

Сучасні медичні технології



Том 17, № 3(66), липень – вересень 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 09.09.2025 р. № 1

Редакція:

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

Адреса редакції та видавця:



Запорізький державний медико-фармацевтичний університет,
6-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 Масія (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)
Еуджен Ткачук (Кишинів, Молдова)
С. І. Тертишний (Запоріжжя)
С. М. Фуркало (Київ)
С. Д. Шаповал (Запоріжжя)
В. Г. Яreshko (Запоріжжя)

Modern medical technology

Volume 17, No. 3, July – September 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. Bereznyskyi (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)
Eugen Tcaciuc (Chisinau, Moldova)
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

- 163** Аналіз експресії апоптоз-асоційованих білків у базальному магістоцелюлярному ядрі щурів при експериментальній нейродеструкції
Данукало М. В., Колесник Ю. М.
- 170** Роль рентгенівської денситометрії в діагностиці порушень кальцієвого обміну в пацієнтів після баріатричних операцій
Тодуров І. М., Калашніков О. О., Ющенко В. П., Гриневич А. А.
- 178** Оцінювання професійних ризиків від впливу зважених ультрадисперсних частинок промислового аерозолі для працівників металургійного підприємства
Шаравара Л. П., Дмитруха Н. М., Андрушишина І. М.
- 188** Роль апіксабану у запобіганні тромбозу та модуляції запалення при гломерулонефриті з нефротичним синдромом: результати проспективного повздовжнього когортного дослідження
Михалойко І. С., Яцишин Р. І., Чернюк Н. В., Камінський В. Я., Гуменюк М. Я.
- 195** Механічна підтримка кровообігу у пацієнтів у стані кардіогенного шоку
Танський В. Г.

Огляд літератури

- 199** Вибір антиаритмічного препарату ІС класу для лікування пацієнтів без структурних змін серця: клінічні переваги найпопулярніших засобів (огляд літератури)
Сидорова Н. М., Колесник М. Ю.
- 205** Ларингофарингеальний рефлюкс: сучасний погляд і суперечності
Кришталь В. М., Мельнікова О. В., Хоралець О. В., Ганчева О. В.
- 217** Гіпертензивні розлади під час вагітності: актуальні дані, короткострокові та віддалені наслідки
Ганжий І. Ю., Візір В. А., Деміденко О. В., Богуславська Н. Ю., Кучковський О. М.

Клінічні випадки

- 224** Рідкісна ембріональна пухлина центральної нервової системи в новонароджених: власний випадок і аналіз клінічних аналогів
Паніна А. С., Кузик П. В., Савчук Т. В., Жовнір В. А., Садикова А. Ж.
- 230** Досвід покращення результатів лікування дефектів скальпа методом FUE з DHI
Гиндич О. А.

Original research

- 163** Analysis of apoptosis-associated proteins expression in the basal magnocellular nucleus of rats under experimental neurodegeneration
Danukalo M. V., Kolesnyk Yu. M.
- 170** The role of X-ray densitometry in diagnosing calcium metabolism disorders in patients after bariatric surgery
Todurov I. M., Kalashnikov O. O., Yushchenko V. P., Hrynevych A. A.
- 178** Assessment of occupational risks from exposure to suspended ultrafine particles of industrial aerosol for workers of a metallurgical enterprise
Sharavara L. P., Dmytrukha N. M., Andrusyshyna I. M.
- 188** Apixaban in glomerulonephritis with nephrotic syndrome: thromboprophylaxis and pleiotropic effects in a prospective cohort study
Mykhaloiko I. S., Yatsyshyn R. I., Cherniuk N. V., Kaminskyi V. Ya., Humeniuk M. Ya.
- 195** Mechanical circulatory support in patients in cardiogenic shock
Tanskyi V. H.

Reviews of literature

- 199** Choosing a class IC antiarrhythmic drug for the treatment of patients without structural heart disease: clinical advantages of the most common agents (literature review)
Sydorova N. M., Kolesnyk M. Yu.
- 205** Laryngopharyngeal reflux: current perspectives and controversies
Kryshtal V. M., Melnikova O. V., Khorolets O. V., Hancheva O. V.
- 217** Hypertensive disorders in pregnancy: current evidence, short-term and long-term outcomes
Hanzhyi I. Yu., Vizir V. A., Demidenko O. V., Bohuslavska N. Yu., Kuchkovskyi O. M.

Clinical cases

- 224** Rare embryonal tumor of the central nervous system in newborns: case report and comparative clinical analysis
Panina A. S., Kuzyk P. V., Savchuk T. V., Zhovnir V. A., Sadykova A. Zh.
- 230** Experience in improving the results of treating scalp defects using the FUE method with DHI
Hyndych O. A.

Аналіз експресії апоптоз-асоційованих білків у базальному магноцелюлярному ядрі щурів при експериментальній нейродеструкції

М. В. Данукало^{ORCID A-D}, Ю. М. Колесник^{ORCID A,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:

апоптоз, p53, анексин A5, нейродегенерація, нейрони, мозок.

Keywords:

apoptosis, p53, Annexin A5, neurodegeneration, neurons, brain.

Надійшла до редакції /
Received: 29.04.2025

Після доопрацювання /
Revised: 19.06.2025

Схвалено до друку /
Accepted: 30.06.2025

Конфлікт інтересів:
відсутній.

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

Мета роботи – розширити сучасні уявлення про особливості експресії p53 й анексину A5 і характер їхніх кореляційних зв'язків у базальному магноцелюлярному ядрі (БМЯ) щурів на фоні колхіцин-індукованої нейродегенерації.

Матеріали і методи. Дослідження здійснено на 30 білих самцях щурів лінії Wistar. У 10 тварин змодельовано нейродеструкцію шляхом інтрацеребровентрикулярного (ІЦВ) введення колхіцину. Групи порівняння – інтактні (n = 10) та хібнооперовані тварини (n = 10). Групі хібнооперованих щурів замість колхіцину ІЦВ вводили 0,9 % NaCl. Надалі тварин евтаназували тіопенталом натрію та вилучали головний мозок для імунофлуоресцентного дослідження експресії p53 та анексину A5 (AnnV). Результати опрацьовані статистично.

Результати. Інтенсивність флуоресценції p53⁺-клітин у структурі головного мозку, яку вивчали, вірогідно не відрізнялась у щурів експериментальних груп. Водночас показник CTCF AnnV⁺-клітин у БМЯ щурів з ІЦВ введенням колхіцину вірогідно перевищував відповідний параметр інтактних і хібнооперованих експериментальних тварин – на 24,2 % і 46,9 % відповідно. Оцінювання ступеня колокалізації імунореактивного матеріалу до p53 та AnnV з ядерним барвником DAPI в клітинах БМЯ експериментальних щурів дало змогу встановити низьку колокалізацію для обох маркерів. Виявлено статистично значущу різницю за цим показником і для p53⁺-, і AnnV⁺-клітин у дослідженій структурі мозку тварин із груп порівняння порівняно зі щурами з експериментальною нейродеструкцією. Під час оцінювання кількості імунопозитивних клітин на фоні введення колхіцину визначено майже втричі більше p53⁺-клітин порівняно з інтактними і майже у 2,5 раза щодо хібнооперованих тварин. Зафіксовано майже вдвічі більше AnnV⁺-клітин у зразках від експериментальних тварин порівняно з відповідним показником щурів із груп порівняння.

