICS stage I–II (according to the Fontaine-Pokrovsky classification) with preserved left ventricular systolic function (EF >45 %).

Side effects of C can manifest as increased heart rate, headache and sometimes arrhythmias, which can be observed when using inappropriately high doses. In our case, we considered the age of the patients, comorbidity of pathology with individual selection of the dose and its titration, this also applied to At. In our opinion, in heart failure and coronary artery disease patients require mandatory use of selective beta-blockers such as propranolone, bisoprolone, atenolol, etc. In our study, both groups of patients had clinical manifestations of coronary heart disease and coronary atherosclerosis, confirmed by coronary angiography, so our choice was At, a selective beta-blocker. The use of beta-blockers leads to an increase in beta-adrenergic receptors and this effect was constantly levelled off. In addition, of the whole group of beta-blockers, At does not penetrate the BBB and has unique structural formula, the free energy of which is capable of blocking the catalytic centers of MMP-2 and MMP-9 [18]. According to the results of our study, in 61.5 % (16/26) of patients in the MAS-1 group and in 53.6 % (15/28) of the MAS-2 group, the level of MMP-2 returned to the level of healthy people in the control group as a result of the treatment.

The second problem was in necessity to reduce excessively high levels of D in the peripheral blood, while maintaining its high concentrations in the brain, which is of key importance for the favourable course of ischemic stroke and regeneration in the affected area, as evidenced by numerous clinical studies [10,22,23]. However, excessively high levels of D may have negative consequences for the course of coronary heart disease and hypertension. We solved this problem by using the selective beta1-adrenoblocker At, which does not penetrate the BBB and simultaneously shows the ability to block beta1-adrenoreceptors and D2-dopamine receptors, while exhibiting a cardioprotective effect [13,18,23,28].

MMP-2 levels were significantly reduced in patients in both groups, indicating a reduced risk of recurrent cardiovascular events. The improvement of the clinical picture in patients was manifested in a decrease of pain in the lower extremities, which was confirmed by an increase in volumetric blood flow in the arteries of the lower extremities and an increase in painless walking distance and maximum walking distance in patients of both groups. The cardioprotective effect was represented by a decrease in the frequency of angina pectoris, a decrease in the number of extrasystoles and episodes of myocardial ischemia according to Holter monitoring. The improvement of cerebral blood supply was evidenced by an increase in volumetric blood flow in aCI and improvement of cognitive functions according to Montreal scale in patients of both groups, mainly due to memory and attention.

Conclusions

1. Patients with MAS with an injury of cerebral, coronary and femoral vascular territories, clinically manifested by ischemic stroke and myocardial infarction, intermittent claudication, had pathologically high blood plasma levels of serotonin, dopamine, MMP-2 and MMP-9, high level of which is associated with the risk of cardiovascular events development.

2. The use of the presented drug combination (cilostazol, aminalon, atenolol) allowed to reduce peak morning increases of serotonin and dopamine due to the effect of cilostazol and increase of volumetric blood flow in the examined arteries. The undesirable side effect of cilostazol in the form of increased heart rate was counteracted by the action of aminalon and atenolol.

3. The suppression of the pathological effect of MMP-2 and MMP-9 was carried out due to the action of cilostazol, which significantly reduced their levels, as well as the unique property of atenolol, which inhibits the active centers of MMPs, reducing their activity. Thus, the combination of cilostazol and atenolol not only reduced the level of MMPs but also inhibited their activity.

4. Our proposed new strategy of secondary prevention of cardiovascular events in patients with MAS with ischemic stroke or myocardial infarction is based on the correction of imbalance of neurotransmitters, such as serotonin and dopamine, by adding a complex of drugs – cilostazol, aminalon and atenolol – to the basic therapy, according to the latest guidelines.

Prospects for further research. Disadvantages of the presented work: the research was conducted on a small cohort of patients, data were provided on only 2 neurotransmitters (serotonin, dopamine), we are currently continuing studies on serotonin, dopamine, histamine, angiotensin, which will be presented in subsequent publications after the end of the research.

Funding

The study was performed as a fragment of the complex scientific project of Bogomolets National Medical University on the topic "Features of lipid metabolism, proteins, neurotransmitters and hemodynamics in patients with generalized atherosclerosis and secondary prevention of cardiovascular events", state registration No. 0123U105234 (2024–2026).

Information about the authors:

Motsak T. M., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine No. 4, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.
ORCID ID: 0000-0002-5545-8583

Lyzogub V. G., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Internal Medicine No. 4, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.
ORCID ID: 0000-0003-3603-7342

Kupchynska O. H., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Internal Medicine No. 4, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; Leading Researcher of the Expert Advisory, Diagnostic and Treatment Center for Malignant and Resistant Arterial Hypertension, SI "National Scientific Center "Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine named after Academician M. D. Strazhesko National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.
ORCID ID: 0000-0002-5615-192X

Відомості про авторів:

Моцак Т. М., PhD, доцент каф. внутрішньої медицини № 4, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

Лизогуб В. Г., д-р мед. наук, професор, зав. каф. внутрішньої медицини № 4, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

Купчинська О. Г., д-р мед. наук, професор каф. внутрішньої медицини № 4, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна; провідний науковий співробітник, Експертний консультативно-діагностичний та лікувальний центр злоякісної та резистентної артеріальної гіпертензії, ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М. Д. Стражеска НАМН України», м. Київ.

References

1. Gornik HL, Aronow HD, Goodney PP, Arya S, Brewster LP, Byrd L, et al. 2024 ACC/AHA/AACVPR/APMA/ABC/SCAI/SVM/SVN/SVS/SIR/VESS Guideline for the Management of Lower Extremity Peripheral Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2024;149(24):e1313-e1410. doi: 10.1161/CIR.0000000000001251
2. Libby P. The changing landscape of atherosclerosis. Nature. 2021;592(7855):524-33. doi: 10.1038/s41586-021-03392-8
3. Paraskevas KI, Geroulakos G, Veith FJ, Mikhailidis DP. Multifocal arterial disease: clinical implications and management. Curr Opin Cardiol. 2020;35(4):412-6. doi: 10.1097/HCO.0000000000000746
4. Mandaglio-Collados D, Marín F, Rivera-Caravaca JM. Peripheral artery disease: Update on etiology, pathophysiology, diagnosis and treatment. Med Clin (Barc). 2023;161(8):344-50. English, Spanish. doi: 10.1016/j.medcli.2023.06.005
5. Aday AW, Matsushita K. Epidemiology of Peripheral Artery Disease and Polyvascular Disease. Circ Res. 2021;128(12):1818-32. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318535
6. Li T, Li X, Feng Y, Dong G, Wang Y, Yang J. The Role of Matrix Metalloproteinase-9 in Atherosclerotic Plaque Instability. Mediators Inflamm. 2020;2020:3872367. doi: 10.1155/2020/3872367
7. Wang LY, Tan CS, Lai MK, Hilal S. Factors Associated with RANTES, EMMPIRIN, MMP2 and MMP9, and the Association of These Biomarkers with Cardiovascular Disease in a Multi-Ethnic Population. J Clin Med. 2022;11(24):7281. doi: 10.3390/jcm11247281
8. Olejarz W, Łacheta D, Kubiak-Tomaszewska G. Matrix Metalloproteinases as Biomarkers of Atherosclerotic Plaque Instability. Int J Mol Sci. 2020;21(11):3946. doi: 10.3390/ijms21113946
9. Wang X, Khalil RA. Matrix Metalloproteinases, Vascular Remodeling, and Vascular Disease. Adv Pharmacol. 2018;81:241-330. doi: 10.1016/bs.apha.2017.08.002
10. Nikbakhtzadeh M, Bordbar S, Seyedi S, Ranjbaran M, Ashabi G, Kheradmand A. Significance of Neurotransmitters in Cerebral Ischemia: Understanding the Role of Serotonin, Dopamine, Glutamate, and GABA in Stroke Recovery and Treatment. Cent Nerv Syst Agents Med Chem. 2024 Aug 19. doi: 10.2174/0118715249302594240801171612
11. Wang Y, Wang X, Zhang X, Chen S, Sun Y, Liu W, et al. D1 receptor-mediated endogenous tPA upregulation contributes to blood-brain barrier injury after acute ischaemic stroke. J Cell Mol Med. 2020;24(16):9255-66. doi: 10.1111/jcmm.15570
12. Bahr FS, Ricke-Hoch M, Ponimaskin E, Müller FE. Serotonin Receptors in Myocardial Infarction: Friend or Foe? ACS Chem Neurosci. 2024;15(8):1619-34. doi: 10.1021/acschemneuro.4c00031
13. Neumann J, Hofmann B, Dhein S, Gergs U. Role of Dopamine in the Heart in Health and Disease. Int J Mol Sci. 2023;24(5):5042. doi: 10.3390/ijms24055042
14. Bradley CL, Damiano DL. Effects of Dopamine on Motor Recovery and Training in Adults and Children With Nonprogressive Neurological Injuries: A Systematic Review. Neurorehabil Neural Repair. 2019;33(5):331-44. doi: 10.1177/1545968319837289
15. Legg LA, Tilney R, Hsieh CF, Wu S, Lundström E, Rudberg AS, et al. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors for Stroke Recovery. Stroke. 2020;51(8):e142-3. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.029329
16. Maitland S, Baker M. Serotonin syndrome. Drug Ther Bull. 2022;60(6):88-91. doi: 10.1136/dtb.2021.000032
17. Mazzolai L, Teixido-Tura G, Lanzi S, Boc V, Bossone E, Brodmann M, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of peripheral arterial and aortic diseases. Eur Heart J. 2024;45(36):3538-700. doi: 10.1093/eurheartj/ehae179
18. Belal A, Elanany MA, Santali EY, Al-Karmalawy AA, Aboelez MO, Amin AH, et al. Screening a Panel of Topical Ophthalmic Medications against MMP-2 and MMP-9 to Investigate Their Potential in Keratoconus Management. Molecules. 2022;27(11):3584. doi: 10.3390/molecules27113584
19. García-Salazar LF, Ribeiro JA, Cunha JE, Mattiello SM, Luiz Russo T. Serum activity of matrix metalloproteinase-2 and -9 is increased in chronic post-stroke individuals: a cross-sectional exploratory study. Top Stroke Rehabil. 2022;29(8):605-15. doi: 10.1080/10749357.2021.1956048
20. Marquez-Romero JM, Díaz-Molina R, Hernández-Curiel BC, Bonifacio-Delgadillo DM, Prado-Aguilar CA. Matrix metalloproteinase-2 and matrix metalloproteinase-9 serum levels in patients with vertebrobasilar dolichoectasia with and without stroke: case-control study. Neuroradiology. 2022;64(6):1187-93. doi: 10.1007/s00234-021-02869-7
21. Martini R, Ageno W, Amato C, Favaretto E, Porfidia A, Visonà A. Cilostazol for peripheral arterial disease – a position paper from the Italian Society for Angiology and Vascular Medicine. Vasa. 2024;53(2):109-19. doi: 10.1024/0301-1526/a001114
22. Stinear CM. Dopamine for motor recovery after stroke: where to from here? Lancet Neurol. 2019;18(6):514-5. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30162-0
23. Villa M, Martínez-Vega M, Del Pozo A, Muneta-Arrate I, Gómez-Soria A, Muguruza C, et al. The Role of the Dopamine System in Post-Stroke Mood Disorders in Newborn Rats. Int J Mol Sci. 2023;24(4):3229. doi: 10.3390/ijms24043229
24. Lee MY, Kim NH, Ko JS. Protective Effect of Cilostazol Against Restraint Stress Induced Heart Failure in Post-Myocardial Infarction Rat Model. Chonnam Med J. 2020 Sep;56(3):180-185. doi: 10.4068/cmj.2020.56.3.180

25. Lyzogub VG, Savchuk OM, Kupchynska OG, Motsak TM. Disorders of neuromediator pool in patients with multifocal atherosclerosis. World of Medicine and Biology. 2021;(2):74-8. doi: 10.26724/2079-8334-2021-2-76-74-78
26. Motsak T, Lizogub V, Kupchynska E, Bugaytsev A. [The level of serotonin in patients with generalized atherosclerosis and its dynamics under the influence of cilostazol]. Ukrainian scientific medical youth journal. 2020;(2):44-7. Ukrainian. doi: 10.32345/USMYJ.2(116).2020.44-57
27. Paparella I, Vanderwalle G, Stagg CJ, Maquet P. An integrated measure of GABA to characterize post-stroke plasticity. Neuroimage Clin. 2023;39:103463. doi: 10.1016/j.nicl.2023.103463
28. Gergs U, Pham TH, Rayo Abella LM, Hesse C, Grundig P, Dhein S, et al. Contractile effects of stimulation of D_1-dopamine receptors in the isolated human atrium. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 2024 Aug 5. doi: 10.1007/s00210-024-03340-z

DOI: 10.14739/mmt.2025.1.320833 Оригінальні дослідження / Original research
UDC 616.98:578.834COV]-06:616.24-002]-036.88-037-074/-078

Clinical, pathogenetic and prognostic significance of vascular endothelial growth factor content in the blood serum of patients with coronavirus disease (COVID-19) with pneumonia in relation to the parameters of immune inflammation and haemostasis in assessing the risk of death

O. V. Riabokon*[A,E,F], I. O. Kuliesh[B,C,D], S. V. Pavlov[C,E]

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: coronavirus disease, COVID-19, viral infection, pneumonia, endothelial dysfunction, thrombotic complications, diagnosis, prognosis.

Ключові слова: коронавірусна хвороба, COVID-19, вірусна інфекція, пневмонія, ендотеліальна дисфункція, тромботичні ускладнення, діагностика, прогноз.

Надійшла до редакції / Received: 20.12.2024

Після доопрацювання / Revised: 15.01.2025

Схвалено до друку / Accepted: 27.01.2025

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

***E-mail:** ryabokonzsmu@ukr.net

© The Author(s) 2025
This is an open access article under the Creative Commons CC BY-NC 4.0 license

Aim. To find out the clinical, pathogenetic and prognostic significance of vascular endothelial growth factor in the blood serum of patients with coronavirus disease with pneumonia in relation to the parameters of immune inflammation and haemostasis in assessing the risk of death.

Material and methods. We examined 123 patients with coronavirus disease (COVID-19) with pneumonia. Laboratory examination of patients was carried out in accordance with the Order of the Ministry of Health of Ukraine of 28.03.2020 No. 722. The patients were divided into groups depending on the outcome of the disease: 77 patients who recovered and 46 patients who died. The content of vascular endothelial growth factor (VEGF) (total form) in the blood serum was determined by enzyme-linked immunosorbent assay (Immuno-Biological Laboratories Co., Ltd., Japan). Statistical data processing was performed in the program "Statistica for Windows 13".

Results. It was found that in patients with coronavirus disease with pneumonia, the level of increase in serum VEGF (total form) was associated with the outcome of the disease. When patients were hospitalised on day 9.0 [7.0; 12.0] of illness, a serum VEGF level >32.04 pg/ml (AUC = 0.842, $p < 0.001$) indicated a high risk of adverse outcome, and after 7 days of treatment, with a VEGF level >58.79 pg/ml (AUC = 0.899, $p < 0.001$), there was a high probability of death. The correlation between the development of thrombotic complications and the level of VEGF increase in the blood serum both at the time of hospitalisation (gamma +0.32, $p < 0.05$) and after 7 days of treatment (gamma +0.37, $p < 0.05$) was established. The occurrence of thrombotic complications was more frequent in patients with a fatal outcome than in patients who had recovered (18.4 times, $p = 0.000001$). The level of VEGF in the blood serum >51.91 pg/ml (AUC = 0.680, $p = 0.019$) was prognostic of the risk of developing thrombotic complications only in the dynamics after 7 days of hospital treatment. The clinicopathogenetic role of increased serum VEGF in the progression of the disease in patients with COVID-19 pneumonia was demonstrated by statistically significant correlations.

Conclusions. In patients with COVID-19 pneumonia, VEGF (total form) level elevation in serum is associated with the risk of death. The threshold levels of VEGF, which are informative for prognosing the risk of unfavourable disease course at different follow-up periods, have been established.

Modern medical technology. 2025;17(1):33-40

Клініко-патогенетичне та прогностичне значення вмісту VEGF у сироватці крові хворих на коронавірусну хворобу (COVID-19) та пневмонію у взаємозв'язку з параметрами імунного запалення та гемостазу під час оцінювання ризику летального наслідку

О. В. Рябоконь, І. О. Кулєш, С. В. Павлов

Мета роботи – з'ясувати клініко-патогенетичне та прогностичне значення вмісту VEGF в сироватці крові хворих на коронавірусну хворобу COVID-19 та пневмонію у взаємозв'язку з показниками імунного запалення та гемостазу в оцінюванні ризику летального наслідку.

Матеріали і методи. Обстежили 123 хворих на COVID-19 і пневмонію. Лабораторне обстеження та лікування хворих здійснили згідно з наказом МОЗ України від 28.03.2020 р. № 722. Залежно від наслідків хвороби пацієнтів поділили на групи: 77 осіб, які одужали, та 46 хворих із летальним наслідком. Вміст VEGF (загальна форма) в сироватці крові визначали методом імуноферментного аналізу (Immuno-Biological Laboratories Co., Ltd., Japan). Статистично дані опрацювали за допомогою програми Statistica for Windows 13.

Результати. Встановлено, що у хворих на COVID-19 і пневмонію рівень підвищення VEGF в сироватці крові мав зв'язок із наслідком хвороби. На час госпіталізації хворих на 9,0 [7,0; 12,0] дня хвороби рівень

VEGF (загальна форма) в сироватці крові >32,04 pg/ml (AUC = 0,842, p < 0,001) свідчив про високий ризик несприятливого наслідку хвороби; через 7 діб лікування, якщо рівень VEGF становив >58,79 pg/ml (AUC = 0,899, p < 0,001), зберігалася висока ймовірність летального наслідку хвороби. Встановлено взаємозв'язок розвитку тромботичних ускладнень із рівнем підвищення VEGF у сироватці крові і на час госпіталізації (гамма +0,32, p < 0,05), і через 7 діб лікування (гамма +0,37, p < 0,05). Розвиток тромботичних ускладнень частіше спостерігали у пацієнтів, які мали летальний наслідок хвороби, порівняно з хворими, котрі одужали (в 18,4 раза, p = 0,000001). Рівень VEGF у сироватці крові >51,91 pg/ml (AUC = 0,680, p = 0,019) мав прогностичну значущість щодо оцінювання ризику розвитку тромботичних ускладнень лише в динаміці через 7 діб лікування в стаціонарі. Клініко-патогенетичну роль підвищення рівня VEGF у сироватці крові в прогресуванні хвороби у пацієнтів із COVID-19 і пневмонією підтверджено статистично значущими кореляціями.

Висновки. У хворих на COVID-19 і пневмонію рівень підвищення VEGF у сироватці крові мав зв'язок із ризиком летального наслідку хвороби. Встановлено межові рівні VEGF (загальна форма), що в різні терміни спостереження є інформативними щодо прогнозування ризику несприятливого перебігу хвороби.

Сучасні медичні технології. 2025. Т. 17, № 1(64). С. 33-40

Today, it is believed that coronavirus disease (COVID-19) should be considered a systemic disease, since in addition to the excessive production of proinflammatory cytokines, several other major pathological phenomena develop due to endothelial cell dysfunction, namely hypercoagulation, micro- and macrothrombosis [1]. One of the explanations for the progression of COVID-19 and the high incidence of thrombotic complications in this disease is the understanding of the formation of the so-called immunothrombosis, the morphological signs of which were detected in 40.8 % of vessels [2]. SARS-CoV-2-associated immunothrombosis is formed as a result of hypercoagulation regulated by inflammatory mediators and accompanied by activation and interaction of platelets, neutrophils and extracellular structures released by activated neutrophils [3]. Today, attention is drawn to the role of activated neutrophils in the formation of immunothrombosis. On the one hand, the release of extracellular structures by activated neutrophils plays a role in the body's defence, and on the other hand, their release is associated with tissue damage, hypercoagulation and thrombosis [4]. It has been proven that extracellular structures released by activated neutrophils directly cause endothelial cell death, activate platelets, recruit procoagulation factors, and stimulate the production of proinflammatory cytokines by immunocompetent cells [4]. Data obtained in clinical practice show that coagulopathy in COVID-19 is caused by endothelial damage, contributes to the severity of the disease and the risk of death [5,6].

In studying the pathogenetic mechanisms of endothelial damage and progression of COVID-19, a number of studies [1,7,8,9,10] have focused on the role of vascular endothelial growth factor (VEGF), which is an important regulator of angiogenesis. It is believed that VEGF plays a key role in regulating the physiological vascular permeability during angiogenesis [11]. To date, the VEGF family is known to consist of eight members: VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E, VEGF-F, placental growth factor and endocrine growth factor [1,12]. VEGF A (VEGF-A or VEGF) is a highly conserved secreted signalling protein best known for its role in angiogenesis [13]. Despite a significant number of studies to determine the role of VEGF in the course of COVID-19, their results have some contradictions. Thus, it has been proven that there are elevated levels of VEGF-A and placental growth factor in the blood plasma of patients with COVID-19, with the level of increase having a direct correlation with the severity of the disease [7,8,9]. The researchers found higher levels of VEGF-A in the small intestine tissue of patients with COVID-19 compared to healthy people. At the same time, only VEGF-A was significantly elevated, in contrast to VEGF-B and VEGF-C, whose levels remained unchanged [14].

However, these data also have some contradictions to the results of other researchers. Thus, according to some authors [7,8], in patients with COVID-19, the level of VEGF-B remained almost unchanged, and the level of VEGF-D was even lower compared to healthy individuals and had an inverse correlation with the assessment of multiorgan damage. However, other researchers, on the contrary, demonstrated that the level of VEGF-D elevation is the most important indicator in assessing the severity of the disease, even more informative than D-dimer, interleukin-6 levels, and the absolute number of lymphocytes in the peripheral blood [10].

Thus, the above indicates the need for studies to determine the clinical, pathogenetic and prognostic significance of VEGF in the serum of patients with coronavirus disease (COVID-19) with pneumonia in relation to the parameters of immune inflammation and haemostasis in assessing the probable unfavourable course of the disease.

Aim

To find out the clinical, pathogenetic and prognostic significance of vascular endothelial growth factor in the blood serum of patients with coronavirus disease with pneumonia in relation to the parameters of immune inflammation and haemostasis in assessing the risk of death.

Material and methods

The study included 123 patients with coronavirus disease (COVID-19) with pneumonia. In all patients, the diagnosis was etiologically confirmed by the detection of RNA-SARS-CoV-2 by polymerase chain reaction, and the presence of pneumonia was confirmed by imaging methods (CT-scan or chest X-ray radiography). The patients' age ranged from 29 years to 88 years. There were 57 men and 66 women. All patients underwent inpatient treatment in Municipal Non-Profit Enterprise "Regional Infectious

Table 1. Dynamics of VEGF (total form) content in the blood serum of patients with coronavirus disease (COVID-19) with pneumonia based on the consequences of the disease

Parameter, units of measure	Healthy people, n = 20	Patients during hospitalisation who subsequently		Patients in the dynamics after 7 days, who subsequently	
		recovered, n = 77	died, n = 46	recovered, n = 77	died, n = 46
VEGF, Me [Q25; Q75] pg/ml	13.08 [10.50; 14.96]	32.04 [20.07; 51.11][1]	62.82 [39.99; 93.75][1,2]	50.58 [33.84; 62.50][1,3]	72.58 [63.20; 81.19][1,2]

1: the difference is significant compared to healthy people ($p < 0.05$); **2:** compared to patients who subsequently recovered during the relevant follow-up period ($p < 0.05$); **3:** compared to hospitalisation of patients in the corresponding group ($p < 0.05$).

Disease Clinical Hospital" of the Zaporizhzhia Regional Council. Laboratory examination and treatment of patients was carried out in accordance with the Order of the Ministry of Health of Ukraine of 28.03.2020 No. 722 "Organisation of medical care for patients with coronavirus disease (COVID-19)". Patients were included in the study on a random basis and with informed consent.

Depending on the outcome of the disease, patients with coronavirus disease (COVID-19) with pneumonia were divided into groups: 77 patients who recovered and 46 patients who died. A special study included the determination of the content of vascular endothelial growth factor (VEGF) (total form) in the blood serum by enzyme-linked immunosorbent assay according to the instructions offered by the manufacturer (Immuno-Biological Laboratories Co., Ltd., Japan). The immunoassay was conducted at the Training Medical and Laboratory Center of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University (Supervisor – R. O. Shcherbyna, PhD, DSc, Associate Professor). To identify the diagnostic role of VEGF level in predicting the development of a lethal outcome of the disease, its level in the serum of patients at hospitalization and after 7 days of treatment was studied. The control group consisted of 20 healthy individuals.

Statistical processing of the obtained data was performed using the software Statistica for Windows 13 (StatSoft Inc., No. JPZ804I382130ARCN10-J). The normality of the distribution was assessed using the Shapiro–Wilk test. The difference in the distribution of the quantitative traits studied from the normal distribution law led to the use of nonparametric statistical methods. The results of quantitative data are presented in the form of median and interquartile ranges Me [Q25; Q75]. To determine the differences between quantitative features in the independent groups, the Mann–Whitney test was used, in the dependent groups – the Wilcoxon test, and between qualitative features – the χ^2 test. To establish the diagnostic significance of VEGF in predicting the probability of death in COVID-19 with pneumonia, a ROC analysis was performed to determine the threshold level. Spearman's correlation was used to establish relationships between quantitative features, and gamma correlation was used between quantitative and qualitative features, respectively. Differences at $p < 0.05$ were considered significant.

Results

According to the results of the studies, it was found that in patients with COVID-19 pneumonia of both study groups, the level of VEGF (total form) in the blood serum was statistically significantly higher ($p < 0.05$) compared to healthy people during the entire observation period. At the time of hospitalization on day 9.0 [7.0; 12.0] of the disease, in patients who later died, the level of VEGF in the blood serum was 1.9 times higher ($p < 0.05$) than in patients who later recovered. This pattern remained after 7 days of observation, namely, the level of VEGF in the blood serum was 1.4 times higher ($p < 0.05$) in patients with an unfavourable outcome *(Table 1)*.

Considering the established pattern of changes in the content of VEGF (total form) in the serum of patients with COVID-19 pneumonia in the dynamics depending on the outcome of the disease, we performed a ROC analysis at different follow-up periods to establish the diagnostic significance in assessing the probability of the risk of death. According to the results of the ROC analysis, it was found that at the time of hospitalisation, the threshold level of VEGF in the blood serum was >32.04 pg/ml (AUC = 0.842, $p < 0.001$). That is, exceeding this level indicated a high probability of death in the future (sensitivity – 100 %, specificity – 54.17 %) *(Fig. 1A)*. The analysis of the diagnostic relevance of this indicator after 7 days of treatment showed that at its level >58.79 pg/ml (AUC = 0.899, $p < 0.001$), patients with COVID-19 pneumonia had a high probability of death (sensitivity – 92.86 %, specificity – 72.00 %) *(Fig. 1B)*.

An analysis of the incidence of thrombotic complications in patients with coronavirus disease (COVID-19) with pneumonia showed that one in ten patients (9.8 %) developed thrombotic complications, namely ischemic stroke, myocardial infarction and pulmonary embolism. One patient had a combination of ischemic stroke and myocardial infarction. The incidence of thrombotic complications was clearly associated with an unfavourable outcome of COVID-19. Thus, the development of thrombotic complications was statistically significantly more common in patients with a fatal course of the disease compared to patients who had recovered (18.4 times, $\chi^2 = 16.73$, $p = 0.000001$). In addition, myocardial infarction ($\chi^2 = 8.72$, $p = 0.003$) and pulmonary embolism ($\chi^2 = 6.63$, $p = 0.01$) were more common in the unfavourable course of COVID-19 than in patients who recovered *(Table 2)*.

The GAMMA correlation analysis allowed us to establish the relationship between the development of thrombotic complications and the level of VEGF increase in the blood serum, both at the time of hospitalisation (gamma +0.32, $p < 0.05$), and after 7 days of treatment (gamma +0.37, $p < 0.05$), which confirmed the clinical and pathogenetic relationship of changes in the level of VEGF (total form) in the blood serum of patients with COVID-19 with pneumonia in the formation of thrombotic complications.

We considered the established patterns of changes in VEGF content in the blood of patients with COVID-19 pneumonia in the dynamics in relation to the progression of thrombotic com-

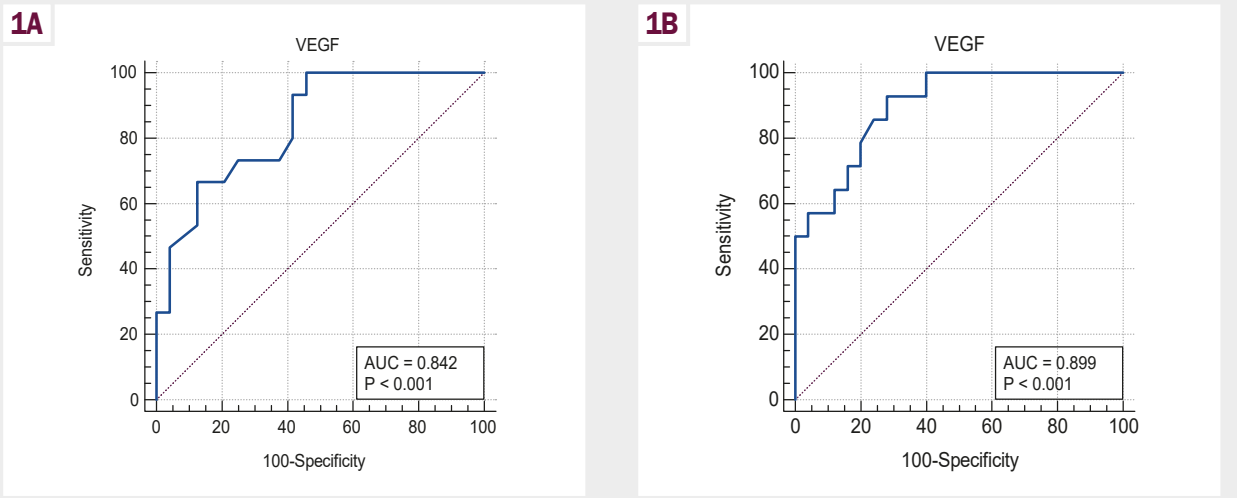


Fig. 1. Diagnostic significance of VEGF (total form) in the serum of patients with COVID-19 pneumonia at hospitalisation **(A)** and after 7 days of treatment **(B)** in assessing the probability of death.

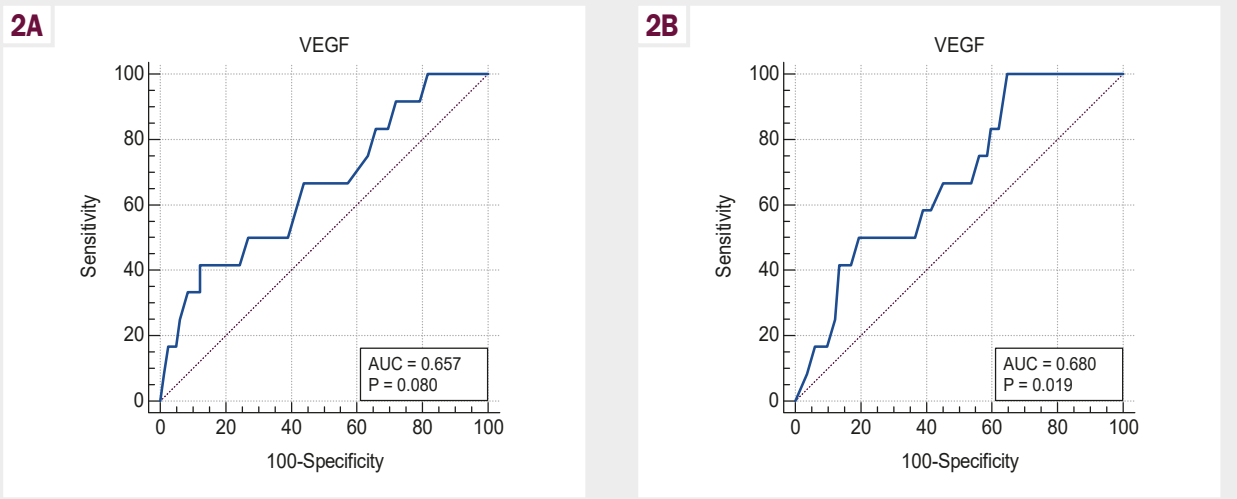


Fig. 2. Diagnostic significance of VEGF (total form) in the serum of patients with COVID-19 pneumonia at hospitalisation **(A)** and after 7 days of treatment **(B)** in assessing the risk of developing thrombotic complications.

plications. To establish the diagnostic significance in assessing the likelihood of their development, we have performed a ROC analysis at different follow-up periods. It was found that at the moment of hospitalisation, the level of VEGF (total form) in the blood serum was not prognostic of the risk of developing thrombotic complications (AUC = 0.657, p = 0.08) *(Fig. 2A)*. However, in the dynamics of 7 days of treatment, the information value of this indicator became statistically significant. With serum VEGF level >51.91 pg/ml (AUC = 0.680, p = 0.019), patients with COVID-19 pneumonia were at risk of developing thrombotic complications (sensitivity – 100 %, specificity – 35.39 %) (*Fig. 2B*).