Висновки. У БМЯ щурів з ІЦВ введенням колхіцину порівняно з тваринами з груп порівняння (інтактних та хібнооперованих) встановлено статистично більший показник CTCF AnnV⁺-, але не p53⁺- клітин та вірогідно більшу кількість p53⁺- і AnnV⁺-нейронів у зрізі. У тварин на фоні ІЦВ введення колхіцину порівняно з інтактними та псевдооперованими у БМЯ p53⁺-позитивні клітини характеризувалися вищим ступенем колокалізації імунореактивного матеріалу з DAPI. В експериментальних щурів на фоні ІЦВ введення колхіцину в нейронах БМЯ не виявлено залежності показника інтенсивності флуоресценції AnnV⁺-клітин від ступеня колокалізації DAPI з p53.

Сучасні медичні технології. 2025. Т. 17, № 3(66). С. 163-169

Analysis of apoptosis-associated proteins expression in the basal magnocellular nucleus of rats under experimental neurodegeneration

M. V. Danukalo, Yu. M. Kolesnyk

The aim. To expand current understanding of the expression characteristics of p53 and Annexin A5, as well as the nature of their correlations in the basal magnocellular nucleus (BMN) of rats undergoing colchicine-induced neurodegeneration.

Materials and methods. This study was conducted on 30 male Wistar rats. Neurodegeneration was induced in the group of animals (n = 10) via intracerebroventricular administration of colchicine. The comparison groups included intact rats (n = 10) and sham-operated rats (n = 10), the latter receiving an intracerebroventricular injection of 0.9 % NaCl instead of colchicine. Subsequently, the animals were euthanized with sodium thiopental, and their brains were collected for immunofluorescent analysis of p53 and Annexin A5 expression. The data obtained were analyzed statistically.

Results. The intensity of p53-positive cell fluorescence within the studied brain structure did not significantly differ between experimental groups. In contrast, the corrected total cell fluorescence of Annexin A5-positive cells in the BMN was significantly higher in colchicine-treated rats – by 24.2 % and 46.9 % – compared to intact and sham-operated animals, respectively. Evaluation of the colocalization degree between p53 and Annexin A5 immunoreactive materials with the nuclear stain DAPI in BMN cells demonstrated a low level of colocalization for both markers. However, compared to the neurodegeneration group, the intact and sham-operated animals showed statistically significant differences in this parameter for both p53-positive and Annexin A5-positive cells. Assessing the number of immunopositive cells, colchicine administration resulted in nearly a threefold increase in p53⁺ cells compared to intact animals and an approximately two-and-a-half-fold increase compared to sham-operated animals. Regarding Annexin A5⁺ cells, their number nearly doubled compared to both comparison groups. Colchicine treatment also led to a nearly threefold increase in p53⁺ cells and a twofold increase in Annexin A5⁺ cells compared to controls.

Conclusions. In the basal magnocellular nucleus of rats subjected to intracerebroventricular colchicine administration, a statistically significant increase in corrected total cell fluorescence values for Annexin A5-positive cells – but not for p53-positive cells – was observed compared to intact and sham-operated animals. Additionally, there was a significant increase in the number of both p53-positive and Annexin A5-positive neurons. Moreover, p53-positive cells in the BMN of colchicine-treated rats exhibited a higher degree of colocalization with DAPI compared to the comparison groups. Importantly, no correlation was found between the fluorescence intensity of Annexin A5-positive cells and the degree of DAPI colocalization with p53 in the neurons of the BMN under conditions of colchicine-induced neurodegeneration.

Modern medical technology. 2025;17(3):163-169

Базальне магноцелюлярне ядро (БМЯ), або ядро Мейнєрта – кластер холінергічних нейронів базальних відділів переднього мозку (групи Ch4), що забезпечує насамперед ацетилхолінову іннервацію кори головного мозку та амігдали [1,2]. Доведено, що ціла група нейродегенеративних захворювань, на перший погляд етіопатогенетично різних, як-от хвороба Альцгеймера [3], хвороба Паркінсона [4], деменція з тільцями Леві [5], хронічна травматична енцефалопатія [6], асоціюється з вираженою загибеллю нейронів у БМЯ. Внаслідок цього формується висхідна холінергічна деаферентація кори головного мозку з погіршенням когнітивних функцій, що є однією з ознак прогресування названих хвороб. Тому актуальним залишається дослідження механізмів і шляхів загибелі нейронів у БМЯ як потенційних терапевтичних мішеней для відтермінування розвитку глибокого когнітивного дефіциту.

Встановлено, що спільною рисою названих нейродегенеративних хвороб є ураження цитоскелета нейронів із супутнім порушенням аксонального транспорту. Згідно з висновками, що зробили E. G. Jorda et al., патохімічні шляхи, залучені до загибелі цих клітин, вивчено недостатньо. Однією з причин цього, на думку авторів, є відсутність експериментальних моделей, які давали б змогу здійснювати відповідні дослідження. Тому науковці запропонували використовувати для цього колхіцин – токсин, що призводить до uszkodження цитоскелета та ініціює процес нейроапоптозу [7].

Зауважимо, що загалом молекулярні шляхи цього виду клітинної загибелі доволі детально описано в науковій літературі, а отже вже сформовано певні уявлення про його ініціацію, перебіг і завершення. У низці аналітичних праць висвітлено численні міжмолекулярні взаємодії проапоптотичних (BIM, PUMA, BID, BMF, BAD, HRK, BIK, NOXA, каспази 3,7,8,9) та антиапоптотичних (BCL-2, BCL-XL, MCL-1, BCL-W, A1/BFL1) білків. Це свідчить про надзвичайну складність реалізації цього процесу і в разі природної загибелі «клітини, що відпрацювала», і в разі дії на здорову клітину пошкоджувального фактора сублетальної інтенсивності [8].

Водночас для окремих факторів, що беруть участь в апоптозі нейронів, зокрема p53 та анексин A5 (AnnV), підтверджено нейропротективну роль. Так, функції p53 виходять за межі регуляції клітинного циклу й ініціації апоптозу. Цей білок як фактор транскрипції може регулювати експресію численних генів, що беруть участь у різних клітинних процесах, зокрема відновленні ДНК й аутофагії [9,10,11].