Comparative analysis of acute inflammatory response and haemostasis in patients with COVID-19 pneumonia depending on the course of the disease indicated that at the time of hospitalization on 9.0 day [7.0; 12.0] of illness in patients who later died, acute inflammatory changes and signs of hypercoagulability were more pronounced than in patients who later recovered, which was confirmed by a higher ($p < 0.05$) level of C-reactive protein (CRP), the ratio of absolute neutrophils to absolute lymphocytes (N/L) and the content of D-dimer in the blood *(Table 3)*.

In the dynamics of observation after 7 days in patients who later recovered, there was a decrease in serum CRP levels (3.6 times, $p < 0.05$), an increase in lymphocytes ($p < 0.05$), a decrease in N/L ($p < 0.05$) in combination with a decrease in fibrinogen content (1.4 times, $p < 0.05$) and an increase in platelet count ($p < 0.05$). In contrast to patients who recovered, in patients with COVID-19 pneumonia who subsequently died, in the dynamics of observation after 7 days there was an increase in leukocytosis (2.6 times, $p < 0.01$), an increase in the absolute number of neutrophils (2.7 times, $p < 0.01$), a decrease in the relative (2.5 times, $p < 0.01$) number of lymphocytes and, accordingly, an increase in the N/L ratio (2.6 times, $p < 0.01$), which was combined with a sharp increase in the content of D-dimer (6.8 times, $p < 0.05$) *(Table 3)*.

Comparison of acute inflammatory response and haemostasis in patients with COVID-19 pneumonia depending on the

Table 2. Comparison of the frequency and list of thrombotic complications in patients with coronavirus disease (COVID-19) with pneumonia depending on the outcome of the disease

Thrombotic complications, abs. (%)	COVID-19 patients with pneumonia, n = 123	COVID-19 patients with pneumonia	
		recovered, n = 77	died, n = 46
The presence of thrombotic complications, including:	12 (9.8)	1 (1.3)	11 (23.9)*
– ischemic stroke	4 (3.3)	1 (1.3)	3 (6.5)
– myocardial infarction	5 (4.1)	–	5 (10.9)*
– pulmonary embolism	4 (3.3)	–	4 (8.7)*
– combination of thrombotic complications	1 (0.8)	–	1 (9.1)

*: the difference is significant compared to patients who recovered during the corresponding follow-up period ($p < 0.05$).

Table 3. Dynamics of the main indicators of acute inflammatory response and haemostasis in patients with COVID-19 pneumonia depending on the course of the disease, Me [Q25; Q75]

Indicator, units of measure	Patients during hospitalisation who subsequently		Patients in the dynamics after 7 days, who subsequently	
	recovered, n = 77	died, n = 46	recovered, n = 77	died, n = 46
Indicators of acute inflammatory reaction				
CRP mg/L	53.45 [34.90; 114.10]	131.40 [67.4; 180.0][1]	15.0 [5.00; 27.5][2]	84.75 [25.95; 161.50][1]
Leukocytes, $\times 10^9$/L	6.5 [4.8; 9.0]	6.9 [4.6; 9.6]	8.0 [6.0; 9.2]	18.1 [12.1; 28.2][1,2]
Neutrophils, $\times 10^9$/L	5.46 [3.67; 7.74]	6.25 [3.96; 8.73]	6.01 [4.19; 7.56]	16.96 [11.76; 25.73][1,2]
Lymphocytes, %	12.0 [9.0; 22.0]	10.0 [7.0; 16.0]	19.0 [14.0; 26.0][2]	4.0 [3.0; 7.0][1,2]
Lymphocytes, $\times 10^9$/L	0.9 [0.6; 1.2]	0.8 [0.5; 1.0]	1.3 [1.1; 1.8][2]	0.8 [0.6; 1.1][1]
N/L	6.44 [3.30; 10.00]	8.15 [4.98; 12.96][1]	4.40 [2.56; 6.40][2]	21.33 [11.83; 32.22][1,2]
Haemostatic parameters				
Prothrombin index, %	110.0 [98.4; 124.0]	107.1 [94.8; 123.6]	104.1 [92.4; 119.1]	90.0 [69.0; 101.7][1,2]
International normalized ratio	0.94 [0.87; 1.04]	0.93 [0.83; 1.03]	0.96 [0.89; 1.05]	1.07 [0.99; 1.26][1,2]
Fibrinogen, g/L	5.2 [3.9; 5.9]	5.6 [4.3; 6.3]	3.8 [2.9; 4,5][2]	5.0 [3.8; 6.1][1]
D-dimer, μg/ml	0.9 [0.5; 1.8]	1.3 [0.9; 2.3][1]	1.3 [0.6; 2.3]	8.8 [3.7; 21.4][1,2]
Platelets, $\times 10^9$/L	220.0 [181.0; 287.0]	204.0 [158.0; 251.0]	283.0 [224.0; 332.0][2]	219.5 [148.0; 303.0][1]

1: the difference is significant compared to patients who subsequently recovered during the relevant follow-up period ($p < 0.01$); **2:** compared to hospitalisation of patients in the corresponding group ($p < 0.05$).

course of the disease after 7 days of treatment showed a statistically significant greater severity of these changes in patients with an unfavourable outcome. Namely, in patients who later died, in contrast to patients who later recovered, the CRP content, leucocytosis, absolute neutrophils count, N/L ratio, D-dimer level (6.8 times, $p < 0.05$) were statistically significantly higher ($p < 0.05$) and the relative and absolute lymphocyte counts were lower ($p < 0.05$) *(Table 3)*.

Spearman's correlation analysis allowed us to establish the relationship between the level of increase in serum VEGF (total form) with indicators of acute inflammatory response and haemostatic parameters both at the time of hospitalisation and in the dynamics in patients with COVID-19 pneumonia. The level of increased serum VEGF (total form) was associated with a decrease in oxygen saturation ($r = -0.24$, $p < 0.05$) at the moment of hospitalization on day 9.0 [7.0; 12.0] of the disease. This indicated the role of this growth factor in the progression of lung damage in patients with COVID-19 pneumonia. VEGF (total form) level in the blood serum had correlations with the level of CRP ($r = +0.31$, $p < 0.05$), relative ($r = -0.29$, $p < 0.05$) and absolute ($r = -0.37$, $p < 0.05$) blood lymphocyte count at the time of hospitalisation. When assessing the correlations in the dynamics after 7 days of treatment, it was noted that there were correlations between the level of increase in VEGF in the blood serum and indicators of acute inflammatory response, namely, CRP level ($r = +0.35$, $p < 0.05$), total leukocyte count ($r = +0, 47$, $p < 0.05$), absolute number of neutrophils ($r = +0.50$, $p < 0.05$), relative ($r = -0.53$, $p < 0.05$) and absolute ($r = -0.29$, $p < 0.05$) number of blood lymphocytes, N/L ratio ($r = -0.50$, $p < 0.05$), as well as with haemostatic parameters, namely fibrinogen ($r = +0.24$,

p < 0.05) and D-dimer (r = +0.54, p < 0.05). The established correlations allowed us to confirm the clinical and pathogenetic role of increased levels of VEGF (total form) in the blood serum in the progression of the disease in patients with coronavirus disease (COVID-19) with pneumonia.

Discussion

According to the results of our study, we found a high level of VEGF (total form) in the blood serum of patients with COVID-19 with pneumonia during the entire observation period compared with healthy people (p < 0.05). At the same time, the level of increase in VEGF depended on the subsequent outcome of the disease, namely, during hospitalisation in patients who later died, the level of VEGF in the blood was 1.9 times higher (p < 0.05) than in patients who later recovered. This pattern persisted after 7 days of observation.

Our data are consistent with the results of other studies [15,16], which also found that VEGF can be considered one of the key factors involved in the progression of COVID-19, and its sharp increase correlates with the course of the disease. In the current literature, there is even a certain explanation for the significant increase in the level of VEGF-A in the blood of patients with COVID-19. It is assumed that the S-protein of SARS-CoV-2 has the ability to bind to neuropilin-1, which is usually a co-receptor for VEGF-A. That is, since S-protein is able to antagonise the interaction of VEGF-A with neuropilin-1, this can lead to disruption of physiological pathways involved in angiogenesis. As a result of the above mechanism, the content of freely circulating forms of VEGF-A in the blood may increase, which can then bind to other receptors, which in turn can cause diffuse microvascular damage [17,18,19,20]. The authors believe that an excess of VEGF-A can also lead to remodelling of the interstitial spaces of the myocardium, which probably explains the development of cardiac arrhythmias in a number of patients with COVID-19 [21].

In our study, we assessed the diagnostic value of VEGF (total form) level elevation in predicting the risk of adverse outcome. Namely, using ROC analysis, we calculated the threshold VEGF levels in the blood at different periods of observation, the excess of which indicates a high risk of fatal outcome. We had calculated threshold VEGF (total form) level in the blood was >32.04 pg/ml (AUC = 0.842, p < 0.001) at the moment of hospitalisation on day 9.0 [7.0; 12.0] of the disease. In the literature, we found a study [9], in which the authors determined the prognostic value of another member of the VEGF family, namely placental growth factor in the blood plasma of patients with COVID-19. The researchers proved that the level of placental growth factor increase had a direct correlation with the severity of the disease and also calculated the threshold level of placental growth factor, which was 30 pg/ml, exceeding which was determined to be the best predictor of in-hospital mortality in patients with COVID-19 [9].

According to the results of our study, we have established a correlation between the development of thrombotic complications and the increase in the level of VEGF (total form) in the blood, both at the moment of hospitalisation (gamma +0.32, p < 0.05), and after 7 days of our treatment (gamma +0.37, p < 0.05), which confirmed the clinical and pathogenetic relationship of changes in the VEGF level in the blood of COVID-19 patients with pneumonia in the formation of thrombotic complications. The immune mechanism of procoagulant changes and, consequently, the formation of thrombotic complications is supported not only by their higher frequency of development in the unfavourable course of the disease (18.4 times, p = 0.000001) compared with patients who recovered, but also by statistically significantly higher rates of both acute inflammatory response and haemostatic parameters during the specified observation period. The clinical and pathogenetic role of VEGF in the progression of COVID-19 with pneumonia is proved by the established statistically significant correlations with oxygen saturation, acute inflammatory parameters and haemostatic parameters.

Currently, coagulation disorders and thrombotic complications are perceived as the dominant manifestations of endothelial dysfunction in severe COVID-19 [22]. It is known that one of the main functions of the endothelium at rest is to prevent unnecessary thrombosis, while procoagulant effects can be caused by activated endothelial cells due to virus infection [23]. Already at the beginning of the COVID-19 pandemic, there were numerous reports of coagulation disorders in patients with SARS-CoV-2 infection. At the same time, alveolar capillary microthrombi were recorded 9 times more often in patients with COVID-19 than in patients with influenza [24]. According to researchers [2], 57 % of patients with COVID-19 had pulmonary microthrombi, and in 15 % of autopsies of those who died as a result of COVID-19, thrombosis of medium and large pulmonary vessels was detected.

Even though activation of the VEGF pathway is not exclusive to COVID-19, a comparison of VEGF expression in SARS-CoV-2 infection and other respiratory viral infections of other etiologies has revealed different trends. Thus, in a study [25], when assessing immune changes in patients with moderate and severe COVID-19 course and pandemic influenza A(H1N1), a higher expression of VEGF in the serum of patients with COVID-19 was found. Similar results were obtained by other researchers [26], who demonstrated that children hospitalised for COVID-19, respiratory syncytial infection, influenza, and adenovirus infection had elevated levels of various cytokines, but only VEGF was significantly associated with COVID-19.

One of the latest findings in the progression of COVID-19 is pathological angiogenesis [1]. In the formation of clinically significant forms of coronavirus disease, there is an overexpression of various proangiogenic factors, such as VEGF, a fibroblast growth factor, in both plasma and lung biopsy of patients with COVID-19 [1]. It is believed that hypoxia and ischemia stimulate the production of growth factors that promote angiogenesis, with VEGF being one of the key angiogenic factors that contributes to the formation of new blood vessels based on existing ones [27]. It has been proven that age and gender do not have a significant effect on the level of VEGF, while factors leading to hypoxia or endothelial damage stimulate an increase in its concentration [28].

Based on an understanding of the role of VEGF in the development of acute respiratory distress syndrome in SARS-CoV-2 infection, a clinical trial of monoclonal recombinant antibodies targeting VEGF (bevacizumab) was even launched during the pandemic, targeting VEGF (bevacizumab) in the treatment of severe lung damage in patients with critical course of COVID-19 [29].

Conclusions

1. In patients with COVID-19 pneumonia, the level of serum VEGF (total form) elevation is associated with the outcome of the disease. At hospitalisation on day 9.0 [7.0; 12.0] of illness, a serum VEGF level >32.04 pg/ml (AUC = 0.842, p < 0.001) indicates a high risk of adverse outcome, and after 7 days of treatment, with a VEGF level >58.79 pg/ml (AUC = 0.899, p < 0.001), there is a high probability of death.

2. There is a correlation between the development of thrombotic complications and the level of increase in VEGF (total form) in the blood serum both at the time of hospitalisation (gamma +0.32, p < 0.05) and after 7 days of treatment (gamma +0.37, p < 0.05). The development of thrombotic complications is more common in patients with a fatal outcome than in patients who recovered (18.4 times, p = 0.000001). The level of VEGF in the blood serum >51.91 pg/ml (AUC = 0.680, p = 0.019) has prognostic significance for assessing the risk of developing thrombotic complications only in the dynamics after 7 days of hospital treatment.

3. The clinicopathogenetic role of increased serum VEGF (total form) in the progression of the disease in patients with COVID-19 pneumonia is demonstrated by statistically significant correlations (p < 0.05) of VEGF with oxygen saturation in the air at the moment of hospitalisation, as well as with the main acute inflammatory parameters and haemostasis parameters both at the time of hospitalisation and in the dynamics of treatment.

Prospects for further research. In our opinion, the prospects for further research in this area are to develop medical methods of correction of endothelial dysfunction in patients with coronavirus disease (COVID-19) with pneumonia.

Information about 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
Kuliesh I. O., Postgraduate Student of the Department of Infectious Diseases, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.
ORCID ID: 0000-0001-5575-9901
Pavlov S. V., PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine
ORCID ID: 0000-0003-3924-4515

Відомості про авторів:
Рябоконь О. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. інфекційних хвороб, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.
Кулєш І. О., аспірант каф. інфекційних хвороб, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.
Павлов С. В., д-р біол. наук, професор, зав. каф. клінічної лабораторної діагностики, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

References

1. Smadja DM, Mentzer SJ, Fontenay M, Laffan MA, Ackermann M, Helms J, et al. COVID-19 is a systemic vascular hemopathy: insight for mechanistic and clinical aspects. Angiogenesis. 2021;24(4):755-88. doi: 10.1007/s10456-021-09805-6
2. Hariri LP, North CM, Shih AR, Israel RA, Maley JH, Villalba JA, et al. Lung Histopathology in Coronavirus Disease 2019 as Compared With Severe Acute Respiratory Sydrome and H1N1 Influenza: A Systematic Review. Chest. 2021;159(1):73-84. doi: 110.1016/j.chest.2020.09.259
3. Nicolai L, Leunig A, Brambs S, Kaiser R, Joppich M, Hoffknecht ML, et al. Vascular neutrophilic inflammation and immunothrombosis distinguish severe COVID-19 from influenza pneumonia. J Thromb Haemost. 2021;19(2):574-81. doi: 10.1111/jth.15179
4. Middleton EA, He XY, Denorme F, Campbell RA, Ng D, Salvatore SP, et al. Neutrophil extracellular traps contribute to immunothrombosis in COVID-19 acute respiratory distress syndrome. Blood. 2020;136(10):1169-79. doi: 10.1182/blood.2020007008
5. Goshua G, Pine AB, Meizlish ML, Chang CH, Zhang H, Bahel P, et al. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study. Lancet Haematol. 2020;7(8):e575-e582. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30216-7
6. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. Intensive Care Med. 2020;46(6):1089-98. doi: 10.1007/s00134-020-06062-x
7. Rovas A, Osiaevi I, Buscher K, Sackarnd J, Tepasse PR, Fobker M, et al. Microvascular dysfunction in COVID-19: the MYSTIC study. Angiogenesis. 2021;24(1):145-57. doi: 10.1007/s10456-020-09753-7
8. Pine AB, Meizlish ML, Goshua G, Chang CH, Zhang H, Bishai J, et al. Circulating markers of angiogenesis and endotheliopathy in COVID-19. Pulm Circ. 2020;10(4):2045894020966547. doi: 10.1177/2045894020966547
9. Smadja DM, Philippe A, Bory O, Gendron N, Beauvais A, Gruest M, et al. Placental growth factor level in plasma predicts COVID-19 severity and in-hospital mortality. J Thromb Haemost. 2021;19(7):1823-30. doi: 10.1111/jth.15339
10. Kong Y, Han J, Wu X, Zeng H, Liu J, Zhang H. VEGF-D: a novel biomarker for detection of COVID-19 progression. Crit Care. 2020;24(1):373. doi: 10.1186/s13054-020-03079-y
11. Lakshmikanthan S, Sobczak M, Li Calzi S, Shaw L, Grant MB, Chrzanowska-Wodnicka M. Rap1B promotes VEGF-induced endothelial permeability and is required for dynamic regulation of the endothelial barrier. J Cell Sci. 2018;131(1):jcs207605. doi: 10.1242/jcs.207605
12. Zhou Y, Zhu X, Cui H, Shi J, Yuan G, Shi S, et al. The Role of the VEGF Family in Coronary Heart Disease. Front Cardiovasc Med. 2021;8:738325. doi: 10.3389/fcvm.2021
13. Wiszniak S, Schwarz Q. Exploring the Intracrine Functions of VEGF-A. Biomolecules. 2021;11(1):128. doi: 10.3390/biom11010128
14. Zeng FM, Li YW, Deng ZH, He JZ, Li W, Wang L, et al. SARS-CoV-2 spike spurs intestinal inflammation via VEGF production in enterocytes. EMBO Mol Med. 2022;14(5):e14844. doi: 10.15252/emmm.202114844
15. Polidoro RB, Hagan RS, de Santis Santiago R, Schmidt NW. Overview: Systemic Inflammatory Response Derived From Lung Injury Caused by SARS-CoV-2 Infection Explains Severe Outcomes in COVID-19. Front Immunol. 2020;11:1626. doi: 10.3389/fimmu.2020.01626
16. Syed F, Li W, Relich RF, Russell PM, Zhang S, Zimmerman MK, et al. Excessive Matrix Metalloproteinase-1 and Hyperactivation of Endothelial Cells Occurred in COVID-19 Patients and Were Associated With the Severity of COVID-19. J Infect Dis. 2021;224(1):60-9. doi: 10.1093/infdis/jiab167
17. Talotta R. Impaired VEGF-A-Mediated Neurovascular Crosstalk Induced by SARS-CoV-2 Spike Protein: A Potential Hypothesis Explaining Long COVID-19 Symptoms and COVID-19 Vaccine Side Effects? Microorganisms. 2022;10(12):2452. doi: 10.3390/microorganisms10122452
18. Perez-Miller S, Patek M, Moutal A, Duran P, Cabel CR, Thorne CA, et al. Novel Compounds Targeting Neuropilin Receptor 1 with Potential To Interfere with SARS-CoV-2 Virus Entry. ACS Chem Neurosci. 2021;12(8):1299-312. doi: 10.1021/acschemneuro.0c00619
19. Gudowska-Sawczuk M, Mroczko B. The Role of Neuropilin-1 (NRP-1) in SARS-CoV-2 Infection: Review. J Clin Med. 2021;10(13):2772. doi: 10.3390/jcm10132772
20. Jobe A, Vijayan R. Neuropilins: C-end rule peptides and their association with nociception and COVID-19. Comput Struct Biotechnol J. 2021;19:1889-95. doi: 10.1016/j.csbj.2021.03.025
21. Mezache L, Struckman HL, Greer-Short A, Baine S, Györke S, Radwański PB, et al. Vascular endothelial growth factor promotes atrial arrhythmias by inducing acute intercalated disk remodeling. Sci Rep. 2020;10(1):20463. doi: 10.1038/s41598-020-77562-5
22. Ma Z, Yang KY, Huang Y, Lui KO. Endothelial contribution to COVID-19: an update on mechanisms and therapeutic implications. J Mol Cell Cardiol. 2022;164:69-82. doi: 10.1016/j.yjmcc.2021.11.010

23. Latreille E, Lee WL. Interactions of Influenza and SARS-CoV-2 with the Lung Endothelium: Similarities, Differences, and Implications for Therapy. Viruses. 2021;13(2):161. doi: 10.3390/v13020161
24. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. N Engl J Med. 2020;383(2):120-8. doi: 10.1056/NEJMoa2015432
25. Choreño-Parra JA, Jiménez-Álvarez LA, Cruz-Lagunas A, Rodríguez-Reyna TS, Ramírez-Martínez G, Sandoval-Vega M, et al. Clinical and Immunological Factors That Distinguish COVID-19 From Pandemic Influenza A(H1N1). Front Immunol. 2021;12:593595. doi: 10.3389/fimmu.2021.593595
26. Zhang ZZ, Chen DP, Liu QB, Gan C, Jiang L, Zhu K, et al. Clinical features of Chinese children with COVID-19 and other viral respiratory infections. Pediatr Pulmonol. 2022;57(1):49-56. doi: 10.1002/ppul.25700
27. Wieczór R, Rość D, Wieczór AM, Kulwas A. VASCULAR-1 and VASCULAR-2 as a New Potential Angiogenesis and Endothelial Dysfunction Markers in Peripheral Arterial Disease. Clin Appl Thromb Hemost. 2019;25:1076029619877440. doi: 10.1177/1076029619877440
28. Iwan-Ziętek I, Ruszkowska B, Stankowska K, Wieczór R, Kwapisz J, Drela E, et al. The influence of some demographic parameters on the concentration of vascular endothelial growth factor (VEGF), hepatocyte growth factor (HGF) and transforming growth factor β (TGF β) in the blood of healthy people. In: Societal conditioning for wellness. Lublin: NeuroCentrum, 2012. p. 89-101.
29. Pang J, Xu F, Aondio G, Li Y, Fumagalli A, Lu M, et al. Efficacy and tolerability of bevacizumab in patients with severe Covid-19. Nat Commun. 2021;12(1):814. doi: 10.1038/s41467-021-21085-8

DOI: 10.14739/mmt.2025.1.320766 Оригінальні дослідження / Original research
UDC 616.611-002-005.1-084/-085:615.273

Safety and efficacy of apixaban in patients with glomerulonephritis and nephrotic syndrome: a prospective longitudinal cohort study

I. S. Mykhaloiko*[1,A,B,C,D,E], R. I. Yatsyshyn[1,A,C,E,F], I. O. Dudar[2,A,C,E,F], O. I. Hotsaniuk[1,B,C,D], H. M. Kuryliv[1,B,C,D]

[1]Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine, [2]Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

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

Keywords: apixaban, nephrotic syndrome, glomerulonephritis, thromboembolism, anticoagulation, warfarin, bleeding complications.

Ключові слова: апіксабан, нефротичний синдром, гломерулонефрит, тромбоемболія, антикоагулянтна терапія, варфарин, кровотечі.

Aim. Assessment of the efficacy and safety of apixaban in preventing thromboembolic complications in patients with nephrotic syndrome caused by primary glomerulonephritis.

Materials and methods. We conducted a prospective longitudinal cohort study involving 125 patients with glomerulonephritis and nephrotic syndrome. According to the inclusion criteria, patients had to be over 18 years of age, diagnosed with nephrotic syndrome within the last month, and have an estimated glomerular filtration rate greater than 60 ml/min/1.73 m². The study population was divided into two cohorts for comparison: one group (62 patients) received prophylactic anticoagulation with warfarin, while the other group (63 patients) was administered apixaban at a dose of 5 mg twice daily. The observation period was 6 months.

Results. During the observation period, no thromboembolic events were reported in either group, indicating the effectiveness of both treatments. However, minor bleeding events were significantly more frequent in the warfarin group than in the apixaban group (p = 0.003). These findings suggest that apixaban is associated with a lower risk of bleeding while maintaining effective thromboembolic prevention.

Conclusions. This study highlights that apixaban is a potentially better alternative to warfarin for thromboprophylaxis in patients with nephrotic syndrome and glomerulonephritis, particularly in those at high thromboembolic risk. Further randomized controlled trials are recommended to confirm these findings and optimize anticoagulation strategies for this population.

Modern medical technology. 2025;17(1):41-45

Надійшла до редакції / Received: 27.12.2024

Після доопрацювання / Revised: 28.01.2025

Схвалено до друку / Accepted: 06.02.2025

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

***E-mail:** iralisn@gmail.com

© The Author(s) 2025
This is an open access article under the Creative Commons CC BY-NC 4.0 license

Безпека й ефективність апіксабану у пацієнтів із гломерулонефритом і нефротичним синдромом: проспективне поздовжнє когортне дослідження

І. С. Михалойко, Р. І. Яцишин, І. О. Дудар, О. І. Гоцанюк, Г. М. Курилів

Мета роботи – оцінити ефективність і безпеку апіксабану у профілактиці тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів із нефротичним синдромом, що розвинувся внаслідок первинного гломерулонефриту.

Матеріали і методи. Здійснили проспективне поздовжнє когортне дослідження за участю 125 пацієнтів із гломерулонефритом і нефротичним синдромом. Критерії залучення – вік понад 18 років; діагноз нефротичний синдром, встановлений протягом останнього місяця; розрахункова швидкість клубочкової фільтрації – понад 60 мл/хв/1,73 м². Популяцію дослідження поділили на дві когорти для порівняння: одна група (62 пацієнти) отримувала профілактичну антикоагулянтну терапію варфарином, інша група (63 пацієнти) одержувала апіксабан у дозі 5 мг двічі на добу. Період спостереження становив 6 місяців.

Результати. Протягом періоду спостереження тромбоемболічних ускладнень не зареєстровано в жодній із груп, що підтверджує ефективність обох методів лікування. Проте незначні кровотечі частіше виявляли в групі варфарину, ніж у групі апіксабану (p = 0,003). Ці результати свідчать, що апіксабан асоціюється з нижчим ризиком кровотеч при збереженні ефективної профілактики тромбоемболічних ускладнень.

Висновки. Апіксабан є потенційно кращою альтернативою варфарину для тромбопрофілактики у пацієнтів із нефротичним синдромом і гломерулонефритом, особливо серед тих, хто має високий ризик тромбоемболічних ускладнень. Доцільним є продовження рандомізованих контрольованих досліджень для підтвердження цих результатів та оптимізації стратегій антикоагулянтної терапії для таких пацієнтів.

Сучасні медичні технології. 2025. Т. 17, № 1(64). С. 41-45

Nephrotic syndrome (NS), often a consequence of glomerulonephritis (GN), is a clinical condition characterized by significant proteinuria, hypoalbuminemia and edema [1]. One of the most serious complications of NS is an increased risk of thromboembolism, which is associated with a hypercoagulability. This state arises from several pathophysiological mechanisms, including the loss of antithrombotic proteins such as antithrombin III, elevated levels of prothrombotic factors like fibrinogen and factor VIII, enhanced platelet activity, and endothelial dysfunction [2]. The risk of thromboembolism is particularly high in patients with membranous nephropathy, with up to 36 % of these patients experiencing venous thromboembolic events [3].

Low serum albumin levels (<20–25 g/L) are a strong predictor of thromboembolic events, such as deep vein thrombosis and renal vein thrombosis [4]. Despite this recognized association, evidence is lacking to determine optimal strategies for prophylactic anticoagulant therapy in this patient group, including the identification of suitable candidates, timing of therapy initiation, and duration of treatment [5]. Current guidelines, such as those from KDIGO, suggest considering thromboembolic prophylaxis in patients with severe hypoalbuminemia, but these recommendations are not supported by reliable high-quality evidence [6].

Traditional anticoagulant therapies, such as warfarin and low-molecular-weight heparin, are commonly used to mitigate thromboembolic risk in patients with NS, but they have significant limitations. These include the need for constant monitoring, dietary restrictions, and variability in therapeutic effects, especially in patients with impaired renal function and proteinuria [7]. Warfarin, in particular, is associated with a narrow therapeutic window and an increased risk of bleeding, complicating its use in this patient population [8].

Direct oral anticoagulants (DOACs), including apixaban, have emerged as a promising alternative due to their convenience, fixed dosage, and predictable pharmacokinetics [9]. Apixaban, a factor Xa inhibitor, has minimal renal clearance and has demonstrated efficacy in reducing thromboembolic risk. However, studies assessing the efficacy and safety of apixaban in patients with NS, especially those with severe hypoalbuminemia, remain limited, highlighting the need for further research to confirm its suitability in this context [10,11].

Aim

This study aims to evaluate the efficacy and safety of apixaban in preventing thromboembolic complications in patients with nephrotic syndrome caused by primary glomerulonephritis.

Materials and methods

This prospective longitudinal cohort study included 125 patients with glomerulonephritis (GN) and nephrotic syndrome (NS) treated at the Ivano-Frankivsk Regional Clinical Hospital (Ukraine) between 2022 and 2024. The study adhered to international ethical standards, including obtaining informed consent, ethical considerations, and appropriate handling of biomaterials, in line with the WMA Declaration of Helsinki (Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects) and the UNESCO Universal Declaration on Bioethics and Human Rights. The research protocol was approved by the ethics committee of Ivano-Frankivsk National Medical University, and all participants provided written informed consent.

The study enrolled 125 patients, including 102 men (81.6 %; 95 % CI: 71.0–89.5) and 23 women (18.4 %; 95 % CI: 10.5–29.0), with a median age of 45 years (IQR: 40–49). Inclusion criteria were: age ≥18 years, diagnosis of NS within the past month, and an estimated glomerular filtration rate (eGFR) >60 ml/min/1.73 m^2. Exclusion criteria included: unwillingness to participate, age <18 years, systemic connective tissue diseases, systemic vasculitis, type 1 or type 2 diabetes mellitus, history of thromboembolic or cardiovascular events, chronic heart failure (NYHA class III–IV), acute infections of any origin, malignancies, acute or chronic liver failure, and mental health disorders.

The clinical diagnosis of GN and NS was established according to standard diagnostic criteria and guidelines for managing glomerular diseases, including the KDIGO 2021 recommendations [6]. All patients underwent comprehensive clinical examinations, laboratory tests, and imaging studies.

Morphological confirmation of GN revealed the following histological subtypes: 34 patients (27.2 %; 95 % CI 18.0–39.1) with membranous GN, 29 patients (23.2 %; 95 % CI 20.2–41.9) with mesangioproliferative GN, 27 patients (21.6 %; 95 % CI 10.5–29.0) with focal segmental glomerulosclerosis, 21 patients (16.8 %; 95 % CI 7.5–24.4) with minimal change disease, and 14 patients (11.2 %; 95 % CI 3.8–18.1) with membranoproliferative (mesangiocapillary) GN.

Treatment was selected depending on the histological variant of GN and included pathogenetic therapy such as glucocorticosteroids and cytostatics. Furthermore, all patients received either angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers. Additionally, 56 patients (44.8 %; 95 % CI: 36.1–53.5) were treated with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors.

Prophylactic anticoagulation was guided by KDIGO recommendations [6] and the algorithm proposed by Lin et al., considering the underlying cause of NS, serum albumin levels, and bleeding risk. Bleeding risk was assessed using the HAS-BLED scoring system, categorizing patients into low, moderate, or high-risk groups. Anticoagulation was initiated in patients with low-to-moderate bleeding risk based on serum albumin thresholds: <30 g/L for membranous nephropathy and <25 g/L for other GN subtypes [12].

The studied patient population were divided into two groups:

– Group I (n = 62) received warfarin with regular international normalized ratio monitoring.

– Group II (n = 63) received apixaban at 5 mg twice daily. A reduced dose of 2.5 mg twice daily was prescribed for patients weighing ≤60 kg.

The duration of anticoagulation ranged from 1 to 6 months, based on the time required to achieve NS remission. Patients were followed up for six months, starting from the date of informed consent. The primary endpoint was mortality regardless of cause, while secondary endpoints included thromboembolic events, cardiovascular events, and major bleeding episodes.

Table 1. The main characteristics of the studied groups

Parameter, units of measurement	I group, n = 62	II group, n = 63	p-value
Age, years (Me (Q25; Q75))	42 (36; 48)	48 (42; 51)	0.369
Sex, male (%; 95 % CI)	80.6 (70.8–90.4)	82.5 (73.1–91.9)	0.821
Sex, female (%; 95 % CI)	19.4 (9.5–29.1)	17.5 (8.1–26.8)	0.821
Membranous GN (%; 95 % CI)	27.4 (17.8–39.5)	27.0 (17.5–39.0)	1.000
Mesangioproliferative GN (%; 95 % CI)	22.5 (13.9–34.4)	23.8 (15.0–35.6)	1.000
Focal segmental glomerulosclerosis (%; 95 % CI)	22.5 (13.9–34.4)	20.6 (12.5–32.2)	1.000
GN with minimal changes (%; 95 % CI)	16.1 (9.0–27.2)	17.4 (10.0–28.6)	1.000
Mesangiocapillary GN (%; 95 % CI)	11.2 (5.6–21.5)	11.1 (5.5–21.2)	1.000
Creatinine, μmol/L (Me (Q25; Q75))	98.5 (71.4; 112.3)	95.2 (75.2; 110,8)	0.738
Urea, mmol/L (Me (Q25; Q75))	7.4 (5.8; 8.7)	7.8 (6.1; 8.3)	0.842
Total cholesterol, mmol/L (Me (Q25; Q75))	7.2 (6.5; 8.8)	6.9 (6.2; 8.4)	0.687
Serum albumin, g/L	23 (18; 26)	22 (16; 25)	0.853
eGFR, ml/min/1.73 m^3 (Me (Q25; Q75))	62 (37; 92)	66 (43; 94)	0.761
DPE, g/day (Me (Q25; Q75))	5.6 (4.8; 7.5)	6.2 (5.2; 7.8)	0.424
D-dimer, mg/L (Me (Q25; Q75))	1.26 (0.85; 1.85)	1.35 (0.87; 2.13)	0.342
Platelet Count, $\times 10^9$/L (Me (Q25; Q75))	248 (187; 266)	252 (214; 315)	0.252
INR (Me (Q25; Q75))	0.9 (0.8; 1.0)	1.0 (0.9; 1.1)	1.000
APTT, s (Me (Q25; Q75))	45 (36; 50)	46 (41; 51)	0.843
PT, s (Me (Q25; Q75))	12 (11; 13)	12 (11; 14)	1.000
Fibrinogen, g/L (Me (Q25; Q75))	4.5 (3.8; 5.2)	4.8 (4.1; 5.4)	0.793

CI: confidence interval; **DPE:** daily protein excretion; **GFR:** glomerular filtration rate; **INR:** international normalized ratio; **APTT:** activated partial thromboplastin time; **PT:** prothrombin time.

Statistical analysis was performed using Statistica 8 software (StatSoft, Serial No. STA862D175437Q). Qualitative variables were presented as absolute and relative frequencies with 95 % confidence intervals (CI). Quantitative variables were analyzed using the Shapiro–Wilk test to assess distribution. Data with a normal distribution were expressed as mean ± standard deviation (M ± SD), and non-normally distributed data were reported as median and interquartile range (Me [Q25–Q75]). Comparisons between groups were conducted using: Student's t-test for normally distributed quantitative data, Mann–Whitney U-test for non-normally distributed data, Fisher's exact test for differences in qualitative variables. A p-value of <0.05 was considered statistically significant. Odds ratios were calculated with 95 % CIs to quantify differences between groups.

Results

The main demographic, clinical, and laboratory characteristics of the patients are presented in *Table 1*.

As presented in *Table 1*, the baseline demographic and clinical characteristics showed no significant differences between the two study groups.

The duration of prophylactic anticoagulation varied between 1 and 6 months, depending on the time required to achieve remission of NS, with a mean duration of 126 (95; 167) days in group I and 112 (84; 148) days in group II (p = 0.124).

No thromboembolic events were observed in any of the study groups during the observation period. However, bleeding episodes were reported in 9 patients (14.5 %; 95 % CI: 5.8–23.3) in the group I and 2 patients (3.2 %; 95 % CI: 0.0–7.5) in the group II, with a statistically significant difference between the groups (p = 0.03).

The incidence of bleeding events was significantly higher in the warfarin group compared to the apixaban group. Specifically, the probability of bleeding was 0.170 in the warfarin group and 0.033 in the apixaban group. The resulting odds ratio was 5.18 (95 % CI: 4.92–5.45: p = 0.03), this suggests that patients receiving warfarin were approximately 5.18 times more likely to experience a bleeding event compared to those receiving apixaban.

All bleeding events were classified as minor according to the criteria established by the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH). The reported episodes included cases of epistaxis, gingival bleeding, menorrhagia, and subcutaneous hemorrhage. It is important to note that none of these bleeding events required medical intervention or led to discontinuation of the study drug. Furthermore, no deaths were registered among the study participants during the entire observation period.

Discussion

The management of thromboembolic risk in patients with NS remains a significant clinical challenge, particularly in the context of hypoalbuminemia and impaired renal function [8]. Despite established recommendations for thromboprophylaxis in high-risk patients with NS, robust evidence from large-scale randomized controlled trials is lacking [13]. Current data on thromboprophylaxis largely originates from retrospective studies and case series, often involving traditional anticoagulants such as heparin and warfarin. For instance, a study by S. Kelddal et al. reported a complete absence of venous thromboembolic events in patients receiving anticoagulation compared to a 9 % incidence in non-anticoagulated patients. However, some patients treated with anticoagulants have experienced bleeding complications, although minor, highlighting the need to balance efficacy and safety [14].

Our findings demonstrate that both apixaban and warfarin were effective in preventing thromboembolic events during the 6-month observation period. These results align with previous studies suggesting that prophylactic anticoagulation significantly reduces thrombotic risk in patients with NS. The absence of thromboembolic events in our cohort underscores the importance of early and targeted anticoagulation therapy for high-risk patients.

DOACs offer multiple advantages, including fixed dosage, predictable pharmacokinetics, and a reduced need for routine monitoring. These characteristics are particularly advantageous in patients with NS, who often experience renal failure and variable anticoagulant responses due to hypoalbuminemia [15].

Apixaban stands out among DOACs due to its minimal renal clearance, making it particularly suitable for patients with impaired renal function. The ARISTOPHANES study demonstrated its efficacy and safety in reducing thromboembolic events in patients with atrial fibrillation and renal dysfunction [16].

Additionally, studies such as that by T. Van Meerhaeghe et al. emphasized apixaban's predictable pharmacokinetics, even in hypoalbuminemic condition, and demonstrated its ability to provide effective anticoagulation with a reduced risk of bleeding compared to traditional therapies [17]. Despite these encouraging findings, significant knowledge gaps persist. The pharmacodynamics and clinical efficacy of apixaban in extreme hypoalbuminemia (<20 g/L), a hallmark of severe NS, remain poorly understood. Furthermore, while observational studies suggest a favorable safety and efficacy profile, the lack of large-scale randomized controlled trials limits the generalizability of existing data [18,19]. Studies like those by M. Wei et al. have called for further exploration of DOAC pharmacokinetics in the context of severe proteinuria to better understand their behavior in this high-risk population [20]. Comparative studies with other DOACs, such as rivaroxaban, could provide further insights into the optimal choice of anticoagulant for this population.

Our study supports the use of apixaban as a viable alternative to warfarin for thromboprophylaxis in patients with NS, particularly those at high risk of thromboembolism and bleeding complications. By minimizing bleeding risks and simplifying treatment regimens, apixaban has the potential to improve adherence and outcomes in this vulnerable population.

Conclusions

1. This study highlights the favorable safety and efficacy profile of apixaban as a prophylactic anticoagulant in patients with GN and NS. During the follow-up period, no thromboembolic events were reported in either treatment group, emphasizing the effectiveness of anticoagulation in this high-risk population.

2. Bleeding complications, which were all classified as minor and did not require medical intervention or therapy discontinuation, were significantly more frequent in the warfarin group compared to the apixaban group ($p = 0.003$). These results indicate that apixaban offers a safer bleeding profile while maintaining effective thromboembolic prevention.

3. Overall, this study supports apixaban as a potentially better alternative to warfarin for thromboprophylaxis in NS, particularly in patients at elevated risk of thromboembolic events.

Limitations. This study was conducted at a single center with a relatively small sample size, which may limit the generalizability of the findings. Additionally, the follow-up period was limited to 6 months, which may not capture long-term outcomes such as delayed thromboembolic events or late-onset bleeding complications. Future multicenter studies with longer follow-up periods are recommended to address these limitations and provide more comprehensive data.

Prospects for further research. Future research should aim to evaluate the long-term effects of apixaban in this population, particularly regarding delayed thromboembolic events and late-onset bleeding complications. The study of biomarkers and individual patient factors influencing thromboembolic and bleeding risks could support the development of personalized anticoagulation strategies. Additionally, studies on new anticoagulants with enhanced safety and efficacy in hypoalbuminemic conditions could expand treatment options for high-risk patients.

Information about the authors:
Mykhaloiko I. S., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine 1, Clinical Immunology and Allergology named after Academician Ye. M. Neiko, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine.
ORCID ID: 0000-0002-7943-9029
Yatsyshyn R. I., MD, PhD, DSc, Professor, Rector of Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine.
ORCID ID: 0000-0003-1262-5609
Dudar I. O., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Nephrology and Urology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.
ORCID ID: 0000-0002-4372-8240
Hotsaniuk O. I., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine 1, Clinical Immunology and Allergology named after Academician Ye. M. Neiko, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine.
ORCID ID: 0000-0001-9691-7419
Kuryliv H. M., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine 1, Clinical Immunology and Allergology named after Academician Ye. M. Neiko, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine.
ORCID ID: 0000-0003-1426-1343

Відомості про авторів:
Михалойко І. С., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішньої медицини № 1, клінічної імунології та алергології імені академіка Є. М. Нейка, Івано-Франківський національний медичний університет, Україна.
Яцишин Р. І., д-р мед. наук, професор, ректор Івано-Франківського національного медичного університету, Україна.
Дудар І. О., д-р мед. наук, професор каф. нефрології та урології, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

Гоцанюк О. І., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішньої медицини № 1, клінічної імунології та алергології імені академіка Є. М. Нейка, Івано-Франківський національний медичний університет, Україна.
Курилів Г. М., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішньої медицини № 1, клінічної імунології та алергології імені академіка Є. М. Нейка, Івано-Франківський національний медичний університет, Україна.

References

1. Dudar I, Mykhaloiko I. [The role of hemostatic disorders in the progression of chronic kidney disease]. Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis. 2019;4(64):49-55. Ukrainian. doi: 10.31450/ukrjnd.4(64).2019.07
2. Nissar SM, Kuchay AA, Mir TH, Goud LN, Latief M. Direct Oral Anticoagulants in Nephrotic Syndrome: Our Experience and Literature Review. Indian J Nephrol. 2024;34(2):169-71. doi: 10.4103/ijn.ijn_317_22
3. Su X, Yan B, Wang L, Cheng H, Chen Y. Comparative efficacy and safety of oral anticoagulants for the treatment of venous thromboembolism in patients with different renal functions: a systematic review, pairwise and network meta-analysis. BMJ Open. 2022;12(2):e048619. doi: 10.1136/bmjopen-2021-048619
4. Tian Y, Sun B, Sun G. Research progress of nephrotic syndrome accompanied by thromboembolism. Int Urol Nephrol. 2023;55(7):1735-45. doi: 10.1007/s11255-023-03474-8
5. Thummala AR, Morad T, Lees C, Cantor EE. Diagnostic Challenges in Nephrotic Syndrome Presenting With Venous Thromboembolism. Cureus. 2024;16(10):e71173. doi: 10.7759/cureus.71173
6. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of glomerular diseases. Kidney Int. 2021;100:S1-S276. doi: 10.1016/j.kint.2021.05.021
7. De Pascali F, Brunini F, Rombolà G, Squizzato A. Efficacy and safety of prophylactic anticoagulation in patients with primary nephrotic syndrome: a systematic review and meta-analysis. Intern Med J. 2024;54(2):214-23. doi: 10.1111/imj.16227
8. Dudar I, Mykhaloiko I. [Anticoagulant and antiplatelet therapy for chronic kidney disease patients]. Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis. 2020;2(66):40-6. Ukrainian. Available from: https://ukrjnd.com.ua/index.php/journal/article/view/409
9. Ageno W, Caramelli B, Donadini MP, Girardi L, Riva N. Changes in the landscape of anticoagulation: a focus on direct oral anticoagulants. Lancet Haematol. 2024;11(12):e938-50. doi: 10.1016/S2352-3026(24)00281-3
10. Derebail VK, Greenberg KR, Anderson AM, Stearman K, Ginsberg LJ, Falk RJ. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of apixaban in nephrotic syndrome: findings from a phase 1a trial. Am J Kidney Dis. 2023;81(3):373-6. doi: 10.1053/j.ajkd.2022.09.011
11. Laslandes M, Connault J, Nicolet L, Ternisien C, Gregoire M, Ville S, et al. Monitoring the activity of direct oral anticoagulants in a patient with severe nephrotic syndrome and pulmonary embolism. Lessons for the clinical nephrologist. J Nephrol. 2023;36(1):237-9. doi: 10.1007/s40620-022-01406-w
12. Lin R, McDonald G, Jolly T, Batten A, Chacko B. A systematic review of prophylactic anticoagulation in nephrotic syndrome. Kidney Int Rep. 2019;5(4):435-47. doi: 10.1016/j.ekir.2019.12.001
13. Tham D, Zhao L, Yu W, Kherani J, Kou R, Li A, et al. Safety and efficacy of direct oral anticoagulants in chronic kidney disease: a meta-analysis. Res Pract Thromb Haemost. 2024;8(7):102584. doi: 10.1016/j.rpth.2024.102584
14. Kelddal S, Nykjær KM, Gregersen JW, Birn H. Prophylactic anticoagulation in nephrotic syndrome prevents thromboembolic complications. BMC Nephrol. 2019;20(1):139. doi: 10.1186/s12882-019-1336-8
15. Tijani A, Coons EM, Mizuki B, Dermady M, Stanilova K, Casey AL, et al. Direct Oral Anticoagulants Versus Warfarin for Venous Thromboembolism Prophylaxis in Patients With Nephrotic Syndrome: A Retrospective Cohort Study. Ann Pharmacother. 2023;57(7):787-94. doi: 10.1177/10600280221129348
16. Lip GY, Keshishian A, Li X, Hamilton M, Masseria C, Gupta K, et al. Effectiveness and safety of oral anticoagulants among nonvalvular atrial fibrillation patients: The ARISTOPHANES study. Stroke. 2018;49:2933-44. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.020232
17. Van Meerhaeghe T, Cez A, Dahan K, Esteve E, Elalamy I, Boffa JJ, et al. Apixaban Prophylactic Anticoagulation in Patients with Nephrotic Syndrome. TH Open. 2022;6(4):e299-e303. doi: 10.1055/a-1920-6224
18. Sexton DJ, de Freitas DG, Little MA, McHugh T, Magee C, Conlon PJ, et al. Direct-Acting Oral Anticoagulants as Prophylaxis Against Thromboembolism in the Nephrotic Syndrome. Kidney Int Rep. 2018;3(4):784-93. doi: 10.1016/j.ekir.2018.02.010
19. Mykhaloiko I, Yatsyshyn R, Dudar I, Kuryliv H. Evaluation of the level of antithrombin in patients with glomerulonephritis and nephrotic syndrome: A cross-sectional study. Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis. 2024;4(84):57-64. doi: 10.31450/ukrjnd.4(84).2024.07
20. Wei M, Wu X, Wang L, Gu Z, Tu Y, Zhang L, et al. Rivaroxaban for Thromboembolism Prophylaxis in Patients with Nephrotic Syndrome: A Single-Arm, Prospective Study. Kidney Dis (Basel). 2024;10(5):346-58. doi: 10.1159/000540107

DOI: 10.14739/mmt.2025.1.303513
Огляд літератури / Reviews of literature
UDC 616.127-005.8-06:616.12-008.313.2]-08

Modern strategies for optimizing the management of patients with myocardial infarction and atrial fibrillation

L. V. Levytska *[1,A,C,E,F], U. A. Dmyterko [1,2,B,C,D]

[1]Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, [2]Kyiv St. Michael Clinical Hospital, Ukraine

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

Keywords:
atrial fibrillation, myocardial infarction, cardiac rehabilitation.

Ключові слова:
фібриляція передсердь, інфаркт міокарда, кардіореабілітація.

Надійшла до редакції / Received: 09.05.2024

Після доопрацювання / Revised: 10.01.2025

Схвалено до друку / Accepted: 13.01.2025

Конфлікт інтересів:
відсутній.

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

***E-mail:**
larlev752@gmail.com

© The Author(s) 2025
This is an open access article under the Creative Commons CC BY-NC 4.0 license

The aim of the study – to analyze and summarize information from the scientific literature on modern approaches to the management of patients with acute myocardial infarction and atrial fibrillation, as well as to identify promising directions for research in this category of patients.

Materials and methods. We searched in the scientometric systems of Google Scholar, PubMed, Cochrane Database, conducted a synthesis, comparison, generalization and system-structural analysis of modern scientific literary sources.

Results. The analysis of information in the modern scientific literature demonstrates that patients with combined cardiovascular pathology, in particular acute myocardial infarction with atrial fibrillation (AF), have a higher risk of mortality, a higher frequency of repeated cardiovascular events and a severe course of the underlying disease, which complicates the management of this category of patients. Despite all efforts to improve the AF management system, in the last decade the incidence of AF continues to grow, the age of patients is decreasing, the number of patients with two or more cardiovascular disease risk factors rises, which increases the frequency of AF-related complications. The use of mobile applications to solve clinical tasks in patients with AF has proven its effectiveness and is actively used in practice. Among the components of myocardial infarction and AF management, revascularization, drug treatment and rehabilitation have the highest level of evidence and significantly reduce mortality. It should be noted that existing rehabilitation protocols do not include restorative treatment programs for patients with combined cardiovascular pathology. Different rehabilitation strategies for myocardial infarction and atrial fibrillation create difficulties in managing these pathologies in combination.

Conclusions. Optimizing the management of patients with myocardial infarction and atrial fibrillation through the development of rehabilitation programs will help unify the approach to this category of patients. The use of telemedicine elements for rehabilitation treatment will expand the limits of patients' access to cardiac rehabilitation resources, increase their adherence and improve treatment effectiveness.

Modern medical technology. 2025;17(1):46-50

Сучасні стратегії оптимізації ведення пацієнтів з інфарктом міокарда та фібриляцією передсердь

Л. В. Левицька, У. А. Дмитерко

Мета роботи – проаналізувати й узагальнити відомості наукової літератури щодо сучасних підходів до менеджменту пацієнтів із гострим інфарктом міокарда та фібриляцією передсердь (ФП), а також визначити перспективні напрями досліджень за участю таких хворих.

Матеріали та методи. Здійснили пошук у наукометричних системах Google Scholar, PubMed, Cochrane Database, а також синтез, порівняння, узагальнення й системно-структурний аналіз відомостей сучасних наукових літературних джерел.

Результати. Аналіз відомостей сучасної наукової літератури показав, що пацієнти з поєднаною серцево-судинною патологією, зокрема гострим інфарктом міокарда з ФП, мають більший ризик смертності, вищу частоту повторних серцево-судинних подій і тяжчий перебіг основного захворювання, що ускладнює їх менеджмент. Попри усі намагання покращити систему менеджменту ФП, впродовж останнього десятиріччя зберігається тенденція до збільшення кількості випадків захворювання на ФП, зниження віку пацієнтів, збільшення кількості хворих із кількома факторами ризику серцево-судинних захворювань. Це підвищує частоту ускладнень, що пов'язані з ФП. Застосування мобільних додатків для вирішення клінічних задач у пацієнтів із ФП довело свою ефективність й активно застосовується на практиці. Серед складових менеджменту інфаркту міокарда та ФП – реваскуляризація та медикаментозне лікування, а також реабілітація, що мають найвищий рівень доказовості та суттєво зменшують смертність. Чинні протоколи реабілітації не включають програм відновного лікування для пацієнтів із поєднаною серцево-судинною патологією. Різна стратегія реабілітаційних заходів окремо для інфаркту міокарда та фібриляції передсердь створює труднощі менеджменту у пацієнтів із поєднанням цих патологій.

Висновки. Оптимізація менеджменту пацієнтів з інфарктом міокарда та фібриляцією передсердь шляхом розроблення програм реабілітації допоможе уніфікувати підхід до лікування таких хворих. Застосування елементів телемедицини під час заходів з відновного лікування розширить межі доступності пацієнтів до ресурсів кардіореабілітації, підвищить їхню прихильність та ефективність лікування.

Сучасні медичні технології. 2025. Т. 17, № 1(64). С. 46-50

Cardiovascular diseases (CVD) in Ukraine have long maintained a leading role among all causes of death (63.6 %), while coronary heart disease (CHD) occupies the largest share (70 %) in the structure of CVD mortality and is the main cause of disability among people of working age [1,2]. According to the statistical data of the European Society of Cardiology (ESC), the contribution of CVD to the indicator of potential years of life with disability caused by all non-communicable diseases is higher in Ukraine than in European countries. Countries with a high level of income are characterized by a decrease in the prevalence of CVD, in contrast to Ukraine, where these indicators are constantly increasing [3].

The introduction of modern technologies of medical and surgical treatment of CHD allowed to achieve a reduction in mortality, frequency and duration of hospitalization, and occurrence of repeated cardiovascular events. In recent decades, protocols for the treatment of CHD, including acute coronary syndrome (ACS), have been constantly updated. They provide a standard scheme of ACS treatment and an individual approach to patients with comorbid pathology. In this regard, recommendations for the management of patients with arterial hypertension, diabetes mellitus, chronic kidney disease, atrial fibrillation (AF), oncological diseases, anemia or thrombocytopenia are included in a separate section [4].

Among all comorbid conditions, AF is important, because its presence in patients with acute myocardial infarction (AMI) increases mortality, prolongs hospitalization and worsens the quality of life compared to patients without it [3,5], and the treatment process of combined cardiovascular pathology, in particular, AMI with AF, always has a worse course and prognosis and requires greater resource and economic costs.

Aim

The aim of the study is to analyze and summarize information from the scientific literature on modern approaches to the management of patients with acute myocardial infarction and atrial fibrillation, as well as to identify promising directions for research in this category of patients.

Materials and methods

We searched the scientometric systems of Google Scholar, PubMed, Cochrane Database, conducted a synthesis, comparison, generalization and system-structural analysis of modern scientific literary sources.

Results

The combination of AMI and AF is often found in medical practice and causes difficulties in the management of this category of patients. The interaction of these pathological conditions results in a mutual aggravation and is associated with an increased risk of mortality [5]. According to observational studies, the frequency of AMI within a year in patients with AF ranges from 0.4 % to 2.5 %, and this rate increases in the presence of additional comorbidities: stable CHD – 11.5 % per year, vascular diseases – 4.47 % per year, heart failure – 2.9 % per year, surgical interventions on coronary arteries 6.3 % per year [6]. According to the study by E. Z. Soliman et al. (2020) the presence of AF doubles the risk of ST-segment elevation (STEMI) or non-ST elevation myocardial infarction (NSTEMI), especially in women and black people, although the prevalence of AF is higher among patients with NSTEMI [7]. Along with this, AF is one of the most frequent rhythm disorders complicating the course of ACS, its prevalence ranges from 2 % to 23 %.

Today, the prevalence of AF in the world increases in direct proportion to age. If only 1 % of people aged 50–60 years are diagnosed with AF, then in 70–80 years it is found in every tenth [8]. The population of AF patients is gender dependent and is more common in men [7]. More than 1.5 million people with AF are registered in Ukraine. According to data from cohort study, AF increases the risk of mortality by 1.5–1.9 times after adjustment for existing CVD, and also increases the risk of stroke, heart attack, and the incidence of heart failure [9].

The triggering mechanism of AF paroxysms is the pathological automatism of the trigger foci of the atria, which are most often localized in the mouths of the pulmonary veins. According to the mechanism of re-entry, multiple circles of myocardial excitation are formed in the atria, which leads to remodeling of the atria, enlargement of the heart chambers, hemodynamic disturbances with the formation of wall blood clots in the auricle of the left atrium. Numerous mechanisms of myocardial remodeling associated with AF lead to left ventricular dysfunction and heart failure (HF) development, consequently increasing the prevalence and incidence of HF. AF and HF often coexist or can worsen each other's course, resulting in a significantly higher mortality than either disease alone [10].

The occurrence of AF can be the result of many pathological processes – hemodynamic disorders, ischemia, metabolic syndrome, exogenous or endogenous intoxication of the body [11]. Despite the fact that the risk of AF development increases with age and is more common in men, there are a number of comorbidities that, according to research, also affect the pathogenesis of AF initiation, including hypertension, diabetes, HF, CHD, chronic kidney disease, obesity and obstructive sleep apnea [11,12]. Along with this, a registry of patients with AF was analyzed and found to be at risk of HF, cardiogenic shock, stroke, acute kidney injury, vascular complications, need for blood transfusion, and gastrointestinal or retroperitoneal bleeding [12]. According to the ORBIT-AF study, non-cardiac causes (43 %) and bleeding (8 %) were the common reasons

for hospitalization of patients with AF, although cardiac causes retained their leadership (49 %) [13].

In an analysis of the Fushimi Atrial Fibrillation Registry, the most common causes of death among patients with AF were HF (14.5 %), malignancy (23.1 %), and infection / sepsis (17.3 %), while mortality related to stroke, was only 6.5 % [14]. The obtained research data demonstrate the fact that despite standard management of patients with AF, it is necessary to actively treat comorbidities, which will affect AF-related mortality [15].

To solve the complex problem of effective management of AF with various comorbidities, in particular the combination of AF with AMI, the European Society of Cardiology constantly updates protocols for patients with AF. The 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation provide for individual tactics according to the presence of different forms of AF, namely paroxysmal, persistent, long-standing persistent, permanent, and newly detected [16].

Many studies are conducted to study the relationship between various forms of AF and AMI. In most of them, AF often occurs on the background of AMI and is associated with a higher combined cardiovascular risk, higher all-cause mortality, and the frequency of recurrent heart attack or stroke. At the same time, there was no significant difference in the results between the forms of AF and in the NSTEMI and STEMI cohorts [17,18]. It has been repeatedly proven that patients with ACS and diagnosed AF of any duration have worse short- and long-term prognoses compared to patients with sinus rhythm [19]. There is evidence that AF first identified during a myocardial infarction can be a predictor of stroke during long-term follow-up [20]. In another study, first-onset AF (diagnosed during hospital stay during/after percutaneous coronary intervention (PCI) occurring within the first 4 days after AMI) was associated with a worse prognosis and a two-fold increased risk of death, congestive HF and stroke development [21].

A number of different studies have led to large prospective studies, such as OACIS, APEX-AMI, RISK-PCI, and HORIZONS-AMI, according to which the prevalence of newly detected AF in AMI ranges from 4.0 % to 7.7 % [22]. It should be noted that, according to the results of studies, first-onset AF always predicted a worse prognosis at short and long-term follow-up, namely, increased mortality from cardiac and non-cardiac causes, repeated heart attacks and strokes, longer hospital stays, and repeated hospitalizations. Frequent predictors of mortality in these studies were older age, hypertension, tachycardia, diabetes, post-infarction cardiosclerosis, elevated blood pressure at hospitalization, left ventricular dysfunction and Killip class II or more, thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) blood flow after PCI less than III, and infarct-related left descending artery [23].

In 2021 population-based CREDO-Kyoto AMI Wave-2 study, 6,228 patients with myocardial infarction who underwent PCI participated. According to its results, it was reliably proven that newly detected AF increases overall mortality, the frequency of hospitalization for HF, and the incidence of major bleeding compared to patients without AF and patients already diagnosed with AF. However, there are controversial views, according to the EPICOR Registry, newly detected AF was associated with lower mortality compared to previously diagnosed AF. At the same time, all studies agreed that AF was an independent predictor of mortality [24].

In the AF management protocol, the standard diagnostic methods are electrocardiogram, Holter monitor, echocardiography, general blood count, study of renal function and thyroid hormones [25]. Today, there are various modern options for monitoring heart rhythm disorders: mobile applications, smart watches, ECG patches and implanted ECG monitors. However, their use in practice is controversial, as many of them are not clinically proven. Thanks to the Apple Heart study and the Huawei Heart study, in which more than a million people participated, the use of mobile applications has become available to confirm AF with a sensitivity and specificity of more than 90 %. Along with the indisputable benefit of these methods, there are usually risks, consisting in a high probability of overdiagnosis, leading to excessive treatment [26]. There are also additional technical tools for optimizing the management of AF, based on clinical decision support systems. It is a type of artificial intelligence system that digitizes data from a patient and provides personalized, timely recommendations according to protocols and guidelines. The MobiGuide project and several integrated applications have been used to improve patient education and communication between patients and cardiologists. Currently, the study of these technologies continues, one of them is CATCH-ME, during which tablets and smartphones were used. According to a Cochrane review, these mobile applications help patients to make decisions, but there are conflicting results, which demonstrate the need for more carefully designed studies, including the evaluation of the impact of the intervention on clinical events.

Among the various approaches to the treatment of AF with the highest level of recommendations is the ABC algorithm, which provides for “A” – Avoiding stroke with anticoagulants, “B” – Better symptom management, “C” – Cardiovascular risk factor and other comorbidities management. This algorithm facilitates the integration of care for AF patients at all levels of health care and between different specialists. In the mAFA-II randomized trial, it was reliably confirmed that, compared to conventional management, the ABC algorithm was significantly associated with a lower risk of all-cause mortality, a reduction in the incidence of stroke, major bleeding, and other cardiovascular events [27,28].

Because AF increases the risk of stroke by five times, the CHA_2DS_2-VASc risk scale was developed for the prevention of this event and the use of anticoagulant therapy. The use of anticoagulants depends on the presence of specific stroke risk factors according to the CHA_2DS_2-VASc scale. The effectiveness of this technique was reliably confirmed in a systematic review by PCORI and included in the protocol with a high level of recommendation. In this systematic review, 61 studies were analyzed to determine the diagnostic accuracy and clinical relevance of different methods for predicting embolic stroke and bleeding risk. According to the conclusions, the CHA_2DS_2-VASc and ABC scales are the best options for evaluating both conditions. Despite all efforts to improve the management system of AF, in the last decade, the trend of increasing incidence of AF has persisted – decreasing the age of patients, increasing the number of patients with two or more CVD risk factors, which increases the frequency of AF-related complications [28].

For more effective treatment of combined cardiovascular pathology, namely ACS with AF, the 2023 ESC Guidelines for the

management of acute coronary syndromes was updated, which includes revascularization, drug treatment and rehabilitation. Each of these components is interchangeable, but the value of cardiorehabilitation is the greatest and is that by rehabilitating 37 patients, the lives of 27 people per 1000 people can be saved. The cardiorehabilitation program includes various methods, including aerobic exercises, strength training, and exercises for flexibility and stretching with the appropriate frequency, intensity, and duration according to the proposed adaptation system FITT (frequency, intensity, time – duration – and type of exercise) [29,30].

The process of selecting a rehabilitation program includes many factors (patient compliance, cardiovascular risk factors, prescribed drugs, response to exercise and physical endurance), therefore, in digitalization, a clinical decision-making system EXPERT tool was created to simplify and speed up this stage [31].

In the meta-analysis Grace O. Dibben et al. the exercise-based care rehabilitation (EBCR) program reliably confirmed its effectiveness, reducing cardiovascular mortality, the frequency of recurrent cardiovascular events and hospitalizations in all patients with CHD, regardless of the method of cardiorehabilitation, the intensity and duration of exercise, and the place of rehabilitation [32]. This study allows the use of an outpatient (home) method of cardiorehabilitation using telemedicine, which is actively implemented in protocols. Recent randomized studies Fit@Home study and Telerehab III confirmed that home rehabilitation using telemedicine has the same effectiveness as classical rehabilitation [33].

Cardiorehabilitation protocol includes a combination of regular aerobic physical activity and resistance exercises with a certain regularity and intensity for all patients with myocardial infarction, but without regard to comorbid conditions. One of these important ones is atrial fibrillation, because it contributes significantly to increased cardiovascular risk and reduced cardiac reserve, which requires an individual approach [34]. After analyzing the 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes, there is no separate rehabilitation program for AF patients. This prompts a scientific search for a solution to this problem. In the 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice, rehabilitation for patients with AF is singled out, which provides benefits from moderate-intensity exercise and recommends avoiding exercises with excessive load and endurance. Importantly, the use of exercise-based cardiac rehabilitation (EBCR) programs for patients with AF has not demonstrated benefits, whereas this program is one of the main ones for patients with myocardial infarction [35]. The last update 2021 of position paper from the Secondary Prevention and Rehabilitation Section of the European Association of Preventive Cardiology includes rehabilitation programs for 7 main nosologies (acute and chronic coronary syndromes, after coronary artery bypass graft surgery and valve replacement, after heart transplantation, for patients with heart failure, diabetes and atherosclerosis of the arteries of the lower extremities). In addition, programs were further allocated to patients of the older age group, after the installation of a resynchronization pacemaker or a device for mechanical support of the heart ventricles, and with oncology. Existing guidelines offer rehabilitation programs for more than twelve clinical conditions, while none exist for patients with AF. The search for optimal rehabilitation programs for comorbid patients is limited, especially for patients with AF.