Для AnnV також описано нейропротективну властивість, яку дослідники пов'язують з антикоагулянтною дією (шляхом зв'язування фосфатидилсерину з наступним запобіганням міжклітинній адгезії) [12], а також протизапальні й антиоксидантні ефекти (через пригнічення поляризації мікрогліальних M1 клітин і стимуляції антиоксидантного шляху Nrf2/HO-1). Крім того, для цього білка встановлено взаємодію з амілоїдогенними білками, що знижувало їхню токсичність при нейродегенеративних захворюваннях [13]. Функціональна спрямованість і p53, і AnnV істотно залежить від їхньої субклітинної локалізації. Ба більше, показано, що ядерна транслокація анексинів може призводити до їхньої взаємодії з ядерним p53 як кофактор та ініціювати апоптоз. Надалі встановили, що окремі анексини можуть специфічно зв'язуватися з p53-асоційованими сайтами внутрішнього входу рибосом (IRES), регулюючи в такий спосіб трансляцію цього білка [14].

Зауважимо, що проблема взаємодії цих важливих білків-регуляторів клітинного циклу залишається предметом багатьох досліджень, що дадуть змогу відкрити додаткові фармакологічні мішені для корекції нейродегенеративних захворювань.

Мета роботи

Розширити сучасні уявлення про особливості експресії p53 та анексину A5 і характер їхніх кореляційних зв'язків у базальному магноцелюлярному ядрі щурів на фоні колхіцин-індукованої нейродегенерації.

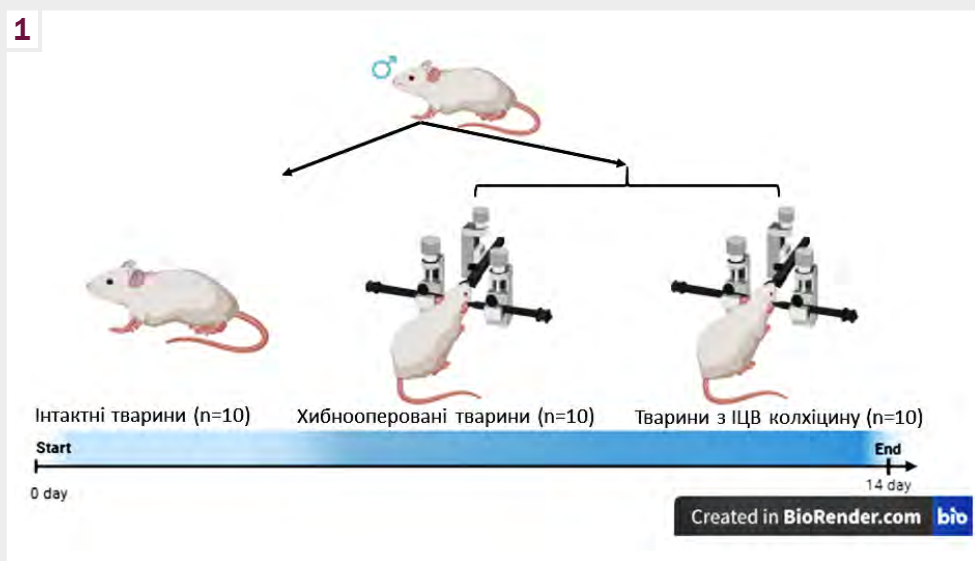


Рис. 1. Дизайн дослідження.

Матеріали і методи дослідження

Для експерименту відібрано групу з 30 самців щурів лінії Wistar віком 11–12 місяців, маса тіла – 250–350 г. Тварин утримували в стандартних умовах віварію Навчально-наукового медико-лабораторного центру Запорізького державного медико-фармацевтичного університету. Таким чином забезпечено контроль щодо зовнішніх факторів, що могли б вплинути на результати дослідження. Усі процедури здійснили відповідно до локальних і міжнародних протоколів з біоетики, як-от «Загальних етичних принципів проведення експериментів на тваринах» (Україна, 2001 рік), що узгоджені з Директивою 2010/63 ЄС Європейського парламенту та Ради «Про захист прав тварин, що використовуються в наукових цілях» від 22 вересня 2010 року). Комісія з питань біоетики Запорізького державного медико-фармацевтичного університету дала дозвіл на здійснення дослідження (протокол від 15 березня 2023 року № 2).

Експериментальних тварин поділили на 2 групи. У першій групі – 10 інтактних тварин. Другу групу ($n = 20$) поділили на 2 підгрупи: 2a ($n = 10$) – група контролю, яким під анестезією «Телазолом» інтрацеребровентрикулярно (ІЦВ) вводили фізіологічний розчин NaCl (37°C), 2б ($n = 10$), яким під таким самим наркозом ІЦВ вводили розчин колхіцину (37°C) (рис. 1).

Через 14 днів тварин виведено з експерименту шляхом одномоментної декапітації під знеболюванням «Тіопенталом» (тіопентал натрію 120 мг/кг внутрішньочеревинно). Для наступного гістологічного оцінювання мозок фіксували, дегідрували в серії спиртів концентрації, що зростає, потім перекладали послідовно в суміш спирту та хлороформу, чистий хлороформ і хлороформ з парапластом. Після цього препарати заливали в парапласт (MkCormick, США). Серійні зрізи завтовшки 5 мкм отримано на мікротомі Microm-325 (MicromCorp., Німеччина). Топографічну орієнтацію зрізів здійснено за стереотаксичним атласом мозку щура (рис. 2) [15].

Особливості експресії p53 і AnnV у нейронах БМЯ вивчено імунофлуоресцентним методом. Для цього гістологічні зрізи депарафінували, регідрували та демаскували в РТ-модулі (ThermoScientific, США) у цитратному буферному розчині ($\text{pH} = 6,0$) (ThermoScientific, США), інкубували в блокуючому буфері (SantaCruz Biotechnology, USA). Після цього нанесено відповідні моноклональні мишачі антитіла, кон'юговані з FITC (SantaCruz Biotechnology, USA) відповідно до інструкції виробника [16]. Для флуоресцентної візуалізації ядер клітин БМЯ застосовано DAPI (SantaCruz Biotechnology, USA).

Імунофлуоресцентне дослідження здійснили в ультрафіолетовому спектрі збудження на мікроскопі Axiolmager-M2 («Carl Zeiss», Німеччина) з камерою AxioCam-ERc 5s («Carl Zeiss», Німеччина). Мікрофотографії проаналізовано в ImageJ, обраховано такі показники:

– скориговану загальну клітинну флуоресценцію (corrected total cell fluorescence, CTCF), що характеризує вміст імунореактивного матеріалу (ІРМ) у клітині. Цей показник наведено в умовних одиницях імунофлуоресценції ($\text{Од}_\text{ф}$), обраховано за формулою: $\text{CTCF} = \text{ID}_1 - (S \times \text{ID}_0)$, де ID_1 – показник інтегрованої щільності імунопозитивної клітини, обрахований програмою автоматично, S – площа імунопозитивної клітини, ID_0 – показник інтегрованої щільності фону (клітини, що не мали видимої флуоресценції);

– кількість імунопозитивних клітин у зрізі мозку в зоні інтересу.