Conclusions

1. The combination of myocardial infarction and atrial fibrillation is associated with a higher combined cardiovascular risk, higher mortality from all causes and the frequency of recurrent infarction or stroke, therefore it requires a special approach in the management of this category of patients.

2. Optimization of rehabilitation programs for patients with myocardial infarction and atrial fibrillation is one of the main components of improving the management of this category of patients.

3. Implementation of the latest telemedicine technologies for the rehabilitation of patients with myocardial infarction and atrial fibrillation will increase compliance and treatment efficiency.

Prospects for further research. Given the dominant impact of cardiac rehabilitation on the reduction of mortality in patients with myocardial infarction and atrial fibrillation, the development of rehabilitation programs for this category of patients is promising.

Information about the authors:
Levytska L. V., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Emergency Medical Care, Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine.
ORCID ID: 0000-0002-1327-441X
Dmyterko U. A., MD, PhD student, Cardiologist, Kyiv St. Michael Clinical Hospital, Ukraine.
ORCID ID: 0009-0004-9072-2628

Відомості про авторів:
Левицька Л. В., д-р мед. наук, професор каф. невідкладної медичної допомоги, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України.
Дмитерко У. А., здобувач ступеня доктора філософії, лікар-кардіолог, КНП «Свято-Михайлівська клінічна лікарня м. Києва», Україна.

References

1. Timmis A, Vardas P, Townsend N, Torbica A, Katus H, De Smedt D, et al. European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2021. Eur Heart J. 2022;43:716-99. doi: 10.1093/eurheartj/ehz859
2. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990-2019: update from the GBD 2019 study. J. Am. Coll. Cardiol. 2020;76:2982-3021. doi: 10.1016/j.jacc.2023.11.007
3. Lippi G, Sanchis-Gomar F, Cervellin G. Global epidemiology of atrial fibrillation: An increasing epidemic and public health challenge. Int J Stroke. 2021;16(2):217-21. doi: 10.1177/1747493019897870. Erratum in: Int J Stroke. 2020;15(9):NP11-NP12. doi: 10.1177/1747493020905964
4. Cottin Y, Maalem Ben Messaoud B, Monin A, Guilleminot P, Bisson A, Eicher J-C, et al. Temporal relationship between atrial fibrillation and heart failure development analysis from a nationwide database. J Clin Med. 2021;10:5101. doi: 10.3390/jcm10215101
5. Sadat B, Al Taii H, Sabayon M, Narayanan CA. Atrial Fibrillation Complicating Acute Myocardial Infarction: Prevalence, Impact, and Management Considerations. Curr Cardiol Rep. 2024;26(5):313-23. doi: 10.1007/s11886-024-02040-7
6. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. Eur Heart J. 2023;44(38):3720-826. doi: 10.1093/eurheartj/ehad191. Erratum in: Eur Heart J. 2024;45(13):1145. doi: 10.1093/eurheartj/ehad870
7. Soliman EZ, Rahman AF, Zhang ZM, Rodriguez CJ, Chang TI, Bates JT, et al. Effect of Intensive Blood Pressure Lowering on the Risk of Atrial

Fibrillation. Hypertension. 2020;75(6):1491-6. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14766
8. Van den Dries CJ, van Doorn S, Rutten FH, Oudega R, van de Leur S, Elvan A, et al. Integrated management of atrial fibrillation in primary care: results of the ALL-IN clus ter randomized trial. Eur Heart J. 2020;41:2836-44. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa055
9. Zakeri R, Morgan AD, Sundaram V, Bloom C, Cleland JGF, Quint JK. Under-recognition of heart failure in patients with atrial fibrillation and the impact of gender: a UK population-based cohort study. BMC Med. 2021;19(1):179. doi: 10.1186/s12916-021-02048-8
10. Brady PF, Chua W, Nehaj F, Connolly DL, Khashaba A, Purmah YJV, et al. Interactions Between Atrial Fibrillation and Natriuretic Peptide in Predicting Heart Failure Hospitalization or Cardiovascular Death. J Am Heart Assoc. 2022;11(4):e022833. doi: 10.1161/JAHA.121.022833
11. Packer DL, Mark DB, Robb RA, Monahan KH, Bahnson TD, Poole JE, et al. Effect of catheter ablation vs antiarrhythmic drug therapy on mortality, stroke, bleeding, and cardiac arrest among patients with atrial fibrillation: the CABANA randomized clinical trial. JAMA. 2019;321:1261-74. doi: 10.1001/jama.2019.0693
12. Bunting KV, Van Gelder IC, Kotecha D. STEEER-AF: a cluster-randomized education trial from the ESC. Eur Heart J. 2020;41:1952-4. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa421
13. Belkouche A, Yao H, Putot A, Chagué F, Rochette L, Danchin N, et al. The Multifaceted Interplay between Atrial Fibrillation and Myocardial Infarction: A Review. J Clin Med. 2021;10(2):198. doi: 10.3390/jcm10020198
14. Akao M, Shimizu W, Atarashi H, Ikeda T, Inoue H, Okumura K, et al. Oral anticoagulant use in elderly Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation: Subanalysis of the ANAFIE Registry. Circ Rep. 2020;2(10):552-9. doi: 10.1253/circrep.cr-20-0082
15. Elbadawi A, Sedhom R, Gad M, Hamed M, Elwagdy A, Barakat AF, et al. Screening for atrial fibrillation in the elderly: a network meta-analysis of randomized trials. Eur J Intern Med. 2022;105:38-45. doi: 10.1016/j.ejim.2022.07.015
16. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. Eur Heart J. 2021;42(5):373-498. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612
17. Harskamp RE, Fanaroff AC, Lopes RD, Wojdyla DM, Goodman SG, Thomas LE, et al. Antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation after acute coronary syn dromes or percutaneous intervention. J Am Coll Cardiol. 2022;79(5):417-27. doi: 10.1016/j.jacc.2021.11.035
18. Alexander JH, Wojdyla D, Vora AN, Thomas L, Granger CB, Goodman SG, et al. Risk/benefit tradeoff of antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation early and late after an acute coronary syndrome or percutaneous coronary intervention: insights from AUGUSTUS. Circulation 2020;141(20):1618-27. doi: 10.1161/circulationaha.120.046534
19. Proietti M, Vitolo M, Harrison SL, Lane DA, Fauchier L, Marin F, et al. Real-world applicability and impact of early rhythm control for European patients with atrial fibrillation: a report from the ESC-EHRA EORP-AF Long-Term General Registry. Clin Res Cardiol Off J Ger Card Soc. 2022;111(1):70-84. doi: 10.1007/s00392-021-01914-y
20. Bodin A, Bisson A, Gaborit C, Herbert J, Clementy N, Babuty D, et al. Ischemic stroke in patients with sinus node disease, atrial fibrillation, and other cardiac conditions. Stroke. 2020;51(6):1674-81. doi: 10.1161/strokeaha.120.029048
21. Lopes RD, Hong H, Harskamp RE, Bhatt DL, Mehran R, Cannon CP, et al. Optimal Antithrombotic Regimens for Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: An Updated Network Meta-analysis. JAMA Cardiol. 2020;5(5):582-589. doi: 10.1001/jamacardio.2019.6175
22. Ko D, Benson MD, Ngo D, Yang Q, Larson MG, Wang TJ, et al. Proteomics profiling and risk of new-onset atrial fibrillation: Framingham heart study. J Am Heart Assoc. 2019;8(6):e010976. doi: 10.1161/jaha.118.010976
23. Kaikita K, Yasuda S, Akao M, Ako J, Matoba T, Nakamura M, et al. Bleeding and subsequent cardiovascular events and death in atrial fibrillation with stable coronary artery disease: Insights from the AFIRE Trial. Circ Cardiovasc Interv. 2021;14(11):e010476. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.120.010476
24. Obayashi Y, Shiomi H, Morimoto T, Tamaki Y, Inoko M, Yamamoto K, et al. Newly Diagnosed Atrial Fibrillation in Acute Myocardial Infarction. J Am Heart Assoc. 2021;10(18):e021417. doi: 10.1161/JAHA.121.021417
25. Mokgokong R, Schnabel R, Witt H, Miller R, Lee TC. Performance of an electronic health record-based predictive model to identify patients with atrial fibrillation across countries. PLoS One. 2022;17(7):e0269867. doi: 10.1371/journal.pone.0269867
26. Pinho-Gomes AC, Azevedo L, Copland E, Canoy D, Nazarzadeh M, Ramakrishnan R, et al. Blood pressure-lowering treatment for the prevention of cardiovascular events in patients with atrial fibrillation: an individual participant data meta-analysis. PLoS Med. 2021;18(6):e1003599. doi: 10.1371/journal.pmed.1003599
27. Pastori D, Pignatelli P, Menichelli D, Violi F, Lip GY. Integrated Care Management of Patients With Atrial Fibrillation and Risk of Cardiovascular Events: The ABC (Atrial fibrillation Better Care) Pathway in the ATHERO-AF Study Cohort. Mayo Clin Proc. 2019;94(7):1261-7. doi: 10.1016/j.mayocp.2018.10.022
28. Yoon M, Yang PS, Jang E, Yu HT, Kim TH , Uhm JS, et al. Improved population-based clinical outcomes of patients with atrial fibrillation by compliance with the simple ABC (Atrial Fibrillation Better Care) pathway for integrated care management: a nationwide cohort study. Thromb Haemost. 2019;119(10):1695-703. doi: 10.1055/s-0039-1693516
29. Ugowe FE, Jackson LR 2nd. Atrial fibrillation and mortality risk: seeing the big picture. Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes. 2019;5(1):6-7. doi: 10.1093/ehjqcco/qcy050
30. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J. 2021;42(34):3227-337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484. Erratum in: Eur Heart J. 2022;43(42):4468. doi: 10.1093/eurheartj/ehac458
31. Boriani G, Laroche C, Diemberger I, Fantecchi E, Popescu MI, Rasmussen LH, et al. Asymptomatic atrial fibrillation: clinical correlates, management, and outcomes in the EORP-AF Pilot General Registry. Am J Med. 2015;128(5):509-18.e2. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.11.026
32. Dibben GO, Faulkner J, Oldridge N, Rees K, Thompson DR, Zwisler AD, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease: a meta-analysis. Eur Heart J. 2023;44(6):452-469. doi: 10.1093/eurheartj/ehac747
33. Scherrenberg M, Falter M, Dendale P. Cost-effectiveness of cardiac telerehabilitation in coronary artery disease and heart failure patients: systematic review of randomized controlled trials. Eur Heart J Digit Health. 2020;1(1):20-9. doi: 10.1093/ehjdh/ztaa005
34. Ambrosetti M, Abreu A, Corrà U, Davos CH, Hansen D, Frederix I, et al. Secondary prevention through comprehensive cardiovascular rehabilitation: From knowledge to implementation. 2020 update. A position paper from the Secondary Prevention and Rehabilitation Section of the European Association of Preventive Cardiology. Eur J Prev Cardiol. 2021;28(5):460-95. doi: 10.1177/2047487320913379
35. Dibben G, Faulkner J, Oldridge N, Rees K, Thompson DR, Zwisler A-D, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. Cochrane Database Syst Rev. 2021;11(11):CD001800. doi: 10.1002/14651858.CD001800.pub4

DOI: 10.14739/mmt.2025.1.314534 Огляд літератури / Reviews of literature
UDC 612.766.1.015.3:547.472.3:796.8.071.2

The role of lactate in the body of martial artists during physical activity: a new look at the problem

I. F. Bielenichev[1,A,D,E], L. M. Gunina[2,C,F], O. I. Orlov[2,B], I. B. Samura*[1,D,F], E. Yu. Doroshenko[1,C], S. I. Danylchenko[3,D], D. Yu. Skoryna[1,B]

[1]Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine, [2]State Tax University, Irpin, Ukraine, [3]Kherson State 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:
martial artists, lactate, delayed onset muscle soreness (DOMS), oxidative stress, inflammation.

Ключові слова:
спортсмени-єдиноборці, лактат, відстрочена м'язова болючість (DOMS), оксидативний стрес, запалення.

Надійшла до редакції / Received: 06.11.2024

Після доопрацювання / Revised: 23.12.2024

Схвалено до друку / Accepted: 10.01.2025

Конфлікт інтересів:
відсутній.

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

***E-mail:**
irinasamura77@gmail.com

© The Author(s) 2025
This is an open access article under the Creative Commons CC BY-NC 4.0 license

Aim. To conduct a modern semantic analysis of the results of our own research and literature data on the physiological significance of increased lactate level in skeletal muscles during physical activity in martial artists.

Materials and methods. This study used bibliosemantic, analytical, logical, and generalization methods. The bibliographic databases of life sciences and biomedical information MEDLINE, EMBASE, Medline (PubMed), Web of Science, and Cochrane Central were searched to find publications in English that matched the research keywords. The authors carried out an independent search and selection of articles, assessment of data quality, compliance of the presentation and interpretation with the main idea of the study, with the formation of the final list of references.

Results. For many years, the role of lactate in the formation of physical fatigue and delayed muscle soreness in martial artists and other athletes remained unknown. There has been a lot of speculation and competing concepts. Over the past 20 years, due to the successes of modern biochemistry, physiology, and molecular pharmacology, subtle molecular-biochemical mechanisms of delayed muscle soreness formation after muscle loading have been revealed. However, a holistic attitude to the role of lactate has not been formulated. We analyzed the results of modern studies, which showed that oxidative stress, inflammation, and a decrease in cytoprotective proteins, in particular HSP_{70}, but not the accumulation of lactate, are more important in the formation of delayed onset muscle soreness (DOMS).

Conclusions. Accumulation of lactate in muscle cells with its subsequent release into the bloodstream is considered to be much more positive than negative factor, and therefore the views on the increase of lactate content and its assessment as an enemy of athletes, including martial artists, should be reconsidered.

Modern medical technology. 2025;17(1):51-59

Роль лактату в організмі майстрів єдиноборств під час фізичних навантажень: новий погляд на проблему

І. Ф. Бєленічев, Л. М. Гуніна, О. І. Орлов, І. Б. Самура, Е. Ю. Дорошенко, С. І. Данильченко, Д. Ю. Скорина

Мета роботи – здійснити сучасний семантичний аналіз результатів власних досліджень і відомостей фахової літератури щодо фізіологічного значення підвищеного рівня лактату в м'язах під час фізичних навантажень у єдиноборців.

Матеріали і методи. Під час роботи використано бібліосемантичний, аналітичний, логічний методи, а також узагальнення. Здійснили пошук публікацій англійською мовою, що відповідають ключовим словам дослідження, у бібліографічних базах даних наук про життя та біомедичної інформації MEDLINE, EMBASE, Medline (PubMed), Web of Science і Cochrane Central. Автори здійснили самостійний пошук і відбір статей, оцінювання якості даних, відповідності викладу й інтерпретації основній ідеї дослідження з формуванням остаточного списку літератури.

Результати. Багато років роль лактату у формуванні фізичної втоми та відстроченої м'язової болючості у єдиноборців і представників інших видів спорту залишалася невідомою. У науковій літературі було багато спекуляцій і концепцій, що конкурували. Протягом останніх 20 років завдяки науковим досягненням у галузі біохімії, фізіології, молекулярної фармакології дедалі більше розкривають тонкі молекулярно-біохімічні механізми формування відстроченої м'язової болючості (DOMS) після м'язових навантажень. Втім цілісної одностайної концепції щодо ролі лактату досі не сформульовано. Проаналізували результати сучасних досліджень, де показано, що у формуванні відстроченої болючості м'язів більше значення мають оксидативний стрес, запалення, зниження рівнів цитопротективних білків, зокрема HSP_{70}, а не накопичення лактату.

Висновки. Накопичення лактату у м'язових клітинах із наступним викидом його в кровообіг є значно більш позитивним, ніж негативним чинником, і тому застрілі погляди на зростання вмісту лактату та визначення його як ворога спортсменів, зокрема спортсменів-єдиноборців, доцільно переглянути.

Сучасні медичні технології. 2025. Т. 17, № 1(64). С. 51-59

For more than 120 years, the diverse role of lactate in the formation of physical fatigue and delayed onset muscle soreness (DOMS) has been mysterious and raises many questions and speculations among physiologists, pathophysiologists, pharmacologists and specialists in the field of physical education. It is axiomatic among the sports and medical community that an increase in lactate in muscles after training or physical activity is the main cause of muscle fatigue and soreness. Medical and non-medical approaches have been developed to utilize lactate from muscles. Over the past 20 years, scientific works have appeared that reveal the subtle molecular biochemical mechanisms of DOMS formation after muscle contractions [1].

Data have emerged that "rehabilitate" lactate and shed light on its role in DOMS. DOMS is defined as a delayed onset of soreness, muscle stiffness, swelling, loss of ability to generate force, decreased range of joint movements, and decreased proprioceptive function in martial artists. DOMS pain occurs within 8 hours after unaccustomed or strenuous exercise, peaks after 1 or 2 days, and subsides within a week [2]. Several competing hypotheses have been proposed about the reasons and mechanisms responsible for DOMS, including the involvement of lactate in this process. However, a comprehensive understanding of the role of lactate has not been formulated.

Aim

To conduct a modern semantic analysis of the results of our own research and literature data on the physiological significance of increased lactate level in skeletal muscles during physical activity in martial artists.

Materials and methods

This study used bibliosemantic, logical, analytical, and generalization methods. The bibliographic databases of life sciences and biomedical information MEDLINE, EMBASE, Medline (PubMed), Web of Science, and Cochrane Central were searched to find publications in English that matched the research keywords. The authors carried out an independent search and selection of articles, assessment of data quality, compliance of the presentation and interpretation with the main idea of the study, with the formation of the final list of references.

Results

Our body always, and especially during physical loading, needs energy for the functioning of all organs and the contraction of skeletal muscles. Carbohydrates, the main energy substrates, enter the body with food, and are broken down in the intestine to glucose, which then enters the blood and is transported to all types of cells in the body, including skeletal muscle cells [3]. In the cytoplasm of cell, glycolysis occurs – the oxidation of glucose to pyruvate (pyruvic acid, PA) with the formation of ATP [4]. Then, due to the lactate dehydrogenase (LDH) enzyme, pyruvate is reduced to lactic acid, which immediately loses a hydrogen ion and can add sodium (Na^+) or potassium (K^+) ions, and turn into a salt of lactic acid – lactate *(Fig. 1)*.

As can be seen in *Fig. 1*, lactic acid and lactate are not identical substances. It is lactate that accumulates in the muscles, is eliminated from them and transformed, so it is incorrect to talk about lactic acid in the muscles [5,6]. Until 1970, lactate was considered a byproduct formed in working muscles due to a lack of oxygen. However, research over the last decades has disproved this claim. For example, in 2015, Matthew J. Rogatzky et al. found that glycolysis always ends with the formation of lactate [7,8]. Thus, scientists working under his leadership postulate that "...through much of the history of metabolism, lactate [La(–)] has been considered merely a dead-end waste product during periods of dysoxia. Congruently, the end product of glycolysis has been viewed dichotomously: pyruvate in the presence of adequate oxygenation, La(–) in the absence of adequate oxygenation. In contrast, given the near-equilibrium nature of the LDH reaction and that LDH has a much higher activity than the putative regulatory enzymes of the glycolytic and oxidative pathways, we contend that La(-) is always the end product of glycolysis". This is also stated by the outstanding American sports biochemist George A. Brooks from the University of California, who has been studying lactate for more than 30 years [9,10,11].

Lactate and glucose can be interconverted in the processes of glycolysis and gluconeogenesis. One logical way to coordinate these processes is as follows: most cells extract energy from carbohydrates by taking up glucose and completely oxidizing it to carbon dioxide (CO_2). Cells facing particularly acute energy demands take up additional glucose and release some lactate as a waste product. In addition, as Gertie and Corey showed, hungry muscles release glycogen stores as lactate; then the liver "cleans" this lactate, converting it back into glucose. In this scenario, lactate has value only as a substrate for glucose formation. The above strategy provides clear expectations for metabolic flow in mammals: tissue glucose uptake should significantly exceed lactate uptake, and the rate of the whole-body lactate production should be approximately equal liver and kidney utilization of lactate to maintain gluconeogenesis [12].

Lactate accumulation in the muscle, then sequentially in blood, reflects only the balance between its synthesis and excretion, and is not related to aerobic or anaerobic mechanisms of energy production. Lactate is always produced during glycolysis regardless of the presence or absence (deficiency) of oxygen: it is produced even when the muscle is at rest [13].

Does lactate increase muscle pain? Although from a scientific point of view, this narrative has been denied for a long time, there are widespread claims at the household level that lactate is to blame for the onset of muscle pain after exercise or, more precisely, according to the modern consolidated scientific judgments, syndromes of exercise-induced muscle damage (EIMD) and DOMS. These are two well-known syndromes in sports today, capable, regardless of the sports type and individual characteristics of the athlete, to accelerate the onset of fatigue and the corresponding decrease in physical performance in martial artists and other athletes [14].

EIMD and DOMS are closely related as cause and effect [15]. Isometric and concentric exercises contribute to the development of EIMD, but eccentric loads are most important for the development of muscle damage. There is a point of view that

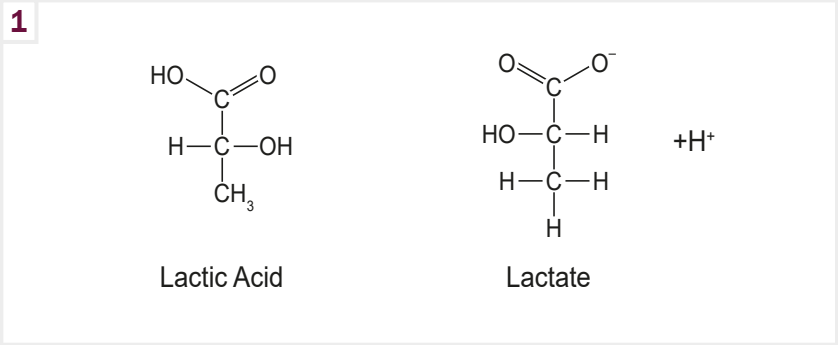


Fig. 1. The structure of lactic acid and its salt – lactate.

such violations of myocytes structure and function, associated with inflammation and increased protein metabolism, are short-term (a few days), and can contribute to muscle adaptation and hypertrophy [16].

The first mention of DOMS was made by the American physician Theodore Hough in 1902. He stated that when "untrained skeletal muscles are exercised, this often leads to discomfort that does not become apparent until 8–10 hours after exercise", and concluded that this could not be due to fatigue alone. Since Theodore Hough's initial observation, there has been an increase in research on DOMS, and yet its exact etiology remains unclear. The first weighted judgments regarding the mechanisms of DOMS development were proposed in 1984 as follows:

1. intense muscle loads (especially associated with eccentric exercises) in the contractile / elastic system of muscles lead to structural damage;

2. damage to the cell membrane of myocytes is accompanied by an imbalance of homeostasis of calcium ions (Ca^{2+}) in damaged muscle fibers, which leads to necrosis, the severity of which reaches its peak about 2 days after training;

3. products of macrophage activity and intracellular contents of myocytes accumulate in the interstitium due to increased permeability of the cell membrane, and this, in turn, stimulates free nerve endings of group IV sensory neurons in the muscles, leading to the sensation of pain in DOMS [17], which later turned out to be not far from the truth.

DOMS has long been considered as not only an adaptive response to physical loading, especially in the retracting and retracting-developing mesocycles of the preparatory period, but also as an inevitable element of intense loads during professional and amateur training. On the contrary, the appearance of these syndromes, as evidenced by the data of a systematic review of the literature, in many situations slows recovery after training, reduces further growth of physical fitness [14]. These circumstances are especially important under the set conditions of training loads intensification, even with their timeliness, in the dynamics of the annual macrocycle and long-term improvement of modern sports both in general and in the particular training process of each individual qualified athlete.

Currently there is no doubt that vigorous or prolonged physical loading, especially with elements of eccentric movements, with a mismatch between the level of load and the degree of muscle adaptation, is accompanied by varying degree of microdamage of myofibrils and DOMS. Syndrome of DOMS, also known as "muscle fever" is characterized by soreness in the muscles, especially after previously non-performed and/or unusual high-intensity exercises [18]. DOMS syndrome typically develops after the end of physical activity; and it peaks between 24 and 48 hours after a training session or competition. Symptoms of DOMS include decreased muscle strength, pain, muscle weakness, decreased mobility, and swelling in the painful area, as well as the formation of a biochemical response in the form of an increased activity of the specific muscle enzymes creatine kinase and lactate dehydrogenase, as well as aspartate and alanine aminotransferase [19].

The results of recent studies confirm that in high-level sports, ultrastructural muscle injuries, including manifestations of the DOMS syndrome, are the cause of a decrease in the contractile ability of skeletal muscles, and, therefore, in the performance of athletes including combat martial artists [20]. Moreover, the role of DOMS in the occurrence of injuries is also quite significant: reduced range of motion caused by the presence of pain, characteristic of DOMS syndrome, can lead to the inability to effectively perceive stimuli that affect the physical activity and injury of the athlete. Changes in mechanical movement can increase the load on soft tissue structures, and a decrease in the initial level of muscle power may signal a compensatory, unregulated increase in the diameter of muscle fibers beyond the limits of working muscle hypertrophy, which leads to an unusual load on the muscle with subsequent injury [21].

The etiology of DOMS has not been fully elucidated, although it is known that the trigger mechanisms of this process are biochemical intracellular changes and inflammation due to the formation of EIMD. For many years, DOMS was mistakenly thought to simply be the result of lactate accumulation in muscle tissue (what athletes call "krepatura") during intense exercise. Acid-sensing ion channels (ASICs) play an important role in the physiology and biochemistry of muscle fatigue. ASICs in afferent muscles are activated by H^+ and other chemicals and play a role in the development of immediate exercise-induced pain (IEIP) but not DOMS [22]. ASICs expressed during ischemia or exercise are formed as homotrimers or heterotrimers and have several isoforms (ASIC1a, ASIC1b, ASIC2a, ASIC2b, and ASIC3), where each channel displays different properties. These channels play a protective role in preventing muscle damage associated with

intense exercise [23]. ASICs are tuned to sense chemical changes in skeletal muscle; they are activated in the extracellular pH range between 7.0 and 6.8, which occurs during muscle ischemia or exercise, and are enhanced by other chemicals (lactate, ATP, arachidonic acid, and NO) during muscle ischemia, hypoxia or exercise [22].

Current ideas about the nature of DOMS differ significantly from the original. Pain, mobility limitation, difficulty in performing repeated exercise cycles due to DOMS, on the one hand, and lactate accumulation, on the other hand, were found to be completely unrelated [24]. The concentration of lactate in the blood and muscles after intense concentric anaerobic and, especially, eccentric loads does increase, but it returns to normal, i. e. the initial values of a particular athlete, which were before the load, quite quickly – within 1.0–1.5 hours. At the same time, the severity of DOMS manifestations increases during the first 24 hours, reaching a peak between 24 and 48 hours, when blood serum lactate levels are already within the normal range for athletes [25,26]. In our opinion, it can be assumed that the accumulation of lactate in blood serum with a decrease in the pH of the medium, i. e. plasma and interstitial fluid in combat athletes, only triggers a whole cascade of various biochemical reactions, which subsequently form the symptom complex characteristic of DOMS. At the same time, we believe that various trigger mechanisms provoking further inflammation and the formation of this syndrome may be involved in connection with a highly individualized training program of adaptation of qualified martial artists to physical loads. Such a postulate to some extent can explain why DOMS does not occur in all athletes after the same direction and intensity of the load.

Oxidative stress plays an important role in the formation of DOMS. Thus, during intense physical exertion, the formation of reactive oxygen species (ROS) by mitochondria increases. Mitochondria, necessary for the production of ATP, become significant sources of ROS due to the leakage of electrons from their electron transport chain during increased activity, which potentially causes oxidative damage to protein molecules of receptors, ion channels, including ASIC. However, exercise also triggers protective mechanisms such as the superassembly of mitochondrial complex I in rats, which has been shown to reduce lipid peroxidation and oxidative damage to mitochondria, representing potential therapeutic benefits in metabolic diseases [27].

The role of the nitroxidergic system is also important. Moderate increases in NO synthesis enhance blood flow, oxygen delivery, and nutrient supply to muscles during exercise, enhancing performance and endurance. Regular aerobic exercise combined with nutritional supplements such as L-arginine and L-citrulline can counteract DOMS. Exercise-induced NO release also benefits vascular function and cardiovascular health, including patients with vascular diseases. Furthermore, NO promotes mitochondrial biogenesis and efficiency, which is critical for enhancing endurance and reducing fatigue during prolonged exercise [28,29,30].

The imbalance of iNOS/eNOS in DOMS leads to the formation of nitrosative stress, disruption of Ca^{2+} homeostasis in skeletal muscles, and S-nitrosylation of functional muscle proteins [31].

The data on the role of oxidative stress in DOMS settings were also confirmed by members of the scientific group under the leadership of Professor R. Deminice at the State University of Londrina (Brazil), known for his research in the field of free-radical oxidation during exercise in the study conducted in a randomized, double-blind, placebo-controlled (RDBPC) design with a high level of evidence, with course use of natural antioxidants [32]. The authors concluded that in this case antioxidants reduce the manifestation of oxidative stress and homeostasis disturbances mediated by it, which then lead to the deterioration of energy production processes, changes in the permeability of cell membranes, a decrease in the speed of nerve impulse conduction and, therefore, a slowing down of intermuscular and nerve-muscle interaction, etc.

It was also found that high-intensity and eccentric exercises significantly reduce the antioxidant protection of skeletal muscles and cause muscle damage, which leads to DOMS [33]. In particular, fluctuations in the activity of the antioxidant system in the enzymatic (glutathione peroxidase, glutathione reductase, superoxide dismutase) and non-enzymatic (reduced glutathione, ceruloplasmin) links, as well as excessive (in some athletes! – *author's note*) increase in cortisol content, and even insufficient intake of proteins, carbohydrates, unsaturated fats, vitamins, minerals, i.e. the main macro- and micronutrients, which are generally important for stimulating work capacity, may be of greater importance [34]. However, taking antioxidant supplements (vitamins E and C) does not reduce muscle soreness on the first day or one, two, three or four days after training [35].

Another study showed that the use of selenium, zinc, resveratrol, glutathione and N-acetylcysteine and their combinations in long courses of up to 6 weeks improves performance in high-level sports [33,36,37,38].

The antioxidant thiotriazoline, which reduces the formation of reactive oxygen species, increases the activity of superoxide dismutase and glutathione peroxidase, and protects muscle proteins from oxidative modification during working hypoxia, is of interest. Thiotriazoline activates the conversion of lactate to pyruvate, and is used before and during physical exercise to accelerate the removal of lactate from skeletal muscles and blood [39].

One of the common definitions of DOMS, formulated as "a consequence of mechanical and metabolic stress caused by physical activity" [40,41], gives practically nothing to understand the essence of this physiological (or pathophysiological? – *author's note*) process. Moreover, there is still no consensus on the relationship between muscle microdamage and DOMS, and there are both "pro" and "contra" arguments. The elimination of these phenomena, depending on the nature, intensity and duration of the previous load, can last from 3–4 to 7 days. Nevertheless, studies continue to consider DOMS as a direct or indirect result of muscle microdamage and EIMD formation.

Currently, one of the most popular schemes of the pathophysiological mechanism of DOMS development in eccentric type of muscle contraction was given in the recent problematic work of the head of the Department of Physical Culture and Sports Science at the University of Mohaghegh Ardebili (Iran), Professor A. Meamarbashi [42], which was also confirmed in later studies [43]. Microdamages of skeletal muscles in advanced EIMD syndrome

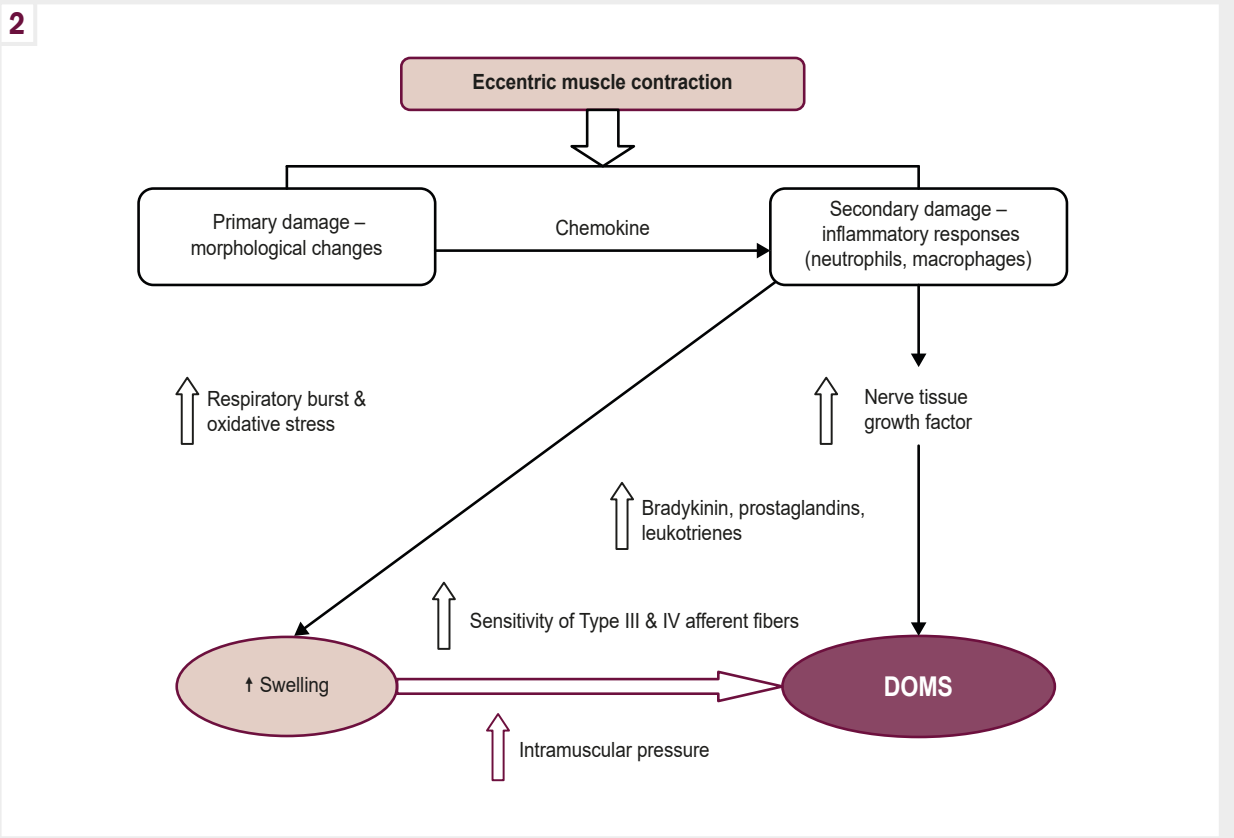


Fig. 2. General pathobiochemical and pathophysiological mechanisms of DOMS development (by Meamarbashi, 2017 [42]; modified by the authors).

trigger a cascade of biochemical reactions in the cells, in which an important role is played by an increase in the permeability of blood vessels (induced by release of bradykinin), activation of cyclooxygenase-2 (COX-2) and lipoxygenase with the formation of thromboxanes, prostaglandins and leukotrienes, as well as sensitization of nerve fibers of types III and IV with increased sensitivity to chemical and mechanical stimuli [44]. Edema, which also contributes to pain, as shown in *Fig. 2*, develops as a result of leakage of fluid from the lumen of vessels into tissues and accumulation of immune cells.

Violations in the structure of intracellular formations (sarcoplasmic reticulum, sarcomeres, myofibrils, etc.) are noted. Primary mechanical damage forms a pattern of secondary inflammatory response, in which bradykinin and nerve growth factors play a key role. From a clinical point of view, this process is a classic aseptic inflammation due to the action of physical (primarily, mechanical) factors.

From a biochemical point of view, the accumulation of neutrophils and macrophages in places of muscle fibers injury and their increased activity contributes to the rise of inflammatory mediators' content (bradykinins, prostaglandins, and leukotrienes). In particular, bradykinin activates phospholipase A2, and the concentration of Ca^{2+} ions in the cell membrane increases due to the opening of ion channels leading to the secretion of substance P [45]. In turn, substance P, one of the most well-known and researched peptides that have a number of functions, including pain perception, stimulates the production of arachidonic acid.

The relationship between DOMS, muscle damage, and inflammatory responses to eccentric exercise has been determined. Positive correlations were found between physical exercise and an increase in neutrophil migratory activity after 4 hours, and an increase in myoglobin and pro-inflammatory cytokines levels after 48 hours, which may be associated with muscle damage and inflammatory processes [40]. Further development of DOMS involved evaluation of the bradykinin B2 – nerve growth factor (NGF), and pathways of the neurotrophic factor derived from glial cell line-derived neurotrophic factor-2 (GDNF) pathways. Interaction between these routes occurred on two levels. The repeated pain attack effect was observed with strengthening the muscular mechanical withdrawal threshold (MMWT) and NGF, and this study suggested that adaptation might have occurred before the onset of bradykinin B2 receptor activation.

At the same time, the MMWT in the experiment decreased 1–3 days after lengthening muscle contractions. The results of changes in speed and range of stretch showed that muscle damage was rare, only under extreme conditions, and pure DOMS was formed with biochemical markers but without significant muscle damage when using antioxidants [46].

This leads to increased concentrations of prostaglandins and leukotrienes (pro-inflammatory effect of arachidonic acid). The

latter directly increase the sensitivity of afferent nerve fibers type III (muscle sensors of deep pressure according to the Lloyd-Hunt classification) and type IV (thin unmyelinated pain fibers).

In addition, leukotrienes increase the permeability of the vascular wall, which is accompanied by the adhesion of neutrophils to endothelial cells in the sites of injury. This enhances changes in cell membranes, increases intra-cellular pressure and causes the formation of edema with further secondary activation of type III and IV afferent fibers ultimately increasing the severity of the pain syndrome [42].

At first glance, it seems logical that some authors assumed that oxidative stress plays an important role in the pathogenesis of DOMS, but they were not confirmed by the results of the recent studies, although many studies indicate the presence of disorders of prooxidant-antioxidant balance in the syndromes of muscle microdamage and delayed muscle soreness [47,48]. Therefore, we believe that, at the moment, such studies are important to determine the significance of biomarkers in the diagnostic algorithm of DOMS.

To determine the severity of DOMS syndrome, the authors of the study examined a wide range of biochemical and hormonal indicators, such as creatine kinase, interleukin IL-6, tumor necrosis factor TNF-α, malondialdehyde (MDA); and serum iron, cortisol, testosterone, generally traditional for sports laboratory diagnosis [49,50]. The role of heat shock protein 70 (HSP_{70}) in the formation of DOMS is being studied. HSP_{70} is involved in the protection of macromolecules and their "correction" after oxidative modification, in the regulation and "prolongation" of compensatory shunts during working hypoxia [51]. There is also evidence that HSP_{70} released during exercise-induced DOMS activates the microglial TLR4 / IL-6 / TNF-α pathway in the spinal cord. Thus, blockade of TLR4 activation may be a novel strategy to prevent the development of DOMS before intense exercise [52]. HSP_{70} may serve as a biomarker to determine optimal exercise intensity in individuals with obesity or diabetes. HSP_{70} may have both pro- and anti-inflammatory effects during exercise and may increase or decrease DOMS [53].

Since modern researchers have been formed a consolidated point of view regarding the accumulation of lactate as a trigger mechanism for further successive homeostatic adjustments after physical load [54,55], in our opinion, it is inappropriate to exclude this indicator from the EIMD and DOMS diagnostic algorithm. There are recommendations to include the muscle form of creatine phosphokinase and myoglobin in laboratory monitoring of DOMS. A correlation was found between DOMS 24–96 hours after exercises for strength, flexion, and extension and myoglobin, and creatine phosphokinase activity [56]. For laboratory monitoring of DOMS, correlation analysis confirmed the prospects for determining markers of oxidative stress including MDA, carbonylated proteins, and oxidized glutathione [57].

The testing procedure is mandatory, including the determination of lactate content in the blood serum at rest, the level of vitamin D3 in the form of 25(OH)D3, and ionized calcium. In-depth and dynamic laboratory monitoring should play a primary role in the process of testing the presence and severity of EIMD and DOMS syndromes, as in this case blood serum indicators, namely, the content of the stress hormone cortisol, the main anabolic hormone testosterone; markers of inflammation, such as TNF-α, C-reactive protein; activity of enzymatic antioxidants and endogenous antioxidants; pro-inflammatory interleukins, bradykinin and prostaglandin F; activity of marker enzymes aspartate and alanine aminotransferases, gamma-glutamyl transpeptidase, lactate dehydrogenase, creatine phosphokinase, etc., significantly correlate with the severity of clinical manifestations of myofibril microdamage.

Understanding how a particular athlete responds to certain types of loads, as well as their volume and intensity, the coach can consciously manage the training process, and sports doctor and sports nutritionist can build an individual program of prevention and correction of fatigue, which will be the key to further growth of general and special performance and, accordingly, the competitive result of the athlete.

In fact, lactate levels drop significantly within minutes after the end of an exercise and return to normal completely some time afterward. Thus, lactate cannot cause muscle pain 24–72 hours after exercise. There is also a myth that lactate "acidifies" muscles and causes muscle fatigue. It is widely believed that the level of lactate in the blood affects the muscle performance. However, this is not actually from lactate, but from hydrogen ions that increase tissue acidity [58,59,60].

When the normal pH balance shifts to the acidic side, acidosis occurs. Many studies prove that acidosis negatively affects muscle contraction. In the "Biochemistry of exercise-induced metabolic acidosis", Robert A. Robergs et al. note that hydrogen ions are released whenever ATP is broken down to ADP and inorganic phosphate with the release of energy. When an athlete works at moderate intensity, hydrogen ions are used by muscle cell mitochondria for oxidative phosphorylation (reduction of ATP from ADP). When the intensity of exercises and the body's requirement for energy resources increase, ATP recovery occurs mainly due to the glycolytic and phosphagen systems. This causes an increased release of protons and, as a result, acidosis [61].

That is, the cause of the decrease in pH is not lactate, but a completely different mechanism. At the same time, researchers suggested that lactate helps to cope with acidosis because it can transport hydrogen ions from the cell. Thus, without increased lactate production, acidosis and muscle fatigue would occur much faster. Physical loading accompanied by fatigue causes acidosis, the accumulation of hydrogen ions, and the shift of the body's pH to the acidic side. Lactate, on the contrary, according to the most current views, helps overcome acidosis [62] and delay the onset of fatigue.

At the same time, lactate, contrary to unfounded fears about its negative impact on strength and power, creates favorable conditions for increasing muscle strength. The results of the study proved that a combined supplement of caffeine and lactate increases muscle growth even during low-intensity training by activating stem cells and anabolic signals: increasing the expression of myogenin and follistatin.

Conclusions

1. Thus, today the accumulation of lactate in muscle cells with its subsequent release into the bloodstream is considered to be

much more positive than negative factor, and therefore the views on the increase of lactate content and its assessment as an enemy of athletes, including martial artists, should be reconsidered.

2. We have also shown some molecular mechanisms of EIMD and DOMS formation, such as the involvement of heat shock proteins, reactive oxygen and nitrogen species, and products of oxidative modification of proteins. We have outlined the most rational ways of EIMD and DOMS pharmacocorrection.

Prospects for further research. The results obtained indicate the need for further research to clarify the role of lactate in the body of martial artists during physical activity that will serve as a theoretical basis for the development of new ways of pharmacocorrection of DOMS.

Funding

This study was funded by the Ministry of Health of Ukraine from the state budget.

Information about the authors:

Bielenichev I. F., PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pharmacology and Medical Formulation with Course of Normal Physiology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.
ORCID ID: 0000-0003-1273-5314
Gunina L. M., PhD, DSc, Professor of the Department of Health Rehabilitation Technologies and Physical Education-Sports Rehabilitation, senior researcher; Head of the Educational Laboratory of Physical Rehabilitation and Ergotherapy, State Tax University, Irpin, Ukraine.
ORCID ID: 0000-0002-6207-1117
Orlov O. I., PhD, Associate Professor of the Department of Health Rehabilitation Technologies and Physical Education – Sports Rehabilitation, State Tax University, Irpin, Ukraine.
ORCID ID: 0009-0003-3965-2620
Samura I. B., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pharmacology and Medical Formulation with Course of Normal Physiology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.
ORCID ID: 0000-0001-5352-3209
Doroshenko E. Yu., PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Physical Rehabilitation, Sports Medicine, Physical Education and Health, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.
ORCID ID: 0000-0001-7624-531X
Danylchenko S. I., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Medicine and Physical Therapy, Kherson State University, Ukraine.
ORCID ID: 0000-0001-5312-0231
Skoryna D. Yu., PhD, Associate Professor of the Department of Pharmaceutical, Organic and Bioorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.
ORCID ID: 0000-0002-8851-8757

Відомості про авторів:

Бєленічев І. Ф., д-р біол. наук, професор, зав. каф. фармакології та медичної рецептури з курсом нормальної фізіології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.
Гуніна Л. М., д-р біол. наук, професор каф. технологій оздоровлення та фізкультурно-спортивної реабілітації, старший науковий співробітник; завідувач навчальної лабораторії фізичної реабілітації та ерготерапії, Державний податковий університет, м. Ірпінь, Україна.
Орлов О. І., канд. пед. наук, доцент каф. технологій оздоровлення та фізкультурно-спортивної реабілітації, Державний податковий університет, м. Ірпінь, Україна; заслужений тренер України.
Самура І. Б., канд. мед. наук, доцент каф. фармакології та медичної рецептури з курсом нормальної фізіології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.
Дорошенко Е. Ю., д-р наук з фіз. виховання та спорту, професор, зав. каф. фізичної реабілітації, спортивної медицини, фізичного виховання та здоров'я, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.
Данильченко С. І., канд. мед. наук, доцент каф. фізичної терапії та ерготерапії, Херсонський державний університет, Україна.
Скорина Д. Ю., канд. фарм. наук, доцент каф. фармацевтичної, органічної та біоорганічної хімії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

References

1. Sonkodi B, Berkes I, Koltai E. Have we looked in the wrong direction for more than 100 years? Delayed onset muscle soreness is, in fact, neural microdamage rather than muscle damage. Antioxidants (Basel). 2020;9(3):212. doi: 10.3390/antiox9030212
2. Sonkodi B. Should we void lactate in the pathophysiology of delayed onset muscle soreness? Not so fast! Let's see a neurocentric view! Metabolites. 2022;9(12):857. doi: 10.3390/metabo12090857
3. Drozdowski LA, Thomson AB. Intestinal sugar transport. World J Gastroenterol. 2006;11(12):1657-70. doi: 10.3748/wjg.v12.i11.1657
4. Khattri RB, Puglise J, Ryan TE, Walter GA, Merritt ME, Barton ER. Isolated murine skeletal muscles utilize pyruvate over glucose for oxidation. Metabolomics. 2022;18(12):105. doi: 10.1007/s11306-022-01948-x
5. Levy B, Perez P, Gibot S, Gerard A. Increased muscle-to-serum lactate gradient predicts progression towards septic shock in septic patients. Intensive Care Med. 2010;36(10):1703-9. doi: 10.1007/s00134-010-1938-x
6. Cieminski K, Flis DJ, Dzik KP, Kaczor JJ, Wieckowski MR, Antosiewicz J, et al. Swim training affects on muscle lactate metabolism, nicotinamide adenine dinucleotides concentration, and the activity of NADH shuttle enzymes in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. Int J Mol Sci. 2022;23(19):11504. doi: 10.3390/ijms231911504
7. Rogatzki MJ, Ferguson BS, Goodwin ML, Gladden LB. Lactate is always the end product of glycolysis. Front Neurosci. 2015;9:22. doi: 10.3389/fnins.2015.00022
8. Ferguson BS, Rogatzki MJ, Goodwin ML, Kane DA, Rightmire Z, Gladden LB. Lactate metabolism: historical context, prior misinterpretations, and current understanding. Eur J Appl Physiol. 2018;118(4):691-728. doi: 10.1007/s00421-017-3795-6
9. Brooks GA. The science and translation of lactate shuttle theory. Cell Metab. 2018;27(4):757-85. doi: 10.1016/j.cmet.2018.03.008
10. Brooks GA, Curl CC, Leija RG, Osmond AD, Duong JJ, Arevalo JA. Tracing the lactate shuttle to the mitochondrial reticulum. Exp Mol Med. 2022;54(9):1332-47. doi: 10.1038/s12276-022-00802-3
11. Chow LS, Gerszten RE, Taylor JM, Pedersen BK, van Praag H, Trappe S, et al. Reply to 'Lactate as a major myokine and exerkine'. Nat Rev Endocrinol. 2022;18(11):713. doi: 10.1038/s41574-022-00726-y
12. Rabinowitz JD, Enerbäck S. Lactate: the ugly duckling of energy metabolism. Nat Metab. 2020;2(7):566-71. doi: 10.1038/s42255-020-0243-4
13. Wender CL, Manninen M, O'Connor PJ. The Effect of Chronic Exercise on Energy and Fatigue States: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. Front Psychol. 2022;13:907637. doi: 10.3389/fpsyg.2022.907637
14. Ranchordas MK, Rogerson D, Soltani H, Costello JT. Antioxidants for preventing and reducing muscle soreness after exercise: a Cochrane systematic review. Br J Sports Med. 2020;54(2):74-8. doi: 10.1136/bjsports-2018-099599
15. Engels RJ. The effect of delayed onset muscle soreness on jumping mechanics and performance [thesis]. South Dakota State University; 2017. Available from: https://openprairie.sdstate.edu/etd/1717
16. Vasconcelos SD, Salla RF. Resistance exercise, muscle damage and inflammatory response "what doesn't kill you makes you stronger". Sports Med. 2018;2(2):65-7. doi: 10.15406/mojsm.2018.02.00048
17. Cheung K, Hume PA, Maxwell L. Delayed onset muscle soreness: Treatment strategies and performance factors. Sports Med. 2003;33(2):145-64. doi: 10.2165/00007256-200333020-00005
18. Mizumura K, Taguchi T. Delayed onset muscle soreness: Involvement of neurotrophic factors. J Physiol Sci. 2016;66(1):43-52. doi: 10.1007/s12576-015-0397-0
19. Fonseca LB, Brito CJ, Silva RJ, Silva-Grigoletto ME, da Silva WM Junior, Franchini E. Use of cold-water immersion to reduce muscle damage and delayed-onset muscle soreness and preserve muscle power in jiu-jitsu athletes. J Athl Train. 2016;51(7):540-9. doi: 10.4085/1062-6050-51.9.01
20. Lima Rocha JÉ, Mendes Furtado M, Mello Neto RS, da Silva Mendes AV, Brito AK, Sena de Almeida JO, et al. Effects of Fish Oil Supplementation on

Oxidative Stress Biomarkers and Liver Damage in Hypercholesterolemic Rats. Nutrients. 2022;14(3):426. doi: 10.3390/nu14030426.
21. Yin Y, Wang J, Duan K, Cai H, Sun J. The effect of vibration training on delayed muscle soreness: A meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2022;101(42):e31259. doi: 10.1097/MD.0000000000031259
22. Khataei T, Benson CJ. ASIC3 plays a protective role in DOMS through muscle acid sensation during exercise. Front Pain Res (Lausanne). 2023;4:1215197. doi: 10.3389/fpain.2023.121519
23. López-Ramírez O, González-Garrido A. The role of acid sensing ion channels in the cardiovascular function. Front Physiol. 2023;14:1194948. doi: 10.3389/fphys.2023.1194948
24. Corder KE, Newsham KR, McDaniel JL, Ezekiel UR, Weiss EP. Effects of Short-Term Docosahexaenoic Acid Supplementation on Markers of Inflammation after Eccentric Strength Exercise in Women. J Sports Sci Med. 2016;15(1):176-83.
25. Menzies P, Menzies C, McIntyre L, Paterson P, Wilson J, Kemi OJ. Blood lactate clearance during active recovery after an intense running bout depends on the intensity of the active recovery. J Sports Sci. 2010;28(9):975-82. doi : 10.1080/02640414.2010.481721
26. Gussoni M, Moretti S, Vezzoli A, Genitoni V, Giardini G, Balestra C, et al. Effects of electrical stimulation on delayed onset muscle soreness (DOMS): Evidences from laboratory and in-field studies. J Funct Morphol Kinesiol. 2023;8(4):146. doi: 10.3390/jfmk8040146
27. Huertas JR, Al Fazazi S, Hidalgo-Gutierrez A, López LC, Casuso RA. Antioxidant effect of exercise: Exploring the role of the mitochondrial complex I superassembly. Redox Biol. 2017;13:477-81. doi: 10.1016/j.redox.2017.07.009
28. Meng Q, Su CH. The Impact of physical exercise on oxidative and nitrosative stress: balancing the benefits and risks. Antioxidants (Basel). 2024;13(5):573. doi: 10.3390/antiox1305057
29. Belenichev I, Popazova O, Bukhtiyarova N, Savchenko D, Oksenych V, Kamyshnyi O. Modulating nitric oxide: implications for cytotoxicity and cytoprotection. Antioxidants (Basel). 2024;13(5):504. doi: 10.3390/antiox13050504
30. Lim AY, Chen YC, Hsu CC, Fu TC, Wang JS. The effects of exercise training on mitochondrial function in cardiovascular diseases: a systematic review and meta-analysis. Int J Mol Sci. 2022;23(20):12559. doi: 10.3390/ijms232012559
31. Salanova M, Schiffl G, Gutsmann M, Felsenberg D, Furlan S, Volpe P, et al. Nitrosative stress in human skeletal muscle attenuated by exercise countermeasure after chronic disuse. Redox Biol. 2013;1(1):514-26. doi: 10.1016/j.redox.2013.10.006
32. Deminice R, de Castro GS, Brosnan ME, Brosnan JT. Creatine supplementation as a possible new therapeutic approach for fatty liver disease: early findings. Amino Acids. 2016;48(8):1983-91. doi: 10.1007/s00726-016-2183-6
33. Clemente-Suárez VJ, Bustamante-Sanchez Á, Mielgo-Ayuso J, Martínez-Guardado I, Martín-Rodríguez A, Tornero-Aguilera JF. Antioxidants and sports performance. Nutrients. 2023;15(10):2371. doi: 10.3390/nu15102371
34. Gravina L, Ruiz F, Diaz E. Lekue JA, Badiola A, Irazusta J, et al. Influence of nutrient intake on antioxidant capacity, muscle damage and white blood cell count in female soccer players. J Int Soc Sports Nutr. 2012;9(1):32. doi: 10.1186/1550-2783-9-32
35. Ranchordas MK, Rogerson D, Soltani H, Costello JT. Antioxidants for preventing and reducing muscle soreness after exercise. Cochrane Database Syst Rev. 2017;12(12):CD009789. doi: 10.1002/14651858.CD009789.pub2
36. Clemente-Suárez VJ, Martín-Rodríguez A, Redondo-Flórez L, Ruisoto P, Navarro-Jiménez E, Ramos-Campo DJ, et al. Metabolic health, mitochondrial fitness, physical activity, and cancer. Cancers (Basel). 2023;15(3):814. doi: 10.3390/cancers15030814
37. Rhodes K, Braakhuis A. Performance and side effects of supplementation with N-acetylcysteine: A systematic review and meta-analysis. Sports Med. 2017;47(8):1619-36. doi: 10.1007/s40279-017-0677-3
38. Bielenichev IF, Gorchakova NA, Doroshenko EY, Samura IB, Ryzhenko VP, Bukhtiiarova NV. Use of metabolites, metabolithotropic agents and nutritional supplements in sports and sports medicine: a modern view on the problem. Modern Medical Technology. 2023;(4):76-88. 10.34287/MMT.4(59).2023.10
39. Bielenichev IF, Vizir VA, Mamchur VY, Kuriata OV. [Place of tiotriazoline in the gallery of modern metabolitotropic medicines]. Zaporozhye medical journal. 2019;21(1):118-28. doi: 10.14739/2310-1210.2019.1.155856
40. Kanda K, Sugama K, Hayashida H, Sakuma J, Kawakami Y, Miura S, et al. Eccentric exercise-induced delayed-onset muscle soreness and changes in markers of muscle damage and inflammation. Exerc Immunol Rev. 2013;19:72-85.
41. Pawłowska M, Mila-Kierzenkowska C. Effect of alpha-1 antitrypsin and irisin on post-exercise inflammatory response: a narrative review. Iran J Med Sci. 2024;49(4):205-18. doi: 10.30476/IJMS.2023.97480.2925
42. Meamarbashi A. Herbs and natural supplements in the prevention and treatment of delayed-onset muscle soreness. Avicenna J Phytomed. 2017;7(1):16-26.
43. Hsu CC, Tsai CC, Ko PY, Kwan TH, Liu MY, Wu PT, et al. Triptolide attenuates muscular inflammation and oxidative stress in a delayed-onset muscle soreness animal model. Int J Environ Res Public Health. 2022;19(24):16685. doi: 10.3390/ijerph192416685
44. Oku Y, Murakami K, Irie K, Hoseki J, Sakai Y. Synthesized Aβ42 caused intracellular oxidative damage, leading to cell death, via lysosome rupture. Cell Struct Funct. 2017;42(1):71-9. doi: 10.1247/csf.17006
45. Murase S., Terazawa E., Queme F. Ota H, Matsuda T, Hirate K, et al. Bradykinin and nerve growth factor play pivotal roles in muscular mechanical hyperalgesia after exercise (delayed-onset muscle soreness). J Neurosci. 2010;30(10):3752-61. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3803-09.2010
46. Mizumura K, Taguchi T. Neurochemical mechanism of muscular pain: Insight from the study on delayed onset muscle soreness. J Physiol Sci. 2024;74(1):4. doi: 10.1186/s12576-023-00896-y
47. Gunina L. Implementation of the ergogenic action of antioxidative agents. Sporto Mokslas. 2015;81(3):2-10. doi: 10.15823/sm.2015.12
48. Köhne JL, Ormsbee MJ, McKune AJ. Supplementation strategies to reduce muscle damage and improve recovery following exercise in females: a systematic review. Sports. 2016;4(4):51. doi: 10.3390/sports4040051
49. Makaje N, Ruangthai R, Sae-Tan S. Effects of Omega-3 Supplementation on the Delayed Onset Muscle Soreness after Cycling High Intensity Interval Training in Overweight or Obese Males. J Sports Sci Med. 2024;23(2):317-25. doi: 10.52082/jssm.2024.317
50. Mackay J, Bowles E, Macgregor LJ, Prokopidis K, Campbell C, Barber E, et al. Fish oil supplementation fails to modulate indices of muscle damage and muscle repair during acute recovery from eccentric exercise in trained young males. Eur J Sport Sci. 2023;23(8):1666-76. doi: 10.1080/17461391.2023.2199282
51. Belenichev IF, Aliyeva OG, Popazova OO, Bukhtiyarova NV. Involvement of heat shock proteins HSP_{70} in the mechanisms of endogenous neuroprotection: the prospect of using HSP_{70} modulators. Front Cell Neurosci. 2023;17:1131683. doi: 10.3389/fncel.2023.1131683
52. Dos Santos RS, Veras FP, Ferreira DW, Sant'Anna MB, Lollo PCB, Cunha TM, et al. Involvement of the HSP_{70}/TLR4/IL-6 and TNF-α pathways in delayed-onset muscle soreness. J Neurochem. 2020;155(1):29-44. doi: 10.1111/jnc.15006
53. Costa-Beber LC, Heck TG, Fiorin PBG, Ludwig MS. HSP70 as a biomarker of the thin threshold between benefit and injury due to physical exercise when exposed to air pollution. Cell Stress Chaperones. 2021 Nov;26(6):889-915. doi: 10.1007/s12192-021-01241-1
54. Manojlović V, Erčulj F. Using blood lactate concentration to predict muscle damage and jump performance response to maximal stretch-shortening cycle exercise. J Sports Med Phys Fitness. 2019;59(4):581-6. doi: 10.23736/S0022-4707.18.08346-9
55. Akinci B, Zenginler Yazgan Y, Altinoluk T. The effectiveness of three different recovery methods on blood lactate, acute muscle performance, and delayed onset muscle soreness: a randomized comparative study. J Sports Med Phys Fitness. 2020;60(3):345-54. doi: 10.23736/S0022-4707.19.10142-9
56. Bischof K, Stafilidis S, Bundschuh L, Oesser S, Baca A, König D. Reduction in systemic muscle stress markers after exercise-induced muscle damage following concurrent training and supplementation with specific collagen peptides – a randomized controlled trial. Front Nutr. 2024;11:1384112. doi: 10.3389/fnut.2024.1384112
57. Souglis A, Bourdas DI, Gioldasis A, Ispirlidis I, Philippou A, Zacharakis E, et al. Time course of performance indexes, oxidative stress, inflammation, and muscle damage markers after a female futsal match. Sports (Basel). 2023;11(7):127. doi: 10.3390/sports11070127
58. Guest NS, VanDusseldorp TA, Nelson MT, Grgic J, Schoenfeld BJ, Jenkins ND, et al. International society of sports nutrition position stand: caffeine and exercise performance. J Int Soc Sports Nutr. 2021;18(1):1. doi: 10.1186/s12970-020-00383-4

59. Burke LM. Practical considerations for bicarbonate loading and sports performance. Nestle Nutr Inst Workshop Ser. 2013;75:15-26. doi: 10.1159/000345814
60. Che K, Yang Y, Zhang J, Feng L, Xie Y, Li Q, et al. Oral pyruvate prevents high-intensity interval exercise-induced metabolic acidosis in rats by promoting lactate dehydrogenase reaction. Front Nutr. 2023;10:1096986. doi: 10.3389/fnut.2023.1096986
61. Mora Carpio AL, Mora JI. Ventilator Management. [Updated 2023, Mar 27]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448186/
62. Kyun S, Kim J, Hwang D, Jang I, Park HY, Lim K. Lactate administration induces skeletal muscle synthesis by influencing Akt/mTOR and MuRF1 in non-trained mice but not in trained mice. Physiol Rep. 2024;12(4):e15952. doi: 10.14814/phy2.15952

DOI: 10.14739/mmt.2025.1.318152 Огляд літератури / Reviews of literature
УДК 616-083.98+616-089.5]:616-073.432.19-71

Важливість використання мобільних ультразвукових апаратів для покращення якості та безпеки надання невідкладної допомоги, знеболювання та інтенсивної терапії

А. А. Кріштафор*[A,B,C,D,E], Д. А. Кріштафор[B,C,D,E], О. В. Кравець[C,D,F], О. В. Пилипенко[B,C,D]

Дніпровський державний медичний 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: ультразвукове дослідження, анестезіологія, знеболювання, інтенсивна терапія, інвазивні маніпуляції, невідкладні стани.

Keywords: ultrasonography, anesthesiology, analgesia, intensive care, invasive manipulations, emergency conditions.

Надійшла до редакції / Received: 16.12.2024

Після доопрацювання / Revised: 22.01.2025

Схвалено до друку / Accepted: 27.01.2025

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

***E-mail:** a.krishtafor@dmu.edu.ua

© The Author(s) 2025
This is an open access article under the Creative Commons CC BY-NC 4.0 license

Мета роботи – визначення ролі ультразвукового методу візуалізації в поліпшенні безпеки та якості знеболювання, інтенсивної терапії та невідкладної медичної допомоги.

Розглянуто роль ультразвукової візуалізації у покращенні якості та безпеки діагностики, знеболювання та інтенсивної терапії, зокрема при невідкладних станах. Наголошено на важливості застосування мобільних ультразвукових апаратів, що забезпечують достатню точність обстежень і дають змогу виконувати процедури безпосередньо біля ліжка пацієнта або в позагоспітальних умовах. Вивчено протоколи ультразвукових досліджень (УЗД), що стандартизують діагностику й інвазивні маніпуляції. Так, протоколи POCUS, FAST, eFAST, LUCI та інші довели свою ефективність під час діагностики шокових станів, пневмотораксу, травм внутрішніх органів і критичних ускладнень. Ультразвук також широко застосовують для підвищення безпеки інвазивних процедур: катетеризації центральних вен, регіонарних блокад та епідуральної анестезії. У дітей УЗД допомагає зменшити кількість ускладнень під час маніпуляцій завдяки високій точності візуалізації. УЗД – важливий інструмент для моніторингу стану пацієнтів із дихальною та серцевою недостатністю, що дає змогу оперативно виявляти патологічні зміни у легенях і серці. Застосування УЗД суттєво зменшує радіаційне навантаження порівняно з рентгенографією та комп'ютерною томографією.

Незважаючи на значний прогрес, методика має певні обмеження, пов'язані з анатомічними особливостями пацієнтів, складністю пошуку акустичних вікон і необхідністю спеціалізованої підготовки лікарів. Перспективи розвитку полягають у подальшій стандартизації протоколів, удосконаленні технічних можливостей апаратів УЗД та розробці міжнародних програм навчання.

Висновки. Ультразвукова візуалізація покращує якість діагностики, знеболювання та інтенсивної терапії, значно підвищує точність і безпеку інвазивних процедур. Використання ультразвукових методів візуалізації може мати обмеження у випадках, коли складно знайти акустичне вікно. Поширення використання концепції POCUS та інтеграція УЗД в алгоритми підтримки життя пов'язані з розробленням доступних компактних, високочутливих апаратів УЗД, придатних для догоспітальної діагностики.