Колокалізацію ІРМ до p53 та AnnV з DAPI також оцінено за допомогою програми ImageJ на плагіні JACOP з визначенням коефіцієнта кореляції Пірсона (r), що характеризує ступінь лінійної залежності між інтенсивністю сигналів у двох зображеннях. Значення коефіцієнта, близькі до +1, свідчать про високий ступінь колокалізації, а значення, що близькі до -1 або 0, вказують на відсутність або негативну кореляцію відповідно [17].

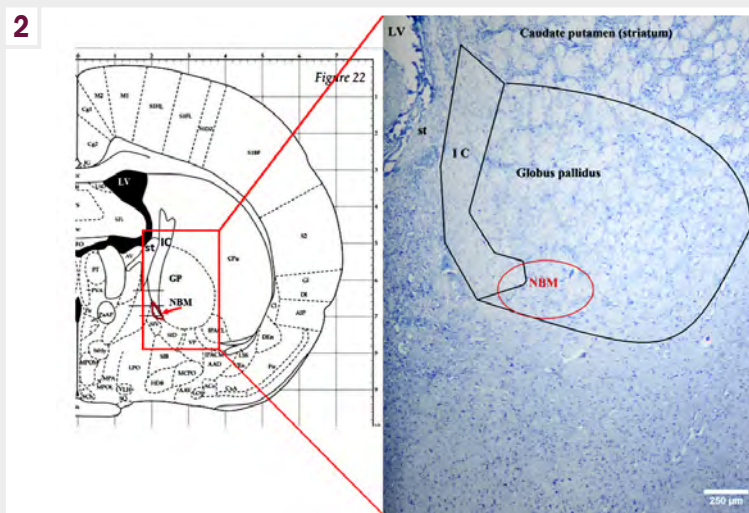


Рис. 2. Топографічне розташування нейронів у БМЯ мозку щура.

А: фрагмент стереотаксичного атласу мозку щура [15]; **Б:** оригінальне фото, забарвлення за Нислем; **NBM:** базальне магноцелюлярне ядро (nucleus basalis magnocellularis); **IC:** внутрішня капсула (internal capsule); **st:** кінцева смужка (stria terminalis); **LV:** бічний шлуночок (lateral ventricle).

Експериментальні дані опрацьовано з використанням пакета прикладних і статистичних програм Statistica (ліцензія № JPZ8041382130ARCN10-J) і Microsoft Excel 10.0 (Microsoft Corp., США). Відповідність даних із вибірки закону нормального розподілу перевірено за критерієм Шапіро–Вілکا. Для оцінювання достовірності відмінностей показників, що встановлені в експериментальних групах щурів та відповідали закону нормального розподілу даних, використано коефіцієнт Стюдента (t); якщо розподіл даних не відповідав нормальному закону, застосовано критерій Манна–Вітні (U). Для кореляційного аналізу обраховано коефіцієнти кореляції Кендала. Достовірними вважали відмінності при $p < 0,05$.

Результати

У результаті дослідження визначено особливості експресії p53 та AnnV в нейронах БМЯ на фоні ІЦВ введення колхіцину. Так, встановлено, що інтенсивність флуоресценції p53⁺-клітин у структурі головного мозку, яку вивчали, вірогідно не відрізнялась у щурів експериментальних груп. Показник CTCF AnnV⁺-клітин у БМЯ щурів з ІЦВ введенням колхіцину вірогідно перевищував відповідний параметр інтактних і хібнооперованих експериментальних тварин – на 24,2 % та 46,9 % відповідно. Зауважимо, що статистично значущі відмінності між інтактними і хібнооперованими тваринами за цим показником не зафіксовано (табл. 1).

У результаті оцінювання ступеня колокалізації IPM до p53 та AnnV із ядерним барвником DAPI в клітинах БМЯ експериментальних щурів встановлено достовірно вищу медіану коефіцієнта кореляції Пірсона і в p53⁺, і в AnnV⁺-клітинах БМЯ тварин з ІЦВ введенням колхіцину щодо інтактних і хібнооперованих щурів. Разом із тим, інтактні й хібнооперовані щури за цим показником статистично віро-

гідно не відрізнялися. В імунопозитивних клітинах БМЯ на фоні введення колхіцину рівень колокалізації DAPI із IPM до p53 наближався до середнього, а для AnnV залишався низьким (табл. 2).

Додатково здійснено кореляційний аналіз у групі тварин з ІЦВ введенням колхіцину – між показником CTCF AnnV⁺-клітин і ступенем колокалізації DAPI з IPM до p53 (r). Цей аналіз здійснено для оцінювання можливості впливу зміни субклітинної локалізації p53 на ступінь експресії AnnV у нейронах БМЯ цих щурів. Однак достовірний зв'язок не виявлено (дані не наведено).

Оцінювання кількості p53⁺- та AnnV⁺-клітин у БМЯ у зрізі головного мозку щурів експериментальних груп дало змогу встановити їхню вірогідно більшу кількість у щурів з ІЦВ введенням колхіцину порівняно з інтактними та хібнооперованими тваринами. Визначено майже втричі більше p53⁺-клітин порівняно з інтактними і майже у 2,5 раза щодо хібнооперованих тварин. Зафіксовано також майже дворазове збільшення AnnV⁺-клітин щодо обох груп порівняння. Зауважимо, що кількість імунопозитивних клітин до обох пептидів у групах інтакту та хібнооперованих щурів зівставна, статистично не відрізнялася (табл. 3).

Обговорення

У результаті дослідження встановлено вплив ІЦВ введення колхіцину на експресію апоптоз-асоційованих білків (p53 та AnnV) у БМЯ експериментальних щурів. У попередніх дослідженнях, що здійснені E. G. Jordà et al., показано особливості впливу колхіцину на нейрони, зокрема те, що цей токсин не пошкоджує ДНК, а отже не спричиняє повторного входження в клітинний цикл, не потребує прямої активації репаративних процесів і пов'язаних із ними білків, у тому числі й p53 [7].

Таблиця 1. Показники CTCF клітин, імунопозитивних до апоптоз-асоційованих білків, у БМЯ головного мозку щурів, Ме [Q1; Q4]

Експериментальна група	p53 ⁺ -клітини, Од _ф	AnnV ⁺ -клітини, Од _ф
Інтактні тварини, n = 10	6137,47 [4251,36; 7880,03]	3239,50 [1889,31; 4900,34]
Хібнооперовані тварини, n = 10	4860,98 [3065,88; 7309,35]	2739,18 [1956,03; 3902,76]
Тварини з ІЦВ введенням колхіцину, n = 10	5212,23 [3134,24; 7777,14]	4024,89 [2694,63; 6374,05] ^{1,2}

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

Таблиця 2. Ступінь колокалізації DAPI з IPM до p53 та AnnV в імунопозитивних клітинах БМЯ головного мозку щурів експериментальних груп, Ме [Q1; Q4]

Експериментальна група	p53 ⁺ -клітини, г	AnnV ⁺ -клітини, г
Інтактні тварини, n = 10	0,27 [0,15; 0,46]	0,13 [0,09; 0,22]
Хібнооперовані тварини, n = 10	0,37 [0,25; 0,48]	0,16 [0,08; 0,29]
Тварини з ІЦВ введенням колхіцину, n = 10	0,45 [0,28; 0,57] ^{1,2}	0,22 [0,10; 0,41] ^{1,2}

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

Таблиця 3. Кількість клітин, імунопозитивних до апоптоз-асоційованих білків у зрізі БМЯ головного мозку щурів, Ме [Q1; Q4]

Експериментальна група	p53 ⁺ -клітини	AnnV ⁺ -клітини
Інтактні тварини, n = 10	3 [3; 4]	3,5 [3; 4]
Хібнооперовані тварини, n = 10	4 [2; 5]	3 [2,5; 4,5]
Тварини з ІЦВ введенням колхіцину, n = 10	10 [8; 14] ^{1,2}	6 [4; 13] ^{1,2}

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

Це спостереження підтверджено тим, що інгібітори PARP-1 (Poly(ADP-ribose) polymerase 1) – білка, що активується при пошкодженні ДНК, – майже не мали впливу на перебіг колхіцин-індукованого апоптозу в культурі гранулярних нейронів мозочка [7].

Хоча ці дані пояснюють, чому під час нашого дослідження не виявлено статистичні відмінності за показником CTCF p53⁺-клітин у БМЯ між тваринами із груп порівняння та після ІЦВ введення колхіцину, все ж не можна повністю відкидати роль p53 у колхіцин-індукованій нейродеструкції. Зауважимо, що попередні експерименти здійснено на чистих нейрональних культурах, де не було GFAP⁺-клітин (маркер, що експресується переважно астроглією), а отже було виключено можливу роль активованих астроцитів, які продукують цілу низку речовин (активні форми кисню, оксид азоту, матричні металопротеїнази, а також цитокіни, як-от фактор некрозу пухлин α), й окремі з них можуть активувати p53 у нейронах [18].

Інший факт, що свідчить про залученість p53 до колхіцин-індукованій нейродеструкції, – регуляція активності цього протеїна різними посттрансляційними модифікаціями, і ключова з них – фосфорилування, що запобігає убівітуванню цього білка, сприяє його стабілізації та наступній ядерній транслокації [11].

Показано, що вплив колхіцину на нейрони призводить до активації циклін-залежної кінази (cdk5), що бере участь у процесах гіперфосфорилування, зокрема і p53 [7, 11]. Зауважимо, що активність cdk5 залежить від концентрації йонів кальцію в клітині [19], і це ще раз акцентує на важливості

врахування ролі мікрооточення та ексайтотоксичності під час вивчення колхіцин-індукованої нейродеструкції, а також визначає обмеження, з якими асоційовані *in vitro* дослідження у цьому напрямі. Отже, отримані в результаті дослідження дані показали, що колхіцин все ж впливає на активність p53 в експериментах *in vivo*, разом із тим змінюючи його внутрішньоклітинну локалізацію в нейронах БМЯ експериментальних щурів.

Крім того, встановлено, що зміна субклітинної локалізації p53 не впливає на ступінь експресії AnnV у нейронах БМЯ експериментальних щурів з ІЦВ введенням колхіцину. Можливо, функціональна залежність між p53 та анексинами характерна для клітин із нестабільним клітинним циклом (оскільки власне і була описана для клітинної лінії а549 аденокарциноми легень людини) [14]. При цьому ступінь колокалізації IPM до AnnV із DAPI у нейронах БМЯ у тварин на фоні внутрішньошлуночкового введення колхіцину залишався низьким.

Втім, збільшення кількості імунопозитивних до AnnV клітин на фоні експресії цього білка, що переважала, в нейронах БМЯ у цих тварин порівняно зі щурами з груп порівняння може свідчити про те, що введення нейротоксину призводить до загибелі нейронів шляхом не тільки апоптозу, але й некрозу. Так, для AnnV описано здатність зв'язуватися з некротизованими клітинами [20].

Ще раніше K. Sennvik et al. на первинній культурі нейронів кори головного мозку щурів показали, що через добу після додавання до культури колхіцину кількість апоптотичних

нейронів переважала над некротизованими, а через 48 годин популяція нейронів, які загинули шляхом апоптозу та некрозу, вивільнювалась [21].

Отже, на підставі результатів дослідження припускаємо, що внаслідок ІЦВ введення колхіцину в БМЯ формується гетерогенний пул клітин, які експресують p53 та AnnV. Це підтверджено відсутністю кореляційних зв'язків між показниками експресії цих маркерів, а також безпосередньо різним характером їхньої експресії. Можливо, це пов'язано з різними формами клітинної загибелі, що виникає в нейронах БМЯ на фоні введення нейротоксину з наступним порушенням гістоархітеконики, виявлене в попередніх дослідженнях [22,23].

Висновки

1. У базальному магноцелюлярному ядрі щурів з інтрацеребровентрикулярним введенням колхіцину порівняно з тваринами з груп порівняння (інтактними та хібнооперованими) встановлено статистично більший показник STCF AnnV⁺-клітин (але не p53⁺-клітин) і вірогідно більшу кількість p53⁺-, і AnnV⁺-нейронів у зрізі.

2. У тварин на фоні інтрацеребровентрикулярного введення колхіцину порівняно з інтактними та псевдооперованими щурами у базальному магноцелюлярному ядрі p53⁺-позитивні клітини характеризуються більшим ступенем колокалізації імунореактивного матеріалу з DAPI.

3. В експериментальних щурів на фоні інтрацеребровентрикулярного введення колхіцину в нейронах базального магноцелюлярного ядра не виявлено залежність показника інтенсивності флуоресценції AnnV⁺-клітин від ступеня колокалізації DAPI з p53.

Фінансування

Дослідження виконано в рамках НДР Запорізького державного медико-фармацевтичного університету: «Дисфункція нейро-гуморальної регуляції в патогенезі метаболічних розладів та когнітивних порушень при експериментальній патології», державний реєстраційний № 0123U103051 (2023–2028).

Відомості про авторів:

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

ORCID ID: 0000-0003-3413-945X

Колесник Ю. М., д-р мед. наук, професор каф. патологічної фізіології з курсом нормальної фізіології, ректор Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, заслужений діяч науки і техніки України. ORCID ID: 0000-0002-1556-5085

Information about the authors:

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

Kolesnyk Yu. M., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Pathological Physiology with the Course of Normal Physiology, Rector of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Honored Science and Technology Figure of Ukraine.