Сучасні медичні технології. 2025. Т. 17, № 1(64). С. 60-66

The importance of using mobile ultrasound devices in improving the quality and safety of emergency care, anesthesia and intensive care

A. A. Krishtafor, D. A. Krishtafor, O. V. Kravets, O. V. Pylypenko

The aim of this review is to determine the role of ultrasound visualization in improving the safety and quality of anesthesia, intensive care and emergency medical care.

The article explores the role of ultrasound imaging in improving the quality and safety of diagnostics, analgesia, and intensive care, particularly in emergency conditions. The authors emphasize the importance of using portable ultrasound devices that enhance diagnostic accuracy and enable bedside or prehospital procedures. The study highlights the significance of ultrasound protocols, such as POCUS, FAST, eFAST, LUCI, and others which standardize diagnostics and invasive interventions. These protocols have proven to be effective in diagnosing shock states, pneumothorax, internal organ injuries, and critical complications. Ultrasound is also widely used to improve the safety of invasive procedures like central venous catheterization, regional nerve blocks, and epidural anesthesia. In children, ultrasound helps to reduce the number of complications during procedures due to its high accuracy of visualization. The authors point out that ultrasound is an important tool for monitoring the condition of patients with respiratory and heart failure, allowing for the prompt detection of pathological changes in the lungs and heart. In addition, the use of ultrasound examination significantly reduces the radiation exposure compared to X-rays and computerized tomography scans.

Despite significant progress, there are limitations related to the anatomical features of patients, the difficulty of finding acoustic windows, and the need for specialized training of doctors. Future developments include further standardization of protocols, improvement of ultrasound device capabilities, and the creation of international training programs.

Conclusions. Ultrasound visualization improves the quality of diagnosis, anesthesia and intensive care, significantly increases the accuracy and safety of invasive procedures. Using ultrasonic visualization methods can be problematic in cases where it is difficult to find an acoustic window. Further expansion of the use of the POCUS concept and integration of ultrasound into life support algorithms are related to the development of available compact, highly sensitive ultrasound devices suitable for prehospital diagnostics.

Modern medical technology. 2025;17(1):60-66

У 1950–60-х роках здійснено перші досліди з обстеження організму людини за допомогою ультразвуку. На початку 1970-х років в експерименті доведено можливість виявлення вільної рідини в черевній порожнині, а в 1976 році за допомогою ультразвуку діагностовано велике пошкодження селезінки [1].

Історія клінічного використання ультразвукового методу візуалізації в анестезіології, інтенсивній терапії та медицині невідкладних станів бере початок у 1980-х роках, коли ультразвукові апарати стали більш портативними, дали змогу отримувати картинку в реальному часі та коли з'явилися багаточастотні датчики і кольоровий доплер. З кінця 1980-х і до середини 1990-х років з використанням ультразвуку здійснювали обстеження пацієнтів з травмами для виявлення гемоперитонеуму та гемоперикарда.

Результатом цього досвіду стало створення протоколу FAST (Focused Assessment with Sonography for Trauma) – цілеспрямованого дослідження пацієнтів із травмою за допомогою ультразвуку. Впровадження цього протоколу обстеження при травмах у багатьох центрах надання допомоги в США, Європі та Японії вже на початку 2000-х років дало змогу відмовитися від рутинної практики діагностичних перитонеальних лаважів і сліпих перикардіоцентезів [1].

Візуалізація за допомогою ультразвуку окремих структур: нервових стовбурів, артерій і вен – дала поштовх до вивчення можливості використання цього методу при виконанні інвазивних процедур, зокрема катетеризації центральних вен і блокади нервових стовбурів для знеболювання під час оперативних втручань.

Протягом наступних 20 років завдяки прогресу електроніки з'явилися технічні можливості розвитку методу ультразвукової візуалізації при знеболюванні, інтенсивній терапії та під час надання допомоги при невідкладних станах. Нині ультразвукові дослідження (УЗД) мають певний набір умов, що забезпечують їхню клінічну корисність, практичність і продуктивність в екстрених випадках. Зокрема, йдеться про такі умови:

1) ультразвукову візуалізацію слід використовувати тільки в разі таких невідкладних станів, коли вона може покращити якість діагностики та виконання інвазивних маніпуляцій;

2) екстрене ультразвукове дослідження обмежене в часі, тому має бути зосередженим на конкретній меті;

3) екстрена ультразвукова візуалізація має бути орієнтована на одну – дві структури в ділянці тіла, які легко розпізнати;

4) методика екстреної ультразвукової візуалізації має бути такою, якій легко навчитися;

5) екстрена ультразвукова візуалізація має бути такою, яку можна швидко виконати;

6) результати екстреної ультразвукової візуалізації мають безпосередньо впливати на ухвалення клінічних рішень і виконання маніпуляцій;

7) екстрена ультразвукова візуалізація має бути такою, щоб її можна було виконати безпосередньо біля ліжка хворого або в позагоспітальних умовах [1].

Дотримання цих умов характеризує всі сучасні методики і протоколи виконання ультразвукових досліджень в анестезіології, інтенсивній терапії та медицині невідкладних станів.

Мета роботи

Визначення ролі ультразвукового методу візуалізації в поліпшенні безпеки та якості знеболювання, інтенсивної терапії та невідкладної медичної допомоги.

Матеріали і методи дослідження

Здійснено пошук наукових статей в електронних базах медичних публікацій, а саме в PubMed, Elsevier, Scopus, MedLine, Google Scholar, eLibrary тощо. Для аналізу обрали статті, у яких наведено результати рандомізованих досліджень ефективності ультразвукових методів візуалізації порівняно з іншими варіантами діагностичних та інвазивних процедур.

Результати

Розрізняють діагностичні й супровідні методи ультразвукової візуалізації. Діагностичні методи використовують для визначення патологічних анатомічних змін, зокрема для виявлення патологічного вмісту в плевральній і черевній порожнинах, у порожнині перикарда, у нирках або сечовому міхурі; оцінювання стану внутрішньосерцевої та системної судинної гемодинаміки; для оцінювання стану і перистальтики кишківника; визначення прохідності вен нижніх кінцівок і наявності тромбів у них. Супровідні методи ультразвукової візуалізації дають змогу в реальному часі отримувати чітке уявлення щодо анатомічних співвідношень між структурами тканин у зоні, де виконують ту чи іншу інвазивну маніпуляцію. Це може бути катетеризація центральної або периферичної вени / артерії, блокада нервових стовбурів і сплетінь, спинномозкова чи епідуральна анестезія.

Порівняно з багатьма приліжковими інструментами для обстеження, УЗД має переваги, що стосуються догляду за

Таблиця 1. Протоколи ультразвукового дослідження, які використовують в анестезіології та інтенсивній терапії

Протокол	Назва протоколу
FAST	Focused Assessment with Sonography for Trauma – прицільне ультразвукове дослідження хворих із травмою
eFAST	Extended FAST – розширений протокол прицільного ультразвукового дослідження постраждалих із травмою
BLUE	Bedside Lung Ultrasound in Emergency – приліжкове ультразвукове дослідження легень при невідкладних станах
LUCI	Lung Ultrasound in the Critically Ill – УЗД легень у критично хворого пацієнта
LUCI-FLR	LUCI favouring limitation of radiation – УЗД легень у критично хворого пацієнта з травмою для зменшення радіаційного навантаження
FALLS	Fluid Administration Limited by Lung Sonography – ультразвукове дослідження легень для контролю інфузійної терапії
FATE	Focused Assessed Transthorasic Echocardiography – прицільна трансторакальна ехокардіографія
FoCUS	Focused Cardiac UltraSound examination – прицільне ехокардіографічне обстеження
SESAME	Sequential Emergency Scanning Assessing MEchanism or origin of shock of indistinct Cause – послідовне ультразвукове сканування при невідкладних станах для оцінювання механізму або етіології шоку невизначеної причини
GUCCI	Global Ultrasound Check for the Critically Ill – повне ультразвукове дослідження критично хворого пацієнта, що поєднує кілька наведених протоколів і спрямоване на виявлення ознак гострої дихальної недостатності, шоку та зупинки кровообігу
PAUSE	Prehospital Assessment with UltraSound for Emergency – ультразвукове обстеження при невідкладних станах на догоспітальному етапі
RUSH	Rapid Ultrasound in SHock – швидке ультразвукове обстеження при шоку

За даними [3,4,5,6,7,8].

тяжкохворими пацієнтами у відділенні інтенсивної терапії, особливо в найскладніших випадках, за виняткових обставин [2].

За роки, що минули з початку впровадження УЗД у практику знеболювання та інтенсивної терапії, розроблено низку протоколів, що дають змогу стандартизувати методики дослідження і застосовувати у кожному конкретному випадку ту, що дасть найшвидший і найточніший результат *(табл. 1)*. Ці протоколи об'єднує одна ідея, яка реалізує концепцію використання УЗД у медицині критичних станів, – POCUS (Point-Of-Care UltraSound), тобто ультразвукове дослідження на місці, безпосередньо біля ліжка хворого або на місці виклику, у разі застосування лікарем невідкладної медичної допомоги.

Останнім часом збільшується частота застосування концепції POCUS для ведення критично хворих пацієнтів, що здійснюють реаніматологи або лікарі невідкладної допомоги. Результати оцінювання потреб лікарів медицини критичних станів дали підстави виокремити базові ультразвукові дослідження серця, легенів і черевної порожнини [9], що є найпоширенішими методами POCUS у відділенні інтенсивної терапії.

Базова ехокардіографія у хворих у критичному стані зазвичай передбачає чотири ехокардіографічних проєкції: парастернальну по довгій осі, парастернальну по короткій осі, апікальну чотирикамерну та субкостальну. Вони дають змогу біля ліжка хворого оцінити терміново необхідні показники скоротливості міокарда, наповнення лівого шлуночка, дилатації правого шлуночка або визначити інші очевидні аномалії (наприклад, великий перикардіальний випіт).

Перевагою УЗД легень порівняно з рентгенографією грудної клітки та комп'ютерною томографією є те, що клінічно стан пацієнта можна зручно контролювати протягом тривалого часу без збільшення радіаційного навантаження. Показано, що УЗД легень зменшує частоту використання рентгенограм грудної клітки та комп'ютерної томографії у критично хворих пацієнтів на 26 % і 47 % відповідно [10]. Поєднання УЗД легень із базовою ехокардіографією суттєво підвищує рівень діагностичної точності УЗД при кардіогенному набряку легень (94 % порівняно з 65 % у разі використання тільки УЗД легень, p = 0,03) і пневмонії (83 % порівняно з 66 % у разі застосування тільки УЗД легень, p = 0,016) [11].

Нещодавно концепцію POCUS почали застосовувати в алгоритмі розширеної підтримки життя дорослих у разі зупинки кровообігу (Advanced Cardiac Life Support, ACLS). Якщо це не заважає виконанню основного алгоритму ACLS, його доцільно застосовувати для виявлення потенційно оборотних причин зупинки серця або відновлення спонтанного кровообігу [12].

УЗД має чимало переваг під час візуалізації дихальних шляхів, оскільки це дослідження безпечне, швидке, повторюване, портативне, широко доступне та дає динамічні зображення в режимі реального часу. Так, наприклад, УЗД можна використовувати для прямого визначення положення ендотрахеальної трубки – у трахеї чи стравоході [13].

Опанування базових навичок використання УЗД не є занадто складним. Так, за даними E. J. Chin et al., навіть парамедики на догоспітальному етапі за допомогою ультразвукового дослідження за протоколом PAUSE можуть швидко діагностувати у пацієнта пневмоторакс, перикардіальний випіт або зупинку серця – стани, що потребують негайного втручання [3]. Дослідження здійснили за участю 20 парамедиків, які не мали досвіду використання УЗД. Вже після двогодинного курсу навчання, який складався з

Таблиця 2. Специфічність і чутливість УЗД при різних видах шоку

Вид шоку	Чутливість	Специфічність
Гіповолемічний	0,90 (95 % ДІ 0,84–0,94)	0,92 (95 % ДІ 0,88–0,95)
Кардіогенний	0,78 (95 % ДІ 0,56–0,91)	0,96 (95 % ДІ 0,92–0,98)
Дистрибутивний	0,79 (95 % ДІ 0,71–0,85)	0,96 (95 % ДІ 0,91–0,98)
Обструктивний	0,82 (95 % ДІ 0,68–0,91)	0,98 (95 % ДІ 0,92–0,99)

За результатами метааналізу T. Yoshida et al. [15].

лекції і практичного опанування навичок, курсанти давали в середньому 91 % (86–96 %) правильних відповідей при розпізнаванні тестових зображень. Xaver H. H. et al. вважають, що УЗД може бути корисним під час медичного сортування у разі надання допомоги великій кількості постраждалих [14].

Ультразвукові методи дослідження довели свою ефективність під час діагностики шокових станів різного походження *(табл. 2)*.

УЗД виявилося чутливішим щодо випоту в плевральній порожнині, ніж комп'ютерна томографія (КТ). Так, за допомогою ультразвукового сканування можна виявити випіт об'ємом від 5 мл, а за допомогою КТ – від 150 мл [16,17].

Крім того, УЗД має переваги під час діагностики вентилятор-асоційованої пневмонії (ВАП) порівняно з рентгенографією грудної клітки, й зокрема в аспекті ранньої діагностики. Виявилося, що у пацієнтів, які перебувають на штучній вентиляції легень з повною втратою повітряності, насамперед у задніх полях, наявність консолідації є дуже специфічною для вентилятор-асоційованої пневмонії. Підтверджено, що динамічна лінійна / деревовидна повітряна бронхограма всередині консолідації є дуже специфічною для ВАП [18,19,20].

У клінічному дослідженні S. Gaber et al. показано, що УЗД легень має високу чутливість (91,67 %) і специфічність (100 %) під час діагностики ВАП, є достовірно кращим методом, ніж рентгенографія грудної клітки ($p < 0,01$) [21]. Крім ранньої діагностики ВАП, за допомогою УЗД можна визначити причину гіпоксемії в пацієнта, чи є в нього потреба у застосуванні прон-позиції або режиму з позитивним тиском наприкінці видиху, чи можливий розвиток дихальної недостатності у хворого після екстубації трахеї [22].

У нейрохірургії та нейрореаніматології ще у 1980-х роках широко використовували метод лінійного ультразвукового сканування для визначення зміщення серединних структур мозку при об'ємних процесах, зокрема внутрішньочерепних крововиливах і пухлинах. Доволі давно лікарі використовують транскраніальний доплер для оцінювання церебрального кровотоку. Останніми роками показано, що УЗД головного мозку є доцільним інструментом для швидкого оцінювання церебральної гемодинаміки та структурної патології біля ліжка хворого. Транскраніальний доплер і дуплексний транскраніальний доплер із кольоровим кодуванням як елементи POCUS використовують нині для обстеження головного мозку. Вони дають змогу оцінити церебральну гемодинаміку (наприклад, церебральну ішемію, зокрема повну зупинку мозкового кровообігу), непрямим методом визначати внутрішньочерепний тиск за діаметром зорового нерва, а також наявність внутрішньочерепних крововиливів.

Проте розрізняють певні обмеження щодо застосування ультразвукових методів під час обстеження голови, що пов'язано з труднощами пошуку акустичного вікна. Так, треба пам'ятати, що вимірювання швидкості церебрального кровотоку є певною мірою надійним тільки в середній мозковій артерії [23]. Саме тому найпоширенішим методом УЗД-обстеження на голові є вимірювання внутрішньочерепного тиску за діаметром зорового нерва, оскільки для цього не треба сканувати структури порожнини черепа [24]. Цю методику можна застосовувати під час обстеження за допомогою портативних апаратів, її можна швидко опанувати й використовувати за будь-яких умов і в пацієнтів будь-якого віку [23,24,25,26].

Сучасна доступність пристроїв УЗД, які можна використовувати біля ліжка хворого, дає змогу динамічно суттєво впливати на діагностичний процес і лікування хворих [27,28]. Разом із тим є певні обмеження застосування УЗД в інтенсивній терапії. Так, наприклад, дослідження може бути обмежене наявністю пов'язок, дренажів або підшкірної емфіземи саме в тих точках, що використовують під час обстеження [29], або товстим жировим прошарком при високому ступені ожиріння [30].

Використання портативних ультразвукових апаратів і мобільних пристроїв корисне не тільки в діагностичному процесі, але й під час виконання різних інвазивних процедур, наприклад, регіонарних блокад. Під час таких маніпуляцій УЗД можуть виконувати протягом процедури, перед і після неї. Так, згідно з результатами систематичного огляду й метааналізу рандомізованих контрольованих досліджень, що здійснені L. Jiang et al., УЗД місця пункції епідурального простору збільшує частоту успішного виконання процедури з першого разу в пацієнток із прогнозованими труднощами пункції, наприклад, складністю пальпаторної ідентифікації місця пункції [31]. Передпроцедурне УЗД зменшило кількість пункцій, а також зменшило частоту судинних проколів і болю в спині. Звісно, УЗД подовжило час ідентифікації епідурального простору, але не час виконання процедури.

Yu D. et al. дослідили вплив підоболонкової блокади сідничного нерва під ультразвуковим контролем порівняно з позаоболонковою блокадою сідничного нерва на біль післяопераційної рани після втручань на гомілці та стопі [32]. У результаті метааналізу 6 статей, відібраних із 1213 публікацій відповідно до визначених метою дослідження критеріїв, автори зробили висновок, що при виконанні підоболонкової блокади сідничного нерва з ультразвуковою візуалізацією частота розвитку повної сенсорної блокади протягом 30 хв була значно більшою, ніж у разі виконання традиційної по-

заоболонкової блокади (OR = 5,39, ДІ: 2,82–10,28, p = 0,01). Втім, дослідники не виявили статистично достовірної різниці за тривалістю процедури та частотою ускладнень, що пов'язані з блокадою.

Ефективним виявилося виконання блокади плечового сплетіння з ультразвуковим контролем. Так, у дослідженні M. Zhu і W. Sun доведено, що методика виконання блокади підключичним доступом з ультразвуковим контролем має високий відсоток успіху, викликає швидкий початок анестезії і є безпечнішою, ніж традиційні методики [33]. Attia J. Z. et al., порівнявши надключичний і підключичний доступи під час виконання блокади плечового сплетіння з УЗ-контролем, визначили: при надключичному доступі голка краще візуалізується, тому тривалість виконання процедури значно скорочується порівняно з тривалістю при підключичному доступі і при виконанні блокади за класичною методикою без УЗ-контролю [34].

Використання ультразвукових методів візуалізації виявилося корисним і під час виконання маніпуляцій у дітей. Так, D. Jain et al. порівняли виконання каудальної епідуральної анестезії в дітей із використанням анатомічних орієнтирів та УЗД [35]. Встановлено, що успішність першої пункції вища при ультразвуковому контролі (коефіцієнт ризику = 1,31, 95 % ДІ [1,15–1,49], p = 0,0001). Ускладнення, як-от пункція судин і неправильне розташування голки, рідші в групі УЗД.

Метааналіз, що здійснений J. Chen et al., дав підстави зробити висновок, що при виконанні у дітей блокади клубово-пахового і клубово-підчеревного нервів з ультразвуковим супроводом вираженість больового синдрому після оперативного втручання була меншою, відносний ризик (OR) ускладнень становив 0,49, а частота ускладнень була нижчою [36].

Ультразвукові методи візуалізації допомагають покращити результати застосування не тільки регіонарних методів знеболювання, але й інших інвазивних маніпуляцій, як-от катетеризації підключичної вени або пункції пахвової вени для імплантації кардіостимулятора. У результаті метааналізу ефективності та безпечності катетеризації підключичної вени з ультразвуковою візуалізацією M. Zawadka et al. визначили, що постійний ультразвуковий контроль підвищував загальну частоту успіху катетеризації підключичної вени порівняно з традиційною технікою використання анатомічних орієнтирів і знижував частоту ускладнень [37]. Крім того, ультразвукове спостереження підвищило рівень успішності виконання катетеризації з першої спроби (відношення ризиків (RR) = 1,32, [95 % ДІ 1,14–1,54], p = 0,0003), зменшило загальну кількість спроб і тривалість виконання процедури. Під час пункції пахвової вени для імплантації кардіостимулятора використання ультразвукової візуалізації, за даними метааналізу S. D'Arrigo et al., дало змогу збільшити частоту успішного виконання процедури до 96,8 % [38]. При цьому частота таких ускладнень, як пневмоторакс, гематома або інфікування порівняно з групою, де процедуру виконали без УЗ-контролю, нижча: пневмоторакс – 0,19 % порівняно з 0,75 %, гематома – 0,8 % порівняно з 1,7 %, інфекція в ділянці пункції – 0,28 % порівняно з 1,05 %. Зауважимо, що автори задекларували низьку достовірність різниці.

Ультразвукова візуалізація при катетеризації підключичної вени у дітей дає змогу використовувати і надключичний, і підключичний доступи. У рандомізованому дослідженні H.-J. Byon et al. показали, що тривалість процедури більша в разі виконання надключичного доступу, а частота успішності процедури з першої спроби більша при підключичному доступі [39]. Втім, автори зазначили, що обидві техніки мають високу ефективність і безпечність.

Катетеризація променевої артерії є одним із поширених методів інвазивного моніторингу артеріального тиску і газів артеріальної крові при критичних станах. Використання ультразвукової візуалізації під час цієї процедури підвищує частоту успішності катетеризації з першої спроби у дітей, пацієнтів з ожирінням та у хворих із нестабільною гемодинамікою. Крім того, анатомічні варіації променевої артерії не є рідкістю, і катетеризація під контролем ультразвуку зменшує частоту ускладнень, пов'язаних із введенням катетера: гематом, проколів задньої стінки, розсічень інтими та пошкоджень променевого нерва [40].

Ще одним зручним використанням ультразвукової візуалізації в анестезіології та інтенсивній терапії є прогнозування складності інтубації трахеї (так звані «складні дихальні шляхи»). Традиційно фізикальне обстеження дихальних шляхів передбачає оцінювання за модифікованою шкалою Маллампаті та тест на прикус верхньої губи. УЗД дихальних шляхів можна використовувати як додатковий інструмент до клінічного оцінювання для прогнозування складних дихальних шляхів [41,42]. Так, оцінивши за допомогою УЗД розмір трахеї, можна визначитися з розміром двопросвітної ендотрахеальної трубки, яку використовують для роздільної інтубації легень [43]. Під час черезшкірної трахеостомії ультразвукова візуалізація допомагає визначитися з місцем, де виконання маніпуляції буде безпечнішим в аспекті травмування судин [44].

Висновки

1. Ультразвукова візуалізація покращує якість діагностики, знеболювання та інтенсивної терапії завдяки мобільності, доступності та можливості виконання безпосередньо біля ліжка пацієнта. Вона також значно підвищує точність і безпеку інвазивних процедур, як-от регіонарних блокад і катетеризації судин.

2. Використання ультразвукових методів візуалізації може бути обмеженим у випадках, коли складно знайти акустичне вікно (наприклад, у разі ожиріння, підшкірної емфіземи або наявності дренажів).

3. Розширення використання концепції POCUS для ведення критично хворих пацієнтів та інтеграція УЗД в алгоритми підтримки життя пов'язані з розробленням доступних навіть для країн зі слабкою економікою компактних, високочутливих апаратів УЗД, придатних для догоспітальної діагностики.

Відомості про авторів:
Кріштафор А. А., д-р мед. наук, професор, доцент каф. анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів факультету післядипломної освіти, Дніпровський державний медичний університет, Україна.
ORCID ID: 0000-0002-1717-4889

Кріштафор Д. А., канд. мед. наук, асистент каф. анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів факультету післядипломної освіти, Дніпровський державний медичний університет, Україна.
ORCID ID: 0000-0003-0942-4099
Кравець О. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів факультету післядипломної освіти, Дніпровський державний медичний університет, Україна.
ORCID ID: 0000-0003-1340-3290
Пилипенко О. В., асистент каф. анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів факультету післядипломної освіти, Дніпровський державний медичний університет, Україна.
ORCID ID: 0000-0001-9836-0968

Information about the authors:

Krishtafor A. A., MD, PhD, DSc, Professor, Associate Professor of the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine, Faculty of Postgraduate Education, Dnipro State Medical University, Ukraine.
Krishtafor D. A., MD, PhD, Assistant of the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine, Faculty of Postgraduate Education, Dnipro State Medical University, Ukraine.
Kravets O. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine, Faculty of Postgraduate Education, Dnipro State Medical University, Ukraine.
Pylypenko O. V., MD, Assistant of the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine, Faculty of Postgraduate Education, Dnipro State Medical University, Ukraine.

References

1. Kendall JL, Hoffenberg SR, Smith RS. History of emergency and critical care ultrasound: The evolution of a new imaging paradigm. Crit Care Med. 2007;35(Suppl):S126-S130. doi: 10.1097/01.ccm.0000260623.38982
2. Schmidt S, Dieks J-K, Quintel M, Moerer O. Clinical decision-making in practice with new critical care ultrasound methods for assessing respiratory function and haemodynamics in critically ill patients. Clin Pract. 2022;12(6):986-1000. doi: 10.3390/clinpract12060102
3. Lau YH, See KC. Point-of-care ultrasound for critically ill patients: A mini-review of key diagnostic features and protocols. World J Crit Care Med. 2022;11(2):70-84. doi: 10.5492/wjccm.v11.i2.70
4. Jensen MB, Sloth E, Larsen KM, Schmidt MB. Transthoracic echocardiography for cardiopulmonary monitoring in intensive care. Eur J Anaesthesiol. 2004;21(9):700-7. doi: 10.1017/s0265021504009068
5. Spencer KT, Kimura BJ, Korcarz CE, Pellikka PA, Rahko PS, Siegel RJ. Focused cardiac ultrasound: Recommendations from the American Society of Echocardiography. J Am Soc Echocardiogr. 2013;26(6):567-81. doi: 10.1016/j.echo.2013.04.001
6. Neskovic AN, Skinner H, Price S, Via G, De Hert S, Stankovic I, et al. Focused cardiac ultrasound core curriculum and core syllabus of the European Association of Cardiovascular Imaging. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2018;19(5):475-81. doi: 10.1093/ehjci/jey006
7. Chin EJ, Chan CH, Mortazavi R, Anderson CL, Kahn CA, Summers S, et al. A pilot study examining the viability of a prehospital assessment with ultrasound for emergencies (PAUSE) protocol. J Emerg Med. 2013;44(1):142-9. doi: 10.1016/j.jemermed.2012.03.033
8. Seif D, Perera P, Mailhot T, Riley D, Mandavia D. Bedside ultrasound in resuscitation and the rapid ultrasound in shock protocol. Crit Care Res Pract. 2012;2012:503254. doi: 10.1155/2012/503254
9. Lau YH, Loh CH, Fong WK, Siddiqui S, Tan CK, Tan JJ, et al. Point-of-care ultrasound training among intensivists in Singapore: A multicentre survey. Ann Acad Med Singap. 2020;49(9):630-42. doi: 10.47102/annals-acadmedsg.2020108
10. Peris A, Tutino L, Zagli G, Batacchi S, Cianchi G, Spina R, et al. The use of point-of-care bedside lung ultrasound significantly reduces the number of radiographs and computed tomography scans in critically ill patients. Anesth Analg. 2010;111(3):687-92. doi: 10.1213/ANE.0b013e3181e7cc42
11. Bataille B, Riu B, Ferre F, Moussot PE, Mari A, Brunel E, et al. Integrated use of bedside lung ultrasound and echocardiography in acute respiratory failure: A prospective observational study in ICU. Chest. 2014;146(6):1586-93. doi: 10.1378/chest.14-0443
12. Long B, Alerhand S, Maliel K, Koyfman A. Echocardiography in cardiac arrest: An emergency medicine review. Am J Emerg Med. 2018;36(3):488-93. doi: 10.1016/j.ajem.2018.01.044
13. Kristensen MS, Teoh WH, Graumann O, Laursen CB. Ultrasonography for clinical decision-making and intervention in airway management: From the mouth to the lungs and pleurae. Insights Imaging. 2014;5(2):253-79. doi: 10.1007/s13244-014-0309-5
14. Hoyer HX, Vogl S, Schiemann U, Haug A, Stolpe E, Michalski T. Prehospital ultrasound in emergency medicine: Incidence, feasibility, indications and diagnoses. Eur J Emerg Med. 2010;17(5):254-9. doi: 10.1097/MEJ.0b013e328336ae9e
15. Yoshida T, Yoshida T, Noma H, Nomura T, Suzuki A, Mihara T. Diagnostic accuracy of point-of-care ultrasound for shock: A systematic review and meta-analysis. Crit Care. 2023;27(1):200. doi: 10.1186/s13054-023-04495-6
16. Na MJ. Diagnostic tools of pleural effusion. Tuberc Respir Dis. 2014;76(5):199-210. doi: 10.4046/trd.2014.76.5.199
17. Scarlata S, Venditti I, Fulco G, Finamore P, Giua R, Antonelli Incalzi R, et al. Estimation of pleural effusion volume through chest ultrasound: Validation of two multiplanar models. Ultrasound Med Biol. 2020;46(8):1960-7. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2020.04.020
18. Mongodi S, Via G, Girard M, Rouquette I, Misset B, Braschi A, et al. Lung ultrasound for early diagnosis of ventilator-associated pneumonia. Chest. 2016;149(4):969-80. doi: 10.1016/j.chest.2015.12.012
19. Mongodi S, De Vita N, Salve G, Bonaiti S, Daverio F, Cavagnino M, et al. The role of lung ultrasound monitoring in early detection of ventilator-associated pneumonia in COVID-19 patients: A retrospective observational study. J Clin Med. 2022;11(11):3001. doi: 10.3390/jcm11113001
20. Pradhan S, Shrestha PS, Shrastha GS, Marhatta MN. Clinical impact of lung ultrasound monitoring for diagnosis of ventilator-associated pneumonia: A diagnostic randomized controlled trial. J Crit Care. 2020;58:65-71. doi: 10.1016/j.jcrc.2020.04.008
21. Millot G, Voisin B, Loiez C, Wallet F, Nseir S. Early detection of ventilator-associated pneumonia: Bedside tools. Egypt J Crit Care Med. 2020;7(22):74-9. doi: 10.1016/j.ejccm.2020.01.001
22. Rocca E, Zanza C, Longhitano Y, Piccolella F, Romenskaya T, Racca F, et al. Lung ultrasound in critical care and emergency medicine: Clinical review. Adv Respir Med. 2023;91(3):203-23. doi: 10.3390/arm91030017
23. Dinsmore M, Venkatraghavan L. Clinical applications of point-of-care ultrasound in brain injury: A narrative review. Anaesthesia. 2022;77 Suppl 1:69-77. doi: 10.1111/anae.15604
24. Newman WD, Hollman AS, Dutton GN, Carachi R. Measurement of optic nerve sheath diameter by ultrasound: A means of detecting acute raised intracranial pressure in hydrocephalus. Br J Ophthalmol. 2002;86(10):1109-13. doi: 10.1136/bjo.86.10.1109
25. Gauthey M, Tessaro MO, Breitbart S, Kulkarni AV, Davis AL. Reliability and feasibility of optic nerve point-of-care ultrasound in pediatric patients with ventricular shunts. Childs Nerv Syst. 2022;38(7):1289-95. doi: 10.1007/s00381-022-05532-x
26. Dubourg J, Javouhey E, Geeraerts T, Messerer M, Kassai B. Ultrasonography of optic nerve sheath diameter for detection of raised intracranial pressure: A systematic review and meta-analysis. Intensive Care Med. 2011;37(7):1059-68. doi: 10.1007/s00134-011-2224-2
27. Heldeweg ML, Vermue L, Kant M, Brouwer M, Girbes AR, Haaksma ME, et al. The impact of lung ultrasound on clinical-decision making across departments: A systematic review. Ultrasound J. 2014;14(1):5. doi: 10.1186/s13089-021-00253-3
28. Choi W, Cho YS, Ha YR, Oh JH, Lee H, Kang BS, et al. Role of point-of-care ultrasound in critical care and emergency medicine: Update and future perspective. Clin Exp Emerg Med. 2023;10(4):363-81. doi: 10.15441/ceem.23.101
29. Marbach JA, Almufleh A, Di Santo P, Jung R, Simard T, McInnes M, et al. Comparative accuracy of focused cardiac ultrasonography and clinical examination for left ventricular dysfunction and valvular heart disease: A systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med. 2019;171(4):264-72. doi: 10.7326/M19-0070
30. Siadecki SD, Frasure SE, Lewiss RE, Saul T. High body mass index is strongly correlated with decreased image quality in focused bedside echocardiography. J Emerg Med. 2016;50(2):295-301. doi: 10.1016/j.jemermed.2015.08.006
31. Jiang L, Zhang F, Wei N, Lv J, Chen W, Dai Z. Could preprocedural ultrasound increase the first-pass success rate of neuraxial anesthesia in

obstetrics? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Anesth. 2020;34(3):434-44. doi: 10.1007/s00540-020-02750-6
32. Yu D, Wang X, Jiang L, Wu Y, Han S, Li J. Evaluating the impact of ultrasound-guided subsheath versus extrasheath sciatic nerve block on postoperative wound pain in tibial and foot surgeries: A systematic review and meta-analysis. Int Wound J. 2024;21(4):e14640. doi: 10.1111/iwj.14640
33. Zhu M, Sun W. Application and research progress of ultrasound-guided brachial plexus block through costoclavicular space approach in upper limb surgery. Altern Ther Health Med. 2024;30(1):24-30. Available from: http://alternative-therapies.com/pdfarticles/9168.pdf
34. Attia JZ, Gaber RN, Mohamed SR. Ultrasound-guided retroclavicular approach versus costoclavicular approach of infraclavicular brachial plexus block for upper limb surgeries. Pain Physician. 2023;26(6):E651-E660. doi: http://dx.doi.org/10.36076/ppj.2023.26.E651
35. Jain D, Hussain SY, Ayub A. Comparative evaluation of landmark technique and ultrasound-guided caudal epidural injection in pediatric population: A systematic review and meta-analysis. Pediatr Anesth. 2022;32(1):35-42. doi: 10.1111/pan.14332
36. Chen J, Song D, Zheng G, Luo Y. Systematic review and meta-analysis of the effect of nerve block under ultrasound in ilioinguinal/iliohypogastric in children. Transl Pediatr. 2022;11(10):1604-14. doi: 10.21037/tp-22-308
37. Zawadka M, La Via L, Wong A, Olusanya O, Muscarà L, Continella C, et al. Real-time ultrasound guidance as compared with landmark technique for subclavian central venous cannulation: A systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. Crit Care Med. 2023;51(5):642-52. doi: 10.1097/CCM.0000000000005819
38. D'Arrigo S, Perna F, Annetta MG, Pittiruti M. Ultrasound-guided access to the axillary vein for implantation of cardiac implantable electronic devices: A systematic review and meta-analysis. J Vasc Access. 2023;24(4):854-63. doi: 10.1177/11297298211054621
39. Byon HJ, Lee GW, Lee JH, Park YH, Kim HS, Kim CS, et al. Comparison between ultrasound-guided supraclavicular and infraclavicular approaches for subclavian venous catheterization in children--a randomized trial. Br J Anaesth. 2013;111(5):788-92. doi: 10.1093/bja/aet202
40. Imbrìaco G, Monesi A, Spencer TR. Preventing radial arterial catheter failure in critical care: Factoring updated clinical strategies and techniques. Anaesth Crit Care Pain Med. 2022;41(4):101096. doi: 10.1016/j.accpm.2022.101096
41. Dhir A, Bhasin D, Bhasin-Chhabra B, Koratala A. Point-of-care ultrasound: A vital tool for anesthesiologists in the perioperative and critical care settings. Cureus. 2024;16(8):e66908. doi: 10.7759/cureus.66908
42. Osman A, Sum KM. Role of upper airway ultrasound in airway management. J Intensive Care. 2016;4:52. doi: 10.1186/s40560-016-0174-z
43. Sustić A, Miletić D, Protić A, Ivancić A, Cicvarić T. Can ultrasound be useful for predicting the size of a left double-lumen bronchial tube? Tracheal width as measured by ultrasonography versus computed tomography. J Clin Anesth. 2008;20(4):247-52. doi: 10.1016/j.jclinane.2007.11.002
44. Chacko J, Gagan B, Kumar U, Mundlapudi B. Real-time ultrasound-guided percutaneous dilatational tracheostomy with and without bronchoscopic control: An observational study. Minerva Anestesiol. 2015;81(2):166-74. doi: 10.1186/cc10047

DOI: 10.14739/mmt.2025.1.319453 Клінічні випадки / Clinical cases
УДК 617.73:616.145.153-007.64]-079.4

Рідкісна знахідка на очному дні – «танець» сітківки (клінічний випадок)

Н. С. Луценко*[A,B,D,F], О. А. Ісакова[B,C,D,E], О. А. Рудичева[B,C,D], Т. С. Кирилова[B,C,D]

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

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

Ключові слова: варикозне розширення вортикозної вени, пульсація вортикозної вени, оптична когерентна томографія, диференційна діагностика.