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

References

- Oswald MJ, Han Y, Li H, Marashli S, Oglo DN, Ojha B, et al. Cholinergic basal forebrain nucleus of Meynert regulates chronic pain-like behavior via modulation of the prelimbic cortex. *Nat Commun.* 2022;13(1):5014. doi: [10.1038/s41467-022-32558-9](https://doi.org/10.1038/s41467-022-32558-9)
- Soma S, Suematsu N, Sato AY, Tsunoda K, Bramian A, Reddy A, et al. Acetylcholine from the nucleus basalis magnocellularis facilitates the retrieval of well-established memory. *Neurobiol Learn Mem.* 2021;183:107484. doi: [10.1016/j.nlm.2021.107484](https://doi.org/10.1016/j.nlm.2021.107484)
- Mieling M, Meier H, Bunzeck N. Structural degeneration of the nucleus basalis of Meynert in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease – Evidence from an MRI-based meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* 2023;154:105393. doi: [10.1016/j.neubiorev.2023.105393](https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2023.105393)
- Wilson H, de Natale ER, Politis M. Nucleus basalis of Meynert degeneration predicts cognitive impairment in Parkinson's disease. *Handb Clin Neurol.* 2021;179:189-205. doi: [10.1016/B978-0-12-819975-6.00010-8](https://doi.org/10.1016/B978-0-12-819975-6.00010-8)
- Schumacher J, Taylor JP, Hamilton CA, Firbank M, Cromarty RA, Donaghy PC, et al. In vivo nucleus basalis of Meynert degeneration in mild cognitive impairment with Lewy bodies. *Neuroimage Clin.* 2021;30:102604. doi: [10.1016/j.nicl.2021.102604](https://doi.org/10.1016/j.nicl.2021.102604)
- Mufson EJ, Kelley C, Perez SE. Chronic traumatic encephalopathy and the nucleus basalis of Meynert. *Handb Clin Neurol.* 2021;182:9-29. doi: [10.1016/B978-0-12-819973-2.00002-2](https://doi.org/10.1016/B978-0-12-819973-2.00002-2)
- Jordà EG, Verdager E, Jimenez A, Aribia SG, Allgaier C, Pallàs M, et al. Evaluation of the neuronal apoptotic pathways involved in cytoskeletal disruption-induced apoptosis. *Biochem Pharmacol.* 2005;70(3):470-80. doi: [10.1016/j.bcp.2005.04.036](https://doi.org/10.1016/j.bcp.2005.04.036)
- Moujalled D, Strasser A, Liddell JR. Molecular mechanisms of cell death in neurological diseases. *Cell Death Differ.* 2021;28(7):2029-44. doi: [10.1038/s41418-021-00814-y](https://doi.org/10.1038/s41418-021-00814-y)
- Hernández Borrero LJ, El-Deiry WS. Tumor suppressor p53: Biology, signaling pathways, and therapeutic targeting. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer.* 2021;1876(1):188556. doi: [10.1016/j.bbcan.2021.188556](https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2021.188556)
- Clark JS, Kaye R, Abate G, Uberti D, Kinnon P, Picciarelli S. Post-translational Modifications of the p53 Protein and the Impact in Alzheimer's Disease: A Review of the Literature. *Front Aging Neurosci.* 2022;14:835288. doi: [10.3389/fnagi.2022.835288](https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.835288)
- Almeida A, Sánchez-Morán I, Rodríguez C. Mitochondrial-nuclear p53 trafficking controls neuronal susceptibility in stroke. *IUBMB Life.* 2021;73(3):582-91. doi: [10.1002/iub.2453](https://doi.org/10.1002/iub.2453)
- Dong X, Liu W, Shen Y, Houck K, Yang M, Zhou Y, et al. Anticoagulation targeting membrane-bound anionic phospholipids improves outcomes of traumatic brain injury in mice. *Blood.* 2021;138(25):2714-26. doi: [10.1182/blood.2021011310](https://doi.org/10.1182/blood.2021011310)
- Bartolome F, Krzyzanowska A, de la Cueva M, Pascual C, Antequera D, Spuch C, et al. Annexin A5 prevents amyloid-β-induced toxicity in choroid plexus: implication for Alzheimer's disease. *Sci Rep.* 2020;10(1):9391. doi: [10.1038/s41598-020-66177-5](https://doi.org/10.1038/s41598-020-66177-5)
- Sharathchandra A, Lal R, Khan D, Das S. Annexin A2 and PSF proteins interact with p53 IRES and regulate translation of p53 mRNA. *RNA Biol.* 2012;9(12):1429-39. doi: [10.4161/rna.22707](https://doi.org/10.4161/rna.22707)
- Paxinos G, Watson C. *The Rat Brain in stereotaxic coordinates.* London: Elsevier, Academic Press; 2018.
- Santa Cruz Biotechnology. Immunofluorescence Cell Staining [Internet]. www.scbt.com. Available from: <https://www.scbt.com/resources/protocols/immunofluorescence-cell-staining>
- Aditya V, Tambe V, Yue W. Development of a Novel Automated Workflow in Fiji ImageJ for Batch Analysis of Confocal Imaging Data to Quantify Protein Colocalization Using Manders Coefficient. *Bio Protoc.* 2025;15(7):e5285. doi: [10.21769/BioProtoc.5285](https://doi.org/10.21769/BioProtoc.5285)
- Murray TE, Richards CM, Robert-Gostlin VN, Bernath AK, Lindhout IA, Klegeris A. Potential neurotoxic activity of diverse molecules released by astrocytes. *Brain Res Bull.* 2022;189:80-101. doi: [10.1016/j.brainres-bull.2022.08.015](https://doi.org/10.1016/j.brainres-bull.2022.08.015)
- Toro-Fernández LF, Zuluaga-Monares JC, Saldarriaga-Cartagena AM, Cardona-Gómez GP, Posada-Duque R. Targeting CDK5 in Astrocytes Promotes Calcium Homeostasis Under Excitotoxic Conditions. *Front Cell Neurosci.* 2021;15:643717. doi: [10.3389/fncel.2021.643717](https://doi.org/10.3389/fncel.2021.643717)
- Li YZ, Wang YY, Huang L, Zhao YY, Chen LH, Zhang C. Annexin A protein family in atherosclerosis. *Clin Chim Acta.* 2022;531:406-17. doi: [10.1016/j.cca.2022.05.009](https://doi.org/10.1016/j.cca.2022.05.009)

21. Sennvik K, Benedikz E, Fastbom J, Sundström E, Winblad B, Ankarcrona M. Calcium ionophore A23187 specifically decreases the secretion of beta-secretase cleaved amyloid precursor protein during apoptosis in primary rat cortical cultures. *J Neurosci Res*. 2001 Mar 1;63(5):429-37. doi: [10.1002/1097-4547\(20010301\)63:5<429::AID-JNR1038>3.0.CO;2-U](https://doi.org/10.1002/1097-4547(20010301)63:5<429::AID-JNR1038>3.0.CO;2-U)
22. Danukalo MV, Kolesnyk YM. [Pathogenetic features of iNOS expression in the basal magnocellular nucleus of rats against the background of experimental neurodegeneration]. *Pathologia*. 2024;21(2):93-9. Ukrainian. doi: [10.14739/2310-1237.2024.2.303264](https://doi.org/10.14739/2310-1237.2024.2.303264)
23. Danukalo MV, Kolesnyk YM. [The specificity of iNOS expression indicators in the basal magnocellular nucleus of rats under early pathogenetic correction in experimental neurodestruction]. *Zaporozhye medical journal*. 2024;26(5):379-86. Ukrainian. doi: [10.14739/2310-1210.2024.5.309732](https://doi.org/10.14739/2310-1210.2024.5.309732)

The role of X-ray densitometry in diagnosing calcium metabolism disorders in patients after bariatric surgery

I. M. Todurov^{id A,E,F}, O. O. Kalashnikov^{id B,C,D}, V. P. Yushchenko^{id A,B}, A. A. Hrynevych^{id D,E}

State Scientific Institution "Center for Innovative Medical Technologies of the National Academy of 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:

obesity, bariatric surgery, sleeve gastrectomy, biliopancreatic bypass with duodenal switch, X-ray densitometry, calcium metabolism disorders.

Ключові слова:

ожиріння, бариатрична хірургія, рукавна резекція шлунка, біліопанкреатичне шунтування з виключенням дванадцятипалої кишки, рентгенівська денситометрія, порушення кальцієвого обміну.

Надійшла до редакції /
Received: 30.04.2025

Після доопрацювання /
Revised: 23.06.2025

Схвалено до друку /
Accepted: 27.06.2025

Конфлікт інтересів:
відсутній.

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

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

Obesity and bariatric surgery are global medical challenges; however, they are associated with the risk of developing calcium metabolism disorders, which may lead to osteopathies and fractures. Dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) plays a key role in the detection of such disorders.

Aim: to analyze the role of X-ray densitometry in diagnosing calcium metabolism disorders in patients after bariatric surgery.

Materials and methods. A retrospective study was conducted on 31 obese patients after bariatric surgery: sleeve gastrectomy (SG) (n = 14) and biliopancreatic diversion with duodenal switch (BPD-DS) (n = 17). Anthropometric data, levels of ionized calcium, 25(OH)D, and parathyroid hormone (PTH), as well as bone mineral density indicators assessed by DXA, were evaluated. Statistical analysis was performed using SPSS version 23.

Results. At an average of 40.7 ± 11.4 months postoperatively, all patients were found to have vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism. The T-score in the BPD-DS group (-1.77 ± 0.9) was significantly lower than in the SG group (0.47 ± 1.26) ($p < 0.001$). Osteopathies were more frequently observed after BPD-DS: osteopenia was found in 58.8 % of patients and osteoporosis in 17.6 %. A strong inverse correlation was identified between PTH levels and T-score ($r_s = -0.71$, $p = 0.001$), highlighting the influence of hyperparathyroidism on the reduction of bone mineral density.

Conclusions. DXA is a highly effective method for diagnosing calcium metabolism disorders after bariatric surgery, enabling the detection of early forms of osteopathies. Patients after BPD-DS have a higher risk of osteopenia and osteoporosis compared to patients after SG. X-ray densitometry combined with laboratory monitoring of calcium-phosphorus metabolism should become a standard part of follow-up to ensure timely detection and prevention of complications.

Modern medical technology. 2025;17(3):170-177

Роль рентгенівської денситометрії в діагностиці порушень кальцієвого обміну в пацієнтів після бариатричних операцій

I. М. Тодуров, О. О. Калашніков, В. П. Ющенко, А. А. Гриневич

Ожиріння та бариатричні операції є глобальною медичною проблемою, однак вони супроводжуються ризиком розвитку порушень кальцієвого обміну, що може призвести до остеопатій і переломів. Особливу роль у виявленні таких порушень відіграє рентгенівська денситометрія (DXA).

Мета роботи – проаналізувати роль рентгенівської денситометрії в діагностиці порушень кальцієвого обміну у пацієнтів після бариатричних операцій.

Матеріали і методи. Здійснили ретроспективне дослідження 31 пацієнта з ожирінням після бариатричних операцій: рукавної резекції шлунка (РРШ) (n = 14) та біліопанкреатичного шунтування (БПШ) (n = 17). Оцінювали антропометричні дані, рівні іонізованого кальцію, 25(OH)D та паратгормона, а також показники мінеральної щільності кісткової тканини за допомогою DXA. Статистичний аналіз виконали за допомогою програми SPSS 23.

Результати. Через $40,7 \pm 11,4$ місяця після операції в усіх пацієнтів виявлено гіповітаміноз D і вторинний гіперпаратиреоз. Встановили значно нижчий показник T-score у групі БПШ ($-1,77 \pm 0,9$), ніж у групі РРШ ($0,47 \pm 1,26$) – $p < 0,001$. Остеопатії частіше визначали після БПШ: остеопенію – у 58,8 % пацієнтів, остеопороз – у 17,6 %. Встановлено сильний обернений кореляційний зв'язок між рівнем ПТГ та T-score ($r_s = -0,71$, $p = 0,001$), що підтверджує вплив гіперпаратиреозу на зниження мінеральної щільності кісткової тканини.

Висновки. DXA є високоефективним методом діагностики порушень кальцієвого обміну після бариатричних операцій, що дає змогу виявляти ранні форми остеопатій. Пацієнти після БПШ мають вищий ризик остеопенії та остеопорозу порівняно з пацієнтами після РРШ. Рентгенівська денситометрія у поєднанні з лабораторним моніторингом кальцієво-фосфорного обміну має стати стандартом обстеження для своєчасного виявлення та профілактики ускладнень.

Сучасні медичні технології. 2025. Т. 17, № 3(66). С. 170-177

Obesity has become a global pandemic in recent decades. Globally, more than 650 million people are obese, a staggering 13 % of the adult population, and more than 400 million have diabetes. The impact of these diseases on morbidity, mortality, quality of life, and healthcare costs is well documented in the current literature [1].

Obesity is a chronic metabolic disease that causes numerous systemic consequences and poses a serious threat to public health on a global scale. Pathophysiological changes that occur with excessive accumulation of adipose tissue affect most organs and systems of the body. One of the key mechanisms is the development of insulin resistance, but this is only part of a broader problem – metabolic dysregulation [1].

Obesity significantly increases the risk of developing cardiovascular diseases, including hypertension, coronary heart disease, heart failure, and various types of arrhythmias. Fatty deposits, especially visceral fat, contribute to chronic systemic inflammation, increased levels of atherogenic lipids, and activation of the renin-angiotensin-aldosterone system, which ultimately leads to vascular dysfunction [1].

Numerous meta-analyses confirm that bariatric surgery is more effective than conservative methods of treating obesity. Bariatric surgery is classified into three main methods: restrictive, malabsorptive, and combined. The technique depends on the extent to which the stomach volume changes and whether small intestine bypass surgery is planned. After surgery, it is possible to achieve a stable long-term reduction in overweight, as well as to compensate for the comorbidities associated with obesity [2].