Keywords: varicose dilation of the vortex vein, pulsation of the vortex vein, optical coherence tomography, differential diagnosis.

Надійшла до редакції / Received: 06.01.2025

Після доопрацювання / Revised: 27.01.2025

Схвалено до друку / Accepted: 12.02.2025

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

***E-mail:** ninaluts2@gmail.com

© The Author(s) 2025
This is an open access article under the Creative Commons CC BY-NC 4.0 license

Мета роботи – привернути увагу лікарів-офтальмологів до застосування оптичної когерентної томографії (ОКТ) в диференційній діагностиці утворення на периферії сітківки шляхом виявлення її пульсації.

Матеріали і методи. Пацієнтка віком 47 років перебуває під наглядом з 2021 року з приводу первинної відкритокутової глаукоми (1а стадія, ліве око) та помірної короткозорості обох очей. Вона користується окулярами з дитинства й отримує латанопрост без консервантів для контролю внутрішньоочного тиску. Регулярні огляди кожні 6 місяців включають тонометрію, офтальмоскопію, периметрію та ОКТ / ОКТ ангіографічну (ОКТА) візуалізацію для моніторингу прогресування глаукоми та стану сітківки. Режим Cross Line використано для В-сканування, зосередженого на ампулах вортикозних вен, із відеозаписами, що фіксували динамічні зміни сітківки та хоріоідеї.

Результати. Пацієнтка звернулася зі скаргами на «блискавки» та пляму, що плаває перед лівим оком, тому їй здійснили ретельне обстеження центральної та периферичної сітківки. У результаті досліджень ОКТ та ОКТА центральної ділянки сітківки виявили зменшення товщини шару гангліозних клітин і перипапілярних нервових волокон у верхньоскроневому секторі, зменшення щільності судин, що відповідає початковим ознакам глаукоми. На ОКТ-В-скані периферичної ділянки на рівні офтальмоскопічного сіруватого промінуючого осередку виявлено опуклу зміну профілю сітківки, однорідну гіпорефлективну порожнину з чіткими краями у хоріоідеї, без змін у шарах сітківки та без субретинальної рідини. Спостерігали ритмічні пульсації сітківки, синхронні з серцевим ритмом. Диференційна діагностика включала хоріоїдальні метастази, меланому, лімфому, гемангіому, невус і варикозне розширення ампули вортикозної вени, що врешті підтверджене.

Висновки. Варикозне розширення ампули вортикозної вени – рідкісний стан, що імітує доброякісні та злоякісні захворювання сітківки та потребує диференційної діагностики. Під час обстеження таких пацієнтів ОКТ є корисним для визначення морфологічних і динамічних змін, а розпізнавання флуктуації сітківки є остаточним діагностичним критерієм.

Сучасні медичні технології. 2025. Т. 17, № 1(64). С. 67-72

A rare finding on the fundus or “dancing” retina: a clinical case

N. S. Lutsenko, O. A. Isakova, O. A. Rudycheva, T. S. Kyrylova

Aim. To attract the attention of ophthalmologists to the possibilities of optic coherence tomography (OCT) in the differential diagnosis of the retinal peripheral mass by detecting its pulsation.

Materials and methods. A 47-year-old female patient has been under observation since 2021 for primary open-angle glaucoma (stage 1a, left eye) and moderate myopia in both eyes. She has been wearing glasses since childhood and receives preservative-free latanoprost for intraocular pressure control. Regular examinations every six months include tonometry, ophthalmoscopy, perimetry, and OCT / OCT angiography (OCTA) imaging for monitoring glaucoma progression and retinal health. The Cross Line mode was used for B-scans focused on vortex vein ampullae, with video recordings capturing dynamic retinal and choroidal changes.

Results. The patient complained of “lightning” and a floating spot in front of the left eye, and a thorough examination of the central and peripheral retina was performed. The OCT and OCTA examinations of the central retina revealed thinning of the ganglion cell layer and peripapillary nerve fiber layer in the upper-temporal sector, a decrease in the density of blood vessels, which corresponds to the initial signs of glaucoma. The OCT-B scan of the peripheral area at the level of the ophthalmoscopic grayish radiating focus revealed a convex change in the retinal profile, a homogeneous hyporeflective cavity with clear borders in the choroid, without changes in the retinal layers and subretinal fluid. Rhythmic retinal pulsations synchronized with the heart rate were observed. The differential diagnosis included choroidal metastases, melanoma, lymphoma, hemangioma, nevus, and varicose dilation of the vortex vein ampulla, the latter diagnosis being confirmed.

Conclusions. Varicose dilation of the vortex vein ampulla is a rare condition that mimics benign and malignant retinal diseases, requiring differential diagnosis, where OCT is useful for identifying morphological and dynamic changes, with recognition of retinal fluctuation as the final diagnostic criterion.

Modern medical technology. 2025;17(1):67-72

Вортикозна вена (*vortex vein*) – один з основних венозних колекторів дренажу очного яблука. Вони збирають кров із судинної оболонки (хоріоідеї), війкового тіла та райдужки й виводять її до верхньої та нижньої очної вени [1]. Залежно від місця виходу з ока розрізняють три типи цих вен: навколо диска зорового нерва (ДЗН), у ділянці макули, в інших ділянках заднього полюса [2].

Найбільше досліджено стан венозного перевантаження хоріоїдальних судин, що призводить до ремоделювання міжвихрових венозних анастомозів, а в разі венозної декомпенсації судинної оболонки – до порушення гостроти зору [3]. Венозна декомпенсація судин хоріоідеї може бути ознакою порушень венозного відтоку або тяжких системних патологій: серцевої недостатності, синдрому верхньої порожнистої вени або внутрішньочерепної гіпертензії [3]. Це стосується, зокрема, порушень венозного відтоку, що закономірно супроводжують артеріальні дисфункції через анатомо-функціональну єдність артеріального та венозного сегментів судинного русла [4].

Втім, спонтанну пульсацію вортикозних вен можна спостерігати й у відносно здорових людей внаслідок стиснення екстраокулярних м'язів, що спричиняє венозну обструкцію [5]. Варикозне розширення ампули вортикозної вени під час офтальмоскопії має вигляд рівномірного темно-червоного або сіруватого гладкого куполоподібного ураження з переважним розташуванням в екваторіальній ділянці очного дна. Ці характерні об'єктивні ознаки дуже схожі на хоріоїдальні пухлини (хоріоїдальні метастази, пігментний невус, меланома тощо), а отже доцільною є ретельна диференційна діагностика, оскільки в окремих випадках ці стани мають летальні наслідки [6,7].

Зауважимо, що розширення та пульсація вортикозних вен часто залишаються поза увагою лікарів через труднощі виявлення під час стандартного офтальмоскопічного огляду. Сучасні методи діагностики, як-от оптична когерентна томографія (ОКТ) та ОКТ-ангіографія (ОКТА), відкривають нові можливості для детального дослідження судинної системи ока [8,9].

Вивчення пульсації розширених вортикозних вен важливе не лише для розуміння локальних змін у венозній системі ока, але й для виключення новоутворень, що розташовані на периферії сітківки. Це підкреслює необхідність наступних досліджень для розроблення діагностичних і лікувальних підходів, спрямованих на покращення прогнозу пацієнтів із такими патологіями.

Мета роботи

Привернути увагу лікарів-офтальмологів до застосування оптичної когерентної томографії в диференційній діагностиці утворення на периферії сітківки шляхом виявлення її пульсації.

Матеріали і методи дослідження

Пацієнтка Н. віком 47 років перебуває під наглядом з 2021 року з діагнозом первинна відкритокутова 1а глаукома лівого ока, міопія середнього ступеня обох очей. Для зниження внутрішньоочного тиску застосовує гіпотензивну терапію, а саме латанопрост без консервантів (50 мкг на 1 мл). Регулярно двічі на рік відвідує офтальмолога для контролю стану очного дна, внутрішньоочного тиску та моніторингу перебігу глаукомного процесу.

Пацієнтці здійснили загальноофтальмологічні дослідження: візометрію, периметрію, тонометрію, офтальмоскопію, біомікроскопію. Морфологічний стан макулярної ділянки, диска зорового нерва та периферичних відділів сітківки оцінювали за допомогою ОКТ та ОКТА в умовах медикаментозного мідріазу на приладі Optovue RTVue 100 XR Avanti (OptovueInc, США) у режимі схрещених ліній (CrossLine) та 3D-режимах: ретинальна карта, карта гангліозного комплексу (Ganglion cell complex), карта ДЗН (Optic Nervus Head). Для оцінювання стану периферії сітківки використовували режим Cross Line, який дає змогу отримати B-скани з високою роздільною здатністю. Сканування виконано з фокусом на ампули вортикозних вен з одночасною відеореєстрацією динамічних змін сітківки та хоріоідеї.

Результати

На час звернення у пацієнтки з'явились нові скарги на «блискавки» та пляму, що плаває перед лівим оком. Гострота зору на час звернення становила: на правому оці – 0,1, sph -5,5 D cyl -0,5Д ax 100 = 0,9, на лівому оці – 0,1, sph -3,0 D = 0,6; внутрішньоочний тиск обох очей становив 19 мм рт. ст.

Під час біомікроскопії на обох очах діагностовано незначні помутніння в ядрі та кортикальних шарах кришталика, деструкцію склистого тіла, помутніння, що плавають. У склистому тілі лівого ока візуалізовано кільце Вейса. Під час офтальмоскопії обох очей: ДЗН блідо-рожевий, межі чіткі, екскавація 0,4 ДД, міопічний конус, типове міопічне очне дно, згладжений рефлекс у макулі, перерозподіл пігменту на периферії сітківки. Під час огляду очного дна з фундус-лінзою на максимальному мідріазі на лівому оці на середній периферії в меридіані 2 годин у верхньотемпоральному секторі виявлено темну, злегка промінюючу ділянку сітківки розміром майже 2 ДД. Над нею візуалізовано незначні пігментні зміни.

Поява темної опуклої ділянки сітківки зі зміненою пігментацією зумовлює доцільність диференційної діагностики з хоріоїдальними метастазами, меланомою, лімфомою, гемангіомою хоріоідеї, хоріоїдальним невусом, варикозним розширенням ампули вортикозної вени та іншими пігментними ураженнями сітківки.

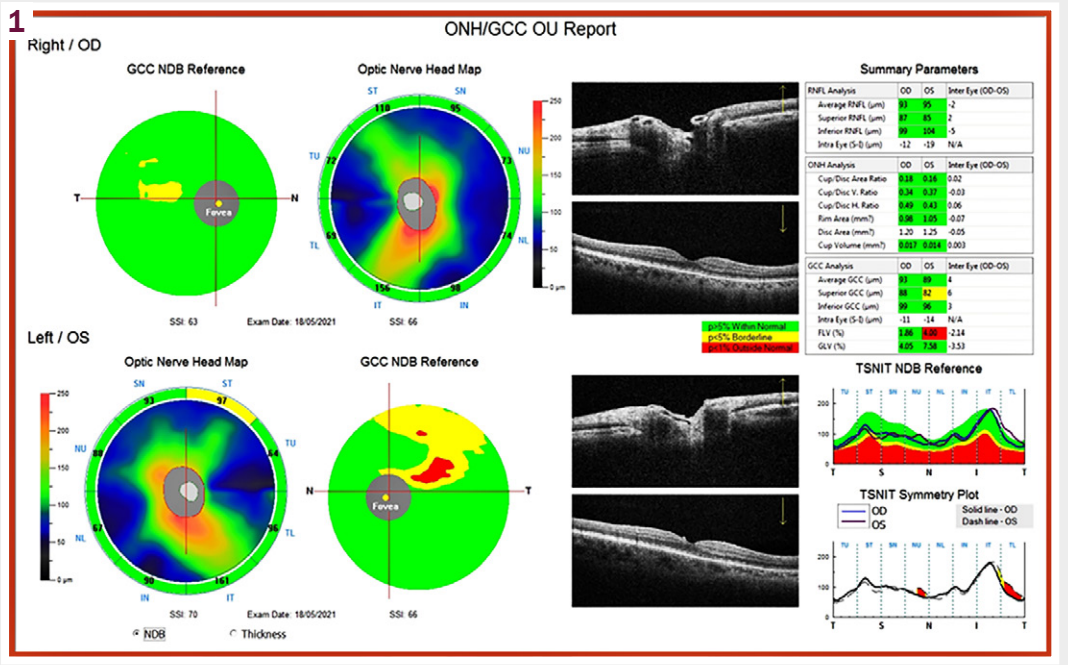


Рис. 1. Протокол ОКТ-дослідження комплексу гангліозних клітин та ДЗН обох очей.

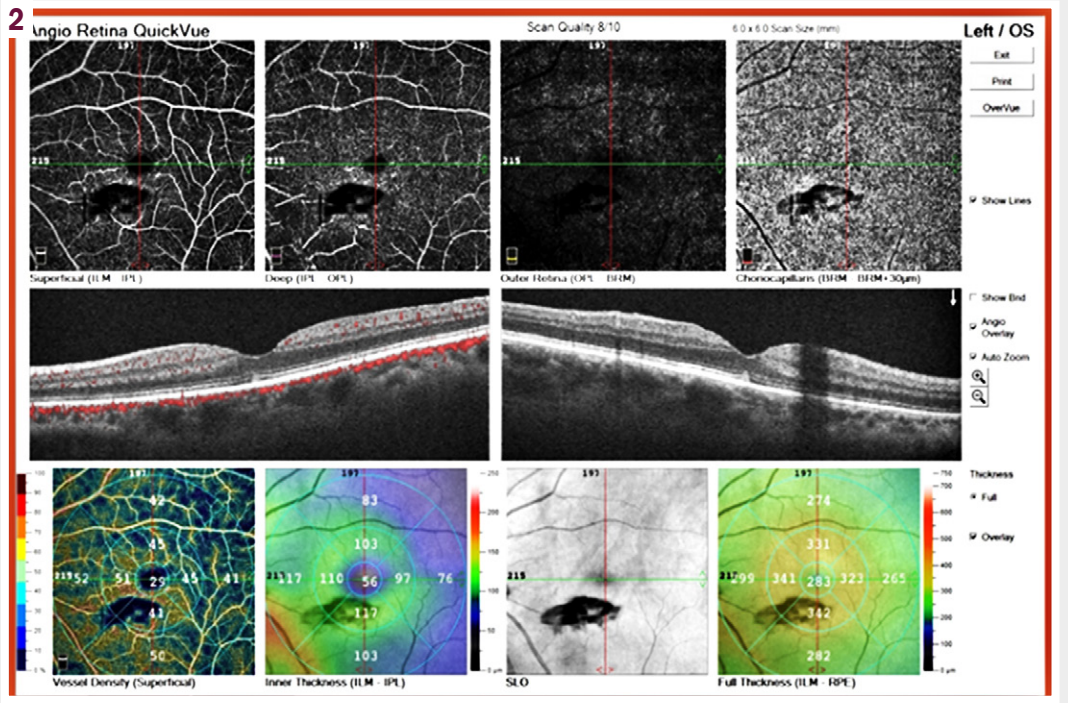


Рис. 2. Протокол ОКТА-дослідження макулярної ділянки лівого ока.

Пацієнтка направлена на додаткове діагностичне дослідження ОКТ та ОКТА, результати якого наведено на *рис. 1* та 2.

Під час обстеження макулярної ділянки і ДЗН лівого ока на ОКТ виявлено типові ознаки, що характерні для початкового процесу глаукоми: зменшення товщини гангліозних клітин та шару перипапілярних нервових волокон у верхньо-темпоральному секторі, відхилення індексу фокальних втрат гангліозних клітин.

На ОКТА лівого ока у верхньотемпоральному секторі зафіксовано зменшення щільності судин, що збігається зі змінами комплексу гангліозних клітин, а також тінь від кільця Вейса.

На *рис. 3* наведено ОКТ B-скан, який зроблений на рівні випуклого осередку, що виявлений під час офтальмоскопічного дослідження. Візуалізовано локально опуклий профіль сітківки внаслідок проміненції ділянки хоріоідеї. Не виявлено

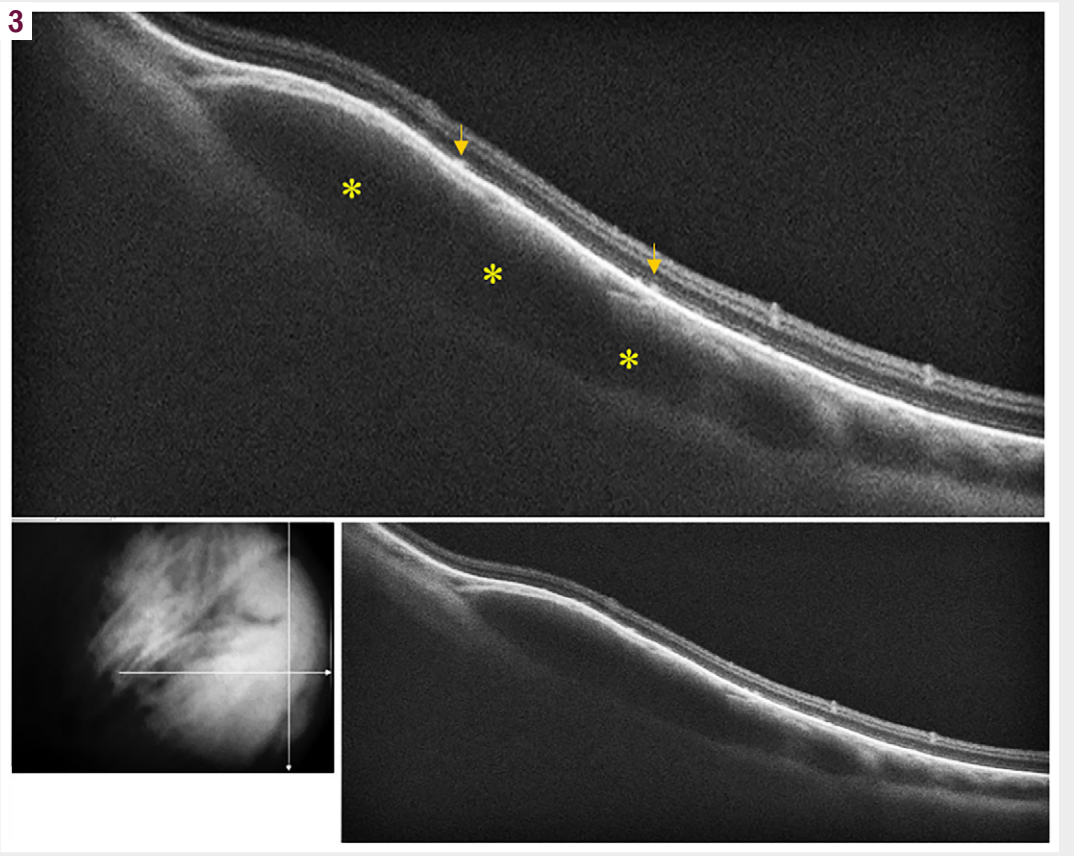


Рис. 3. ОКТ периферичної ділянки сітківки лівого ока у верхньо-темпоральному секторі. ***:** розширена ампула вортикозної вени, **↓:** периферичні друзи.

змін архітектури сітківки та збережені шари зовнішньої сітківки. Пігментний епітелій сітківки – без дефектів, з поодинокими елеваціями через друзи, субретинальної рідини немає. У хоріоідеї визначено однорідну гіпорефлективну порожнину з чіткими рівними краями. У цій ділянці не візуалізовано хоріокапіляри і середні судини, визначено депресію склери.

Під час огляду виявлено ритмічне коливання сітківки, що збігалося з серцевим ритмом, зумовлене періодичним збільшенням і зменшенням розміру гіпорефлективної порожнини хоріоідеї. Відео динамічних коливань сітківки наведено за посиланням.

Враховуючи результати обстеження та виявлення пульсації сітківки («танець» сітківки), пацієнтці встановлено діагноз варикозного розширення ампули вортикозної вени сітківки.

Обговорення

Варикозне розширення ампули вортикозної вени найчастіше виявляють у пацієнтів середнього віку як безсимптомну ознаку. Це ураження може бути одно- та двобічним, його визначають як доброякісне та таке, що не потребує лікування [10].

У клінічному випадку, що наведено, пацієнтка мала скарги на фотопсії, відомі як симптоми заднього відшарування склистого тіла, які, на нашу думку, не мають жодного зв'язку з порушенням венозного відтоку. Однак виявлений під час огляду очного дна осередок з опуклістю та зміною пігменту зумовив припущення про розвиток меланоми або пігментного невусу та потребував здійснення диференційної діагностики.

Меланома хоріоідеї – високозлоякісна пухлина, яку дуже часто діагностують у дорослого населення світу, і 98 % випадків припадають на представників європеоїдної раси [6]. Тому необхідною є диференційна діагностика від інших внутрішньоочних новоутворень. Флуоресцентна ангіографія або індоціанін-зелена ангіографія – інвазивні методи дослідження, що потребують внутрішньовенного контрастування, мають численні недоліки. Впровадження в практичну діяльність ОКТ дало змогу відрізняти хоріоїдальну меланому від інших ретинальних або хоріоїдальних утворень, метастатичних пухлин і хоріоїдальних невусів.

В наведеному клінічному випадку також застосовано ОКТ як доцільний крок під час диференційної діагностики, оскільки цей неінвазивний метод дає змогу зробити певні висновки про морфологічні зміни, що виникли у пацієнта.

На ОКТ-зображеннях хоріоїдальні меланоми мають однорідну оптичну відбивну здатність вздовж передньої поверхні з затіненням у глибших шарах пухлини [11]. Пігментний епітелій, що покриває пухлину, – атрофічний, або його не виявляють. Характерною ознакою є втрата або деструкція

фоторецепторів, втрата зовнішньої межової мембрани, еліпсоїдної зони, аномалії внутрішнього плексиформного шару та нерівномірність шару гангліозних клітин. В окремих випадках можна виявити розрив мембрани Бруха, зокрема у разі великих меланом, і витончення шару хоріокапілярів [11]. У результаті досліджень показано, що характерною ознакою меланом є накопичення субретинальної (76–91 % випадків) та інтраретинальної (48,3 %) рідини [12,13]. У клінічному випадку, який описали, незважаючи на візуальну схожість патологічної ділянки з проявами меланоми хоріоідеї, ці характерні ОКТ-ознаки не виявлені.

Хоріоїдальний невус – найпоширеніше доброякісне внутрішньоочне утворення, що також виявляють переважно у європеоїдів. Показано, що з часом він може зазнати трансформації в меланому. Невус зазвичай визначають як чітко обмежену пласку круглу або видовжену темну ділянку посиленої хоріоїдальної пігментації. Це клінічно схоже на утворення, виявлене на сітківці нашої пацієнтки, і саме тому потребувало диференційної діагностики. Характерні ОКТ-ознаки невусів включають витончення хоріокапілярів (94 %), втрату пігментного епітелію (43 %), втрату фоторецепторів (43 %), хоріоїдальні тіні (35–59 %) та нерегулярність еліпсоїдної зони (37 %) [14]. Додаткова ознака в разі невусів хоріоідеї – наявність периферичних друз.

Детальний аналіз В-сканів пацієнтки також показав незначну елевацію пігментного епітелію внаслідок наявності сформованих друз, але не виявлено змін зовнішніх шарів сітківки в зоні патологічного осередку. Тому в пацієнтки, клінічний випадок якої наведено, виключено наявність пігментного невусу.

Крім описаних новоутворень сітківки, що потребують диференційної діагностики, є ще одне злоякісне новоутворення – метастаз у судинну оболонку. Згідно з даними наукової літератури, метастази мають невеликий розмір, розташовуються навколо екватора. Ці ознаки збігаються з клінічними даними нашої пацієнтки. Діагностичні характерні ОКТ-ознаки метастазів у судинну оболонку включають «бугристу» передню поверхню (64 %), компресію хоріокапілярів під ним (93 %) і затінення (86 %), а також зміни зовнішніх шарів сітківки [15]. Ці ознаки також не виявлено у результаті ОКТ пацієнтки.

Відомо, що додаткові можливості диференційної діагностики наведених патологічних станів дає також ОКТА. Показано, що меланоцитарні ураження є гетерогенними (61,4 %), гіперрефлективними (81,8 %) у разі хоріоїдальних невусів та ізорефлективними, гіпорефлективними (62,5 %) з гіперрефлективним кільцем у хоріокапілярному шарі, що оточує пухлину (62,5 %), у разі хоріоїдальних меланом [16,17]. Обов'язково потрібно звертати увагу на чіткість зображення межі новоутворення. Чітку демаркаційну межу виявлено в 78 % доброякісних утворень, розмиту – у 72 % злоякісних новоутворень. Інші відмінні риси включають гіперрефлективну капілярну судинну мережу (85 %) та рідкісні аваскулярні ділянки (17 %) у разі невусів; множинні аваскулярні ділянки (78 %), гіпорефлективну капілярну судинну оболонку (72 %) та судинні мережі, петлі (45 %) – при меланомах [16].

У клінічному випадку, що наведений, додатково ОКТА не застосовували, оскільки під час ОКТ в проєкції патологічного осередку чітко фіксували пульсацію, розмір коливань збігався із серцебиттям і відповідав фазі наповнення та відтоку крові в судині. Саме розпізнавання такої флуктуації є остаточним, вірогідним підтвердженням варикозного розширення ампули вортикозної вени.

Порівняння пульсації вени з «танцем сітківки» – творча метафора авторів, що підкреслює динамічність і ритмічність цього процесу, аби допомогти практичним лікарям уявити цей феномен. ОКТ дала змогу зробити динамічне відео, що має музичний супровід і може бути неодноразово відтворене.

Висновки

1. Варикозне розширення ампули вортикозної вени – рідкісне явище, що може створити для клініциста складну діагностичну проблему. Клінічні прояви варикозного розширення вортикозної вени зіставні з ознаками доброякісних і злоякісних захворювань сітківки. Цим зумовлена доцільність диференційної діагностики.

2. ОКТ – корисний метод для визначення і характерних морфологічних, і динамічних змін при варикозі ампули вортикозної вени.

3. Розпізнавання флуктуації варикозного розширення ампули вортикозної вени – остаточний критерій для встановлення точного діагнозу («танець сітківки» – «ключ для відкриття замка»).

Відомості про авторів:
Луценко Н. С., д-р мед. наук, професор, зав. каф. хірургії 1, Навчально-науковий інститут післядипломної освіти, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.
ORCID ID: 0000-0001-9433-7568
Ісакова О. А., канд. мед. наук, доцент каф. хірургії 1, Навчально-науковий інститут післядипломної освіти, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.
ORCID ID: 0000-0002-6217-1628
Рудичева О. А., канд. мед. наук, доцент каф. хірургії 1, Навчально-науковий інститут післядипломної освіти, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.
ORCID ID: 0000-0001-9568-7228
Кирилова Т. С., асистент каф. хірургії 1, Навчально-науковий інститут післядипломної освіти, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.
ORCID ID: 0000-0003-1435-6836

Information about the authors:
Lutsenko N. S., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Surgery 1, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.
Isakova O. A., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Surgery 1, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.
Rudycheva O. A., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Surgery 1, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.
Kyrylova T. S., MD, Assistant of the Department of Surgery 1, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

References

1. Verma A, Bacci T, Sarraf D, Freund KB, Sadda SR. Vortex Vein Imaging: What Can It Tell Us? Clin Ophthalmol. 2021;15:3321-31. doi: 10.2147/OPTH.S324245

2. He G, Zhang X, Zhuang X, Zeng Y, Gan Y, Su Y, et al. A Novel Exploration of the Choroidal Vortex Vein System: Incidence and Characteristics of Posterior Vortex Veins in Healthy Eyes. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2024;65(2):21. doi: 10.1167/iovs.65.2.21
3. Spaide RF, Gemmy Cheung CM, Matsumoto H, Kishi S, Boon CJ, van Dijk EH, et al. Venous overload choroidopathy: A hypothetical framework for central serous chorioretinopathy and allied disorders. Prog Retin Eye Res. 2022;86:100973. doi: 10.1016/j.preteyeres.2021.100973
4. Iarkova SV. [State of cerebral venous hemodynamics in patients with chronic cerebral ischemia and its correction]. Zaporozhye medical journal. 2014;16(3):26-9. Russian. doi: 10.14739/2310-1210.2014.3.25703
5. Tomasini DN. Varix of the vortex ampulla: a dynamic phenomenon. Clin Eye Vis Care. 2000;12(3-4):151-4. doi: 10.1016/s0953-4431(00)00050-3
6. Shields CL, Manalac J, Das C, Ferguson K, Shields JA. Choroidal melanoma: clinical features, classification, and top 10 pseudomelanomas. Curr Opin Ophthalmol. 2014;25(3):177-85. doi: 10.1097/ICU.0000000000000041
7. Shields JA, Shields CL. Non-neoplastic conditions that can simulate posterior uveal melanoma and other intraocular neoplasms. In: Intraocular Tumors: An Atlas and Textbook. 2nd ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. p. 177-95.
8. Fernández-Vigo JI, Rego-Lorca D, Moreno-Morillo FJ, Burgos-Blasco B, Valverde-Megías A, Méndez-Hernández C, et al. Intervortex Venous Anastomosis in the Macula in Central Serous Chorioretinopathy Imaged by En Face Optical Coherence Tomography. J Clin Med. 2023;12(6):2088. doi: 10.3390/jcm12062088
9. Luo Z, Xu Y, Xu K, Fan M, Tsui CK, Lu X, et al. Choroidal Vortex Vein Drainage System in Central Serous Chorioretinopathy Using Ultra-Widefield Optical Coherence Tomography Angiography. Transl Vis Sci Technol. 2023;12(9):17. doi: 10.1167/tvst.12.9.17
10. Hu Y, Wang S, Dong Y, Zhou X, Yu W. Imaging features of varix of the vortex vein ampulla:A small case series. J Clin Exp Ophthalmol. 2011;02(07). doi: 10.4172/2155-9570.1000173
11. Shah SU, Kaliki S, Shields CL, Ferenczy SR, Harmon SA, Shields JA. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of choroidal nevus in 104 cases. Ophthalmology. 2012;119(5):1066-72. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.11.001
12. Sayanagi K, Pelayes DE, Kaiser PK, Singh AD. 3D Spectral domain optical coherence tomography findings in choroidal tumors. Eur J Ophthalmol. 2011;21(3):271-5. doi: 10.5301/EJO.2010.5848
13. Obuchowska I, Konopińska J. Importance of Optical Coherence Tomography and Optical Coherence Tomography Angiography in the Imaging and Differentiation of Choroidal Melanoma: A Review. Cancers (Basel). 2022;14(14):3354. doi: 10.3390/cancers14143354
14. Cennamo G, Romano MR, Breve MA, Velotti N, Reibaldi M, de Crecchio G, et al. Evaluation of choroidal tumors with optical coherence tomography: enhanced depth imaging and OCT-angiography features. Eye (Lond). 2017;31(6):906-15. doi: 10.1038/eye.2017.14
15. Al-Dahmash SA, Shields CL, Kaliki S, Johnson T, Shields JA. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of choroidal metastasis in 14 eyes. Retina. 2014;34(8):1588-93. doi: 10.1097/IAE.0000000000000131
16. Garcia-Arumi Fuste C, Peralta Iturburu F, Garcia-Arumi J. Is optical coherence tomography angiography helpful in the differential diagnosis of choroidal nevus versus melanoma? Eur J Ophthalmol. 2020;30(4):723-9. doi: 10.1177/1120672119851768
17. Ghassemi F, Mirshahi R, Fadakar K, Sabour S. Optical coherence tomography angiography in choroidal melanoma and nevus. Clin Ophthalmol. 2018;12:207-14. doi: 10.2147/OPTH.S148897

DOI: 10.14739/mmt.2025.1.320424 Клінічні випадки / Clinical cases
UDC 616.348-001.45-02:355.422]-072.1-089.86/.87

First experience of laparoscopic colon resection with primary anastomosis for combat-related thoracoabdominal trauma with through-and-through colon injury

Iu. O. Mikheiev*[1,2,A,B,D,F], K. V. Gumeniuk[3,F], Ya. V. Tielushko[1,2,A,E], D. S. Mialkovskyi[2,C,E], S. I. Savchenko[1,2,C,E]

[1]Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine, [2]Zaporizhzhia Military Hospital, Ukraine, [3]Command of the Medical Forces of the Armed Forces of 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: war-related trauma, thoracoabdominal trauma, laparoscopic anastomosis, linear endoscopic stapler.

Ключові слова: бойова травма, торакоабдомінальна травма, лапароскопічний анастомоз, лінійний ендоскопічний степлер.

Надійшла до редакції / Received: 06.01.2025

Після доопрацювання / Revised: 29.01.2025

Схвалено до друку / Accepted: 12.02.2025

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

Конфлікт інтересів: відсутній.

***E-mail:** mikheev.u.a@gmail.com

© The Author(s) 2025
This is an open access article under the Creative Commons CC BY-NC 4.0 license

Aim: to demonstrate the possibilities and advantages of laparoscopic surgery in combat-related abdominal penetrating trauma with colon injury.

Materials and methods. This case report presents the first experience of laparoscopic colon resection with primary anastomosis for combat-related thoracoabdominal trauma with through-and-through colon injury. A 47-year-old serviceman sustained an explosive penetrating thoracoabdominal injury (dropping explosives from a drone) operated 10 hours after. Initial management at Role 2 included chest tube drainage, surgical debridement, and wound sealing of the chest. CT: penetrating gunshot wound with internal and external damage to the lower lobe of the left lung, perforation of the diaphragm on the left, and transverse colon perforation with a retained metal fragment, pneumoperitoneum, drained hemopneumothorax, and a gunshot fracture of the posterior third of the 5th left rib. Exploratory laparoscopy revealed no free fluid in the abdominal cavity. Surgery: the diaphragmatic perforation was sutured with a 3-0 V-loc barbed suture, the segment of the transverse colon was resected using two Endo-GIA 60 linear staplers according to the severity of injury (AAST Grade 3) and non-viable edges of colon wound. To ensure mobility, a side-to-side antiperistaltic anastomosis was performed using an Endo-GIA 60 stapler (blue cartridge). The anastomosis site was reinforced with a single-layer 3-0 V-loc suture. The procedure was completed with abdominal drainage and port site closure.

Results. Postoperative recovery was without complications. The abdominal drain was removed on the 2nd day, and the pleural drain on the 5th day after the control CT scan. Follow-up after 1.5 month – returned to military service. Our case demonstrates that laparoscopic surgery can be a useful option for combat-related colon injuries when tissue damage is minimal and the patient's condition is stable. The absence of massive hemoperitoneum and contamination confirms the feasibility of primary repair or anastomosis.

Conclusions. Laparoscopic surgery for combat-related penetrating abdominal trauma with colon injuries is feasible and safe in stable patients. If there are no multiple colon injuries or significant contamination, primary repair or stapled anastomosis is a suitable option.

Modern medical technology. 2025;17(1):73-78

Перший досвід лапароскопічної резекції ободової кишки з первинним анастомозом при бойовій торакоабдомінальній травмі з наскрізним пошкодженням ободової кишки

Ю. О. Міхеєв, К. В. Гуменюк, Я. В. Тєлушко, Д. С. Мялковський, С. І. Савченко

Мета роботи – продемонструвати можливості та переваги лапароскопічної хірургії при бойовій проникній травмі живота з пошкодженням товстої кишки.

Матеріали і методи. Цей клінічний випадок є першим досвідом лапароскопічної резекції товстої кишки з первинним анастомозом при бойовій торакоабдомінальній травмі з наскрізним ушкодженням товстої кишки. Військовослужбовець віком 47 років отримав вибухове проникне торакоабдомінальне поранення (скид з дрону) та прооперований через 10 годин. Первинна допомога на другому рівні включала дренування плевральної порожнини, хірургічну обробку та герметизацію рани грудної клітки. Результати КТ: наскрізне вогнепальне поранення з наскрізним пошкодженням нижньої частки лівої легені, пошкодженням лівого куполу діафрагми, наскрізним пораненням поперечної ободової кишки з наявністю металевого осколка, пневмоперитонеум, дренований гемопневмоторакс, вогнепальний перелом задньої третини V ребра зліва. Під час оглядової лапароскопії вільної рідини в черевній порожнині не виявлено. Операція: поранення діафрагми зашите шовним матеріалом 3-0 V-loc; враховуючи тяжкість травми (3 ступінь за AAST) і нежиттєздатність країв, здійснили резекцію сегмента поперечно-ободової кишки за допомогою

двох лінійних ендоскопічних степлерів Endo-GIA 60; беручи до уваги достатню мобільність, виконано антиперистальтичний анастомоз бік-у-бік за допомогою лінійного степлера Endo-GIA 60 (блакитний картридж). Технічний отвір зашито одношаровим швом 3-0 V-loc. Надалі здійснили дренування черевної порожнини та ушивання портів.

Результати. Післяопераційний період минув без ускладнень. Дренаж із черевної порожнини видалено на 2 добу, плевральний дренаж – на 5 добу після контрольного КТ-обстеження. Спостереження через 1,5 місяця показало, що пацієнт повернувся на військову службу. Наведений клінічний випадок демонструє, що лапароскопічну хірургію з первинним анастомозом можна застосовувати при вогнепальних пораненнях товстої кишки, коли пацієнт перебуває у стабільному стані та немає масивного гемоперитонеуму, контамінації.

Висновки. Лапароскопічна операція при бойовій проникній травмі живота з пошкодженням товстої кишки є доцільною і безпечною у стабільних пацієнтів. Якщо немає множинних ушкоджень товстої кишки або калової контамінації, то первинний анастомоз є можливим і безпечним.

Сучасні медичні технології. 2025. Т. 17, № 1(64). С. 73-78

Since the first publications on colon trauma in combat, mortality rates have decreased from 90 % to 3 %. However, the abdominal sepsis rate remains higher than 20 %, underscoring the importance of improving the management of colon injuries in trauma medicine [1,2]. While treatment approaches for colon injuries have evolved significantly, many controversial aspects still require further attention. For instance, the choice between traditional proximal diversion and primary repair in military surgery remains debatable [3,4].

In cases of colonic injuries during colonoscopy, studies have demonstrated the successful use of passing sutures and endoscopic linear staplers to close colonic perforations [5,6]. These studies suggest that laparoscopic primary repair is safe and effective for colonic perforations and may have advantages over the open approach.

Moreover, the role and feasibility of laparoscopic surgery in combat penetrating abdominal trauma are not clearly defined. The number of publications on the use of laparoscopy in combat penetrating abdominal trauma is small [7,8]. Unfortunately, some of these publications are related to the war in Ukraine [9,10,11].

Laparoscopic surgery for penetrating abdominal gunshot wounds was initially used for hepatic hemostasis [12,13]. A conventional laparoscopic approach is recommended for hemodynamically stable patients with abdominal trauma [14]. Common laparoscopic interventions include operations on the small bowel, mesentery, and colon. Small bowel perforations can be repaired with double-layer suturing, while larger defects may require resection and intracorporeal or extracorporeal anastomosis. New hemostatic agents may help in mesenteric vascular injury repair during laparoscopy [15]. Other researchers describe laparoscopic Hartmann's resections, which may be applicable for traumatic colon injuries [15,16].

The absence of data in literature on laparoscopic colon resection with primary anastomosis for combat-related penetrating abdominal trauma was the reason to share our clinical case.

Aim

To demonstrate the possibilities and advantages of laparoscopic surgery in combat-related abdominal penetrating trauma with colon injury.

Materials and methods

This case report presents the first experience of laparoscopic colon resection with primary anastomosis for combat-related thoracoabdominal trauma with through-and-through colon injury.

Case description

A 47-year-old serviceman sustained an explosive penetrating thoracoabdominal injury (dropping explosives from a drone) in November 2024. Initial management at Role 2 included chest tube drainage, surgical debridement, and wound sealing of the chest. The patient was evacuated to the Zaporizhzhia Military Hospital (Role 3).

On arrival, the patient's condition was moderate to severe.

Glasgow Coma Scale: 15/15. BMI: 22.1 kg/m^2. Blood pressure: 130/80 mmHg. Heart rate: 88 bpm. SpO_2: 94 %. Hb: 111 g/L. RBC: 3.2 × 10^6/μL. WBC: 23.6 × 10^6/μL. Hematocrit: 27 %.

Focused assessment with sonography for trauma: negative. CT: penetrating gunshot wound with internal and external damage to the lower lobe of the left lung, perforation of the diaphragm on the left, and transverse colon perforation with a retained metal fragment; pneumoperitoneum, drained hemopneumothorax, and gunshot fracture of the posterior third of the 5th left rib *(Fig. 1)*.

Laparoscopic surgery was planned because the patient was hemodynamically stable and there were no signs of systemic inflammatory response.

Surgical technique. The patient was positioned on the operating table in a semi-Fowler's position. The operating surgeon and camera assistant were positioned on the patient's right side. The first trocar was placed above the umbilicus, achieving an abdominal pressure of 12–14 mmHg. Two additional trocars were placed to the right and left of the umbilicus.

Exploratory laparoscopy revealed no free fluid in the abdominal cavity. The greater omentum was adjacent to the left diaphragm perforation (approximately 2.0 × 1.5 cm) *(Fig. 2)*.

Using atraumatic forceps, the omentum was removed. The laparoscope was inserted into the left pleural cavity, revealing 200 mL of clotted blood, which was aspirated. The diaphragm perforation was sutured with a 3-0 V-loc barbed suture *(Fig. 3)*.

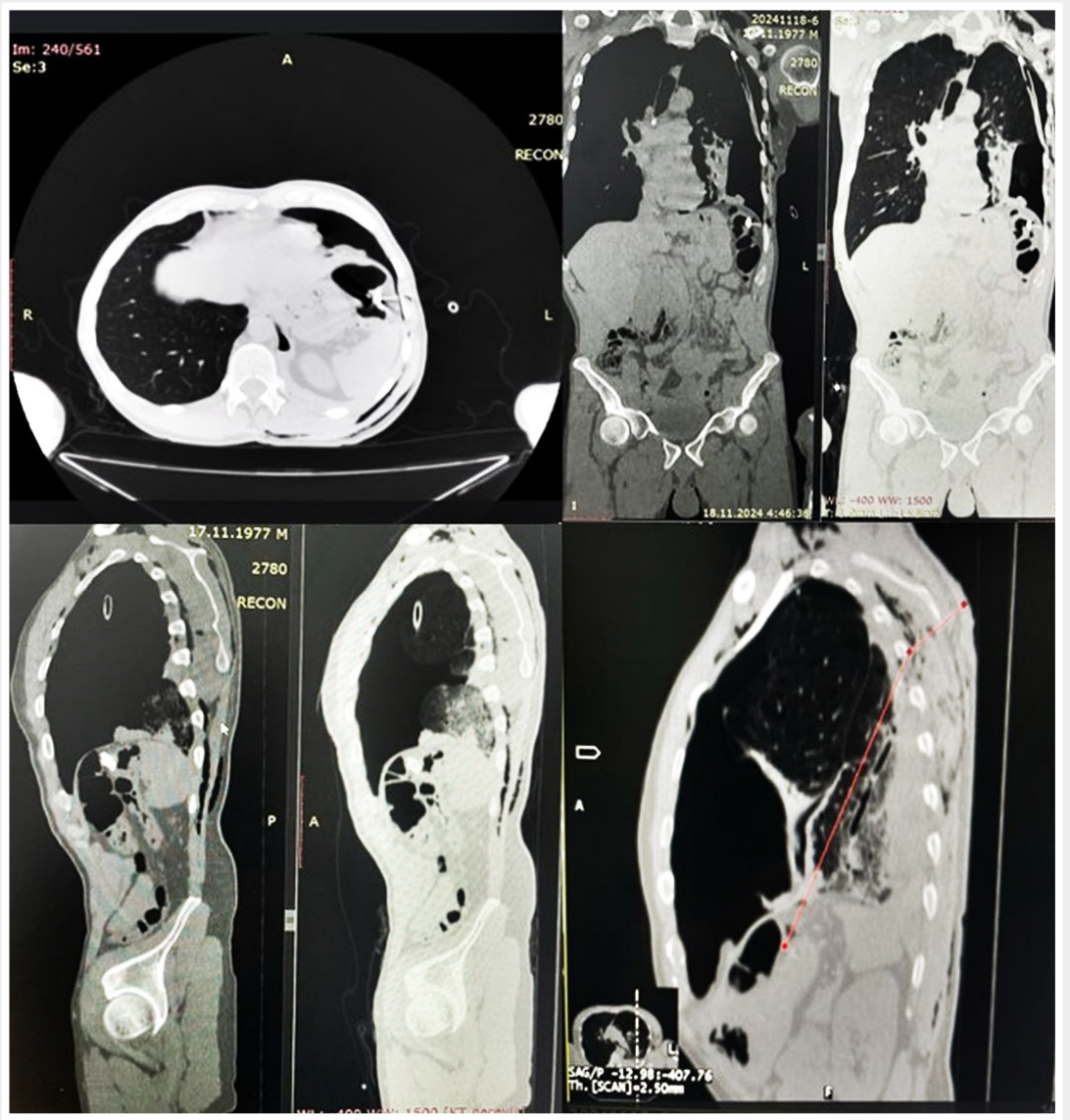


Fig. 1. CT-scans. Penetrating gunshot wound with internal and external damage to the lower lobe of the left lung, perforation of the diaphragm on the left, and transverse colon perforation with a retained metal fragment.

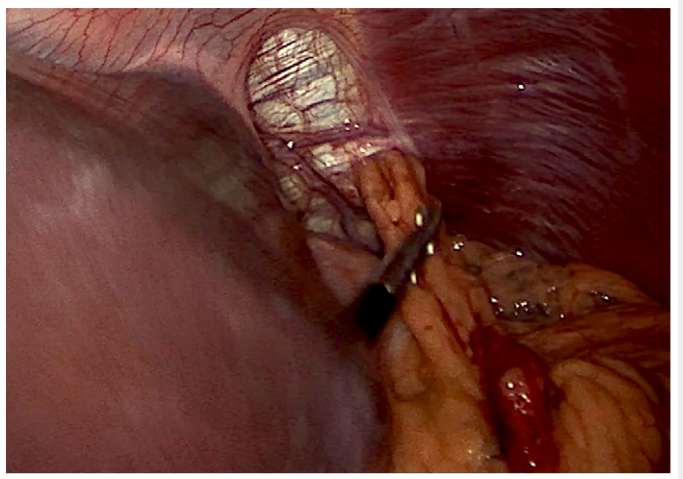


Fig. 2. Laparoscopy: greater omentum adhered to the left diaphragm perforation.

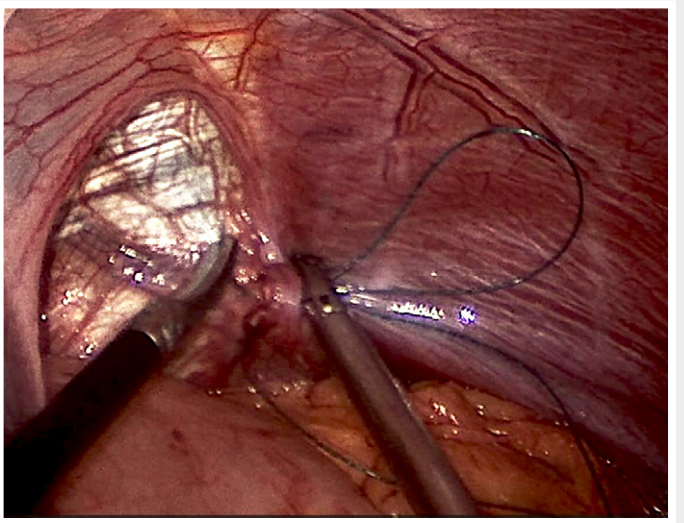


Fig. 3. The diaphragm perforation was sutured with a 3-0 V-loc barbed suture.

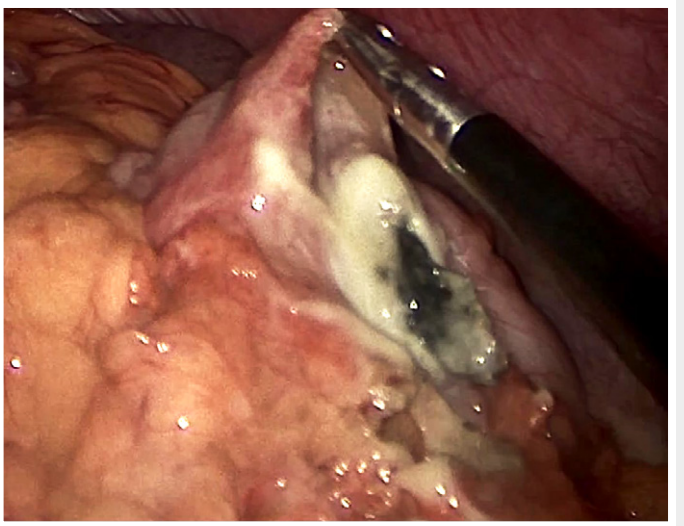


Fig. 4. Laparoscopy: exit wound of colon contained a metal fragment.

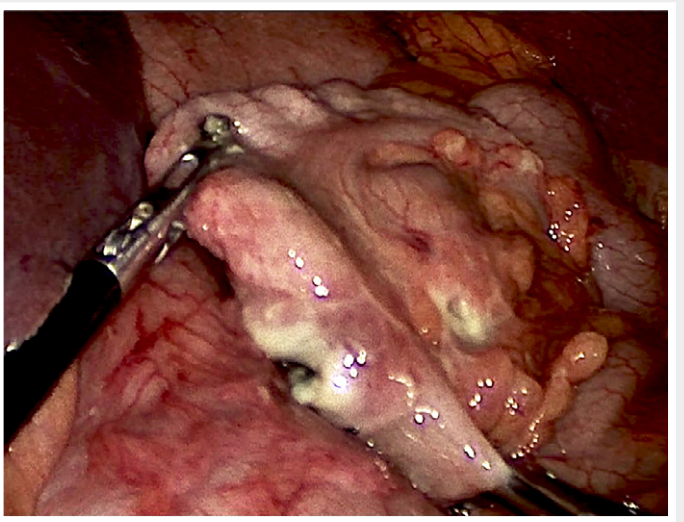


Fig. 5. Laparoscopy: a through-and-through colonic colon injury.

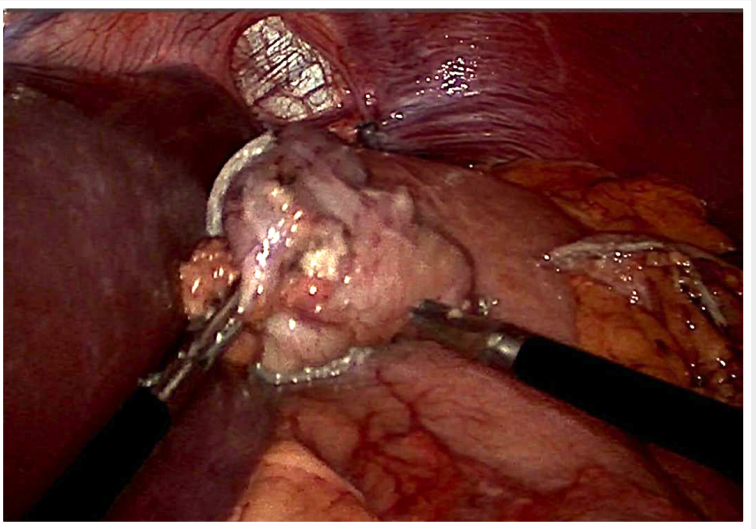


Fig. 6. Laparoscopy: resected segment of transverse colon.

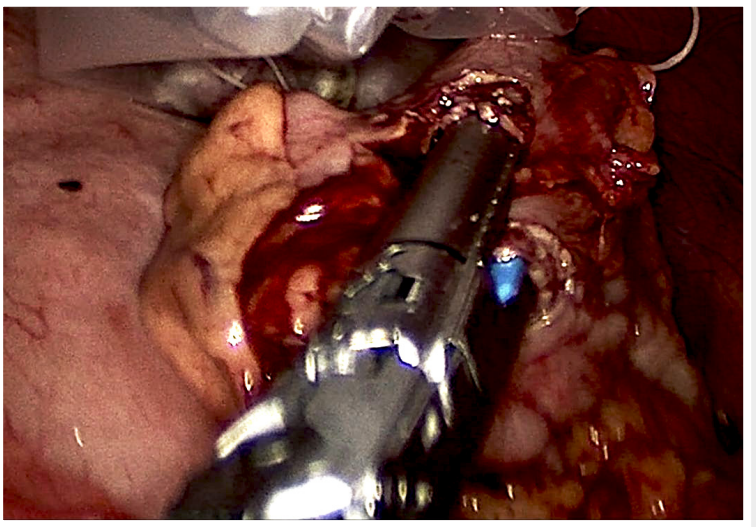


Fig. 7. Linear stapler anastomosis.

Further examination revealed an inflammatory mass in the transverse colon near the splenic flexure. A through-and-through colonic injury of colon was identified: the entry wound (4–5 mm) was sealed with fibrin, while the exit wound contained a metal fragment (17 mm) *(Fig. 4, 5)*.

The metal fragment was removed using a magnetic device.

Given the injury's severity (AAST Grade 3) and the non-viable edges, a segment of the transverse colon was resected using two Endo-GIA 60 linear staplers (gold cartridge) *(Fig. 6)*.

The specimen was placed in a polyethylene bag and removed. To ensure mobility, a side-to-side antiperistaltic anastomosis was performed using an Endo-GIA 60 stapler (blue cartridge) *(Fig. 7)*.

The anastomosis site was reinforced with a single-layer 3-0 V-loc suture. The procedure was completed with abdominal drainage and port site closure.

YouTube link.

Postoperative recovery was without complications. The abdominal drain was removed on the 2nd day, and the pleural drain on the 5th day after the control CT scan. Follow-up after 1.5 month – returned to military service.

Discussion

Colorectal injuries are classified as penetrating, blunt, or iatrogenic, and treatment strategies depend on the mechanism. Penetrating trauma, responsible for majority of colorectal injuries, often results from gunshots or stabbing. High-velocity projectiles cause more extensive tissue damage than low-velocity injuries, which are more commonly seen in survivors of penetrating abdominal injuries in the ongoing war in Ukraine. In non-destructive colon injuries, primary repair is the standard treatment, regardless of risk factors [17]. However, guidelines for destructive colon injuries remain controversial due to their lower incidence and limited data.

Our case demonstrates that laparoscopic surgery may be a viable treatment option for combat-related colon injuries when tissue damage is minimal and the patient's condition is stable. The absence of massive hemoperitoneum and contamination confirms the feasibility of primary repair or anastomosis.

Conclusions

1. Laparoscopic surgery for combat-related penetrating abdominal trauma with colon injuries is feasible and safe in stable patients.

2. If there are no multiple colon injuries or significant contamination, primary repair or stapled anastomosis is a suitable option.

Information about the authors:

Mikheiev Iu. O., MD, PhD, DSc, Associate Professor of the Department of Surgery 2, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University; Major of the Medical Service, Chief Surgeon of Zaporizhzhia Military Hospital, Ukraine.
ORCID ID: 0000-0002-0305-1570

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

Tielushko Ya. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Disaster Medicine and Military Medicine, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University; Major of the Medical Service, Head of the Thoracic Surgery Department, Zaporizhzhia Military Hospital, Ukraine.
ORCID ID: 0000-0002-0745-6698

Mialkovskyi D. S., MD, PhD, Junior Lieutenant of the Medical Service, Resident of the Department of Vascular Surgery, Zaporizhzhia Military Hospital, Ukraine.
ORCID ID: 0000-0001-5565-0850

Savchenko S. I., MD, PhD, Assistant of the Department of Disaster Medicine and Military Medicine, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University; Junior Lieutenant of the Medical Service, Resident of the Thoracic Surgery Department, Zaporizhzhia Military Hospital, Ukraine.
ORCID ID: 0000-0002-4822-2556

Відомості про авторів:

Міхеєв Ю. О., д-р мед. наук, доцент каф. хірургії 2, Навчально-науковий інститут післядипломної освіти, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет; майор медичної служби, провідний хірург, Запорізький військовий госпіталь, Україна.

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

Тєлушко Я. В., канд. мед. наук, доцент каф. медицини катастроф та військової медицини, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет; майор медичної служби, начальник відділення торакальної хірургії, Запорізький військовий госпіталь, Україна.

Мялковський Д. С., канд. мед. наук, молодший лейтенант медичної служби, ординатор відділення судинної хірургії, Запорізький військовий госпіталь, Україна.

Савченко С. І., канд. мед. наук, асистент каф. медицини катастроф та військової медицини, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет; молодший лейтенант медичної служби, ординатор відділення торакальної хірургії, Запорізький військовий госпіталь, Україна.

References

1. Demetriades D. Colon injuries: new perspectives. Injury. 2004;35(3):217-22. doi: 10.1016/j.injury.2003.11.004
2. Zeineddin A, Tominaga GT, Crandall M, Almeida M, Schuster KM, Jawad G, et al. Contemporary management and outcomes of penetrating colon injuries: Validation of the 2020 AAST Colon Organ Injury Scale. J Trauma Acute Care Surg. 2023;95(2):213-9. doi: 10.1097/TA.0000000000003969
3. Tantardini C, Godiris-Petit G, Noullet S, Raux M, Menegaux F, Chereau N. Management of the injured bowel: preserving bowel continuity as a gold standard. BMC Surg. 2021;21(1):339. doi: 10.1186/s12893-021-01332-x
4. Tang MH, Wong JS, Chia CL, Lee DJ. Meta-analysis on surgical management of colonic injuries in trauma: to divert or to anastomose? Eur J Trauma Emerg Surg. 2021;47(5):1381-8. doi: 10.1007/s00068-020-01555-2
5. Zhong W, Qiu C, Liu C, Fang C, Xia L, Liang J, et al. Efficacy of Laparoscopic Primary Repair in the Treatment of Colonic Perforation After Colonoscopy: A Review of 40,127 Patients. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech. 2016;26(6):e105-8. doi: 10.1097/SLE.0000000000000360
6. Loberman B, Kuhnreich E, Matter I, Sroka G. Laparoscopic management of iatrogenic colon perforation. Int J Colorectal Dis. 2023;38(1):259. doi: 10.1007/s00384-023-04550-2
7. Pau L, Navez J, Cawich SO, Dapri G. Laparoscopic Management of Blunt and Penetrating Abdominal Trauma: A Single-Center Experience and Review of the Literature. J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2021;31(11):1262-8. doi: 10.1089/lap.2020.0552
8. Beltzer C, Bachmann R, Strohäker J, Axt S, Schmidt R, Küper M, et al. Wertigkeit der Laparoskopie beim penetrierenden und stumpfen Abdominaltrauma – ein systematisches Review [Value of laparoscopy in blunt and penetrating abdominal trauma-a systematic review]. Chirurg. 2020;91(7):567-75. German. doi: 10.1007/s00104-020-01158-y
9. Gumeniuk K, Larionov A, Vikarchuk M, Makarov V, Nehoduiko V, Dotsenko V. [Laparoscopic removal of renal foreign body in an isolated gunshot penetrating abdominal wound (description of two clinical cases)]. Emergency Medicine (Ukraine). 2024;20(5):388-93. Ukrainian. doi: 10.22141/2224-0586.20.5.2024.1738
10. Gumeniuk K, Lurin I, Savytskyi O, Nehoduiko V, Makarov V, Smolianyk K. Surgical tactics in fire kidney injury and the first experience in performing laparoscopic nephrectomy at the II level of medical support (role II) in combat conditions: Case report. Int J Surg Case Rep. 2023;106:108046. doi: 10.1016/j.ijscr.2023.108046
11. Lurin I, Vorovskiy O, Makarov V, Khoroshun E, Nehoduiko V, Ryzhenko A, et al. Management of thoracoabdominal gunshot injuries by using minimally invasive surgery at role 2 deployed field hospitals in Ukraine. BMC Surg. 2024;24(1):183. doi: 10.1186/s12893-024-02475-3
12. Schild-Suhren S, Yilmaz E, Biggemann L, Seif A, Torsello GF, Uhlig A, et al. Management von Verletzungen parenchymatöser Abdominalorgane [Management of Injuries to the Parenchymal Abdominal Organs]. Zentralbl Chir. 2024;149(4):359-67. German. doi: 10.1055/a-2301-7951
13. Ietto G, Amico F, Pettinato G, Iori V, Carcano G. Laparoscopy in Emergency: Why Not? Advantages of Laparoscopy in Major Emergency: A Review. Life (Basel). 2021;11(9):917. doi: 10.3390/life11090917
14. Sermonesi G, Tian BWCA, Vallicelli C, Abu-Zidan FM, Damaskos D, Kelly MD, et al. Cesena guidelines: WSES consensus statement on laparoscopic-first approach to general surgery emergencies and abdominal trauma. World J Emerg Surg. 2023;18(1):57. doi: 10.1186/s13017-023-00520-9
15. Di Saverio S, Birindelli A, Podda M, Segalini E, Piccinini A, Coniglio C, et al. Trauma laparoscopy and the six w's: Why, where, who, when, what, and how? J Trauma Acute Care Surg. 2019;86(2):344-67. doi: 10.1097/TA.0000000000002130
16. Ndong A, Diallo AC, Diao ML, Tendeng JN, Sarr N, Racine IB, et al. Laparoscopic treatment for colonic injuries following penetrating trauma: A feasible option in a surgical department of Sub-Saharan Africa. Trauma Case Rep. 2022;42:100708. doi: 10.1016/j.tcr.2022.100708
17. Oosthuizen G, Buitendag J, Variawa S, Čačala S, Kong V, Xu W, et al. Penetrating colonic trauma and damage control surgery: Anastomosis or stoma?. ANZ J Surg. 2021;91(9):1874-80. doi: 10.1111/ans.16939