However, despite the significant positive impact of surgery on body weight and obesity-related diseases, vitamin and mineral deficiencies may develop in the long-term postoperative period. This is especially true for malabsorptive and combined methods. Most often, there is a lack of calcium, vitamin D, vitamin B12, iron, folic acid, copper, selenium, and zinc. Deficiencies of these substances can cause serious metabolic disorders, which can further lead to irreversible changes in the body [3].

It is known that obesity itself is associated with an imbalance of certain micronutrients and hormones, including vitamin D, calcium, and parathyroid hormone (PTH). In addition, weight loss is a risk factor for bone loss, which significantly increases the likelihood of pathological fractures [4].

Researchers have studied the relationship between bariatric surgery and the development of secondary hyperparathyroidism (SHPT), which, according to one theory, occurs as a result of impaired calcium absorption. For example, 40 % of patients after Roux-en-Y gastric bypass (RYGB) develop SHPT, and after biliopancreatic bypass, this figure can reach 100 % [5].

Secondary hyperparathyroidism leads to increased calcium resorption from bones, which can eventually cause osteopenia, osteoporosis, and osteomalacia. This is especially dangerous for overweight patients, as a decrease in bone density increases the risk of pathological fractures, which, in turn, contributes to an increase in the level of disability of such patients [6,7].

Modern osteodensitometry, in particular dual-energy X-ray absorptiometry (DXA), is much better than the old methods of assessing bone density. It is accurate, gives a very low radiation dose, and helps to detect osteoporosis at an early stage.

Unlike older X-rays and ultrasound, DXA shows bone health in important areas such as the lower back, hip, and forearm, which helps predict the risk of fractures. Ultrasound is less accurate, especially when it comes to tracking changes over time. Modern DXA devices have programs that calculate density indicators themselves, which makes diagnostics more convenient for the doctor [8,9].

Of particular relevance to this study is the in-depth study of calcium metabolism disorders in patients after bariatric surgery, who have changes in bone metabolism due to rapid weight loss and impaired absorption of calcium and vitamin D.

Aim

To analyze the role of X-ray densitometry in diagnosing calcium metabolism disorders in patients after bariatric surgery.

Materials and methods

This retrospective study was based on the analysis of the treatment outcomes of 31 obese patients who underwent bariatric surgery.

This study was approved by the Commission on Compliance with Bioethics in conducting experimental and clinical research at the State Scientific Institution “Centre of Innovative Medical Technologies of the National Academy of Sciences of Ukraine” (protocol No. 1 dated March 26, 2025). All studies used the Declaration of Helsinki (6th edition, revised 2008, Seoul) and the Universal Declaration of Bioethics and Human Rights (2006).

Prior to the start of the study, written informed consent was obtained from all participants for voluntary participation and the processing of personal data.

The inclusion criteria were: age of patients from 19 to 70 years; body mass index (BMI) from 35 to 70 kg/m²; preoperative levels of vitamin D, ionized calcium and parathyroid hormone within normal limits; absence of organic pathology according to ultrasound of the parathyroid glands; patients who were diagnosed with SHPT in the postoperative period; postoperative period of more than 36 months; written consent for the processing of personal data was obtained.

Exclusion criteria: patients who had a preoperative abnormality of one of the indicators (vitamin D, ionized calcium, or parathyroid hormone; concomitant pathology that could affect calcium-phosphorus metabolism, including chronic kidney disease and type 2 diabetes mellitus; postmenopausal women; complications that occurred in the early postoperative period.

The patients included in this study were divided into 2 groups depending on the type of surgery. Thus, the first group of the study included 14 patients who underwent sleeve gastrectomy (SG), and the second group included 17 patients who underwent biliopancreatic bypass with duodenal switch according to Hess–Marceau (BPD).

The data assessed (in addition to age and sex) included: preoperative body weight, BMI, and excessive body weight (EBW); postoperative body weight, BMI, and percentage of excessive body weight loss (%EBWL). Body weight and overweight were measured in kilograms (kg), BMI in kg/m² and %EBWL in percent.

Laboratory parameters analyzed in this study were ionized calcium (Ca^{2+} , mmol/L), 25-hydroxycalciferol (25(OH)D, ng/mL), and PTH (pg/mL).

Laboratory tests were performed on an EasyLyte Calcium biochemical analyzer (Medica, USA) and a CL-1000i chemiluminescence analyzer (Mindray, China).

The diagnosis of secondary hyperparathyroidism (SHPT) was made in the case of elevated PTH levels above 88 pg/mL. Vitamin D hypovitaminosis was diagnosed in case of 25-hydroxycalciferol decrease below 20 ng/mL. The normal level of ionized calcium was in the range of 1.11–1.33 mmol/L.

X-ray densitometry, namely dual-energy X-ray absorptiometry (DXA), was performed on a FDX Visionary-DR, Fujifilm. Data that were evaluated – T-score.

Normal T-score according to the WHO (World Health Organization): normal – from +1.0 to -1.0; osteopenia (reduced bone density, risk of osteoporosis) – -1.1 to -2.4; osteoporosis – ≤ -2.5 ; severe osteoporosis (with fractures) – ≤ -2.5 with one or more fractures caused by bone fragility.

Indicators assessed after the surgery: anthropometric (weight, BMI), percentage of excessive body weight loss (%EBWL)), laboratory ionized calcium (iCa^{2+}), 25(OH)D and PTH.

Statistical processing of the data was carried out using the methods of variation and descriptive statistics with the help of the statistical analysis package SPSS Statistics: an IBM Company, version 23. Before starting the data analysis, all indicators were checked for normality of distribution using the Shapiro–Wilcoxon test and for equality of variances using the Levene's criterion. The statistical indicators of descriptive statistics used in the study were mean (M) and standard deviation (SD). The assessment of statistically significant differences in relative indicators was carried out using the criterion χ^2 Pearson's square with Yates' correction. To evaluate statistically significant differences in the mean values of quantitative attributes subject to the law of normal distribution, parametric methods of evaluation in independent groups were used (Student's t-test). The Spearman's rank correlation coefficient (rs) was used to assess the degree of dependence between variables. Differences in the results were considered statistically significant at $p < 0.05$, which provides a 95 % probability level.

Results

The average age of all patients was 43.8 ± 11.6 years, ranging from 24 to 67 years. Patients of the first group were slightly younger compared to patients of the second group, 42.1 ± 12.6 years and 45.2 ± 8.5 years, respectively, but this difference did not reach statistical significance ($t = 0.6$, $p = 0.5$).

The ratio of men to women was almost the same, with 7/7 in the first group and 9/8 in the second group. Both groups were comparable in terms of frequency distribution by gender ($\chi^2 = 0.04$, $p = 0.94$).

The preoperative body weight of all patients included in this study ranged from 106 kg to 215 kg, with a mean value of 150.7 ± 29.3 kg. Accordingly, the average BMI was 50.5 ± 8.6 kg/m². Patients of the second group were slightly heavier before the operation, so the average BMI in the first group was 46.8 ± 4.6 kg/m², and in the second – 53.6 ± 9.9 kg/m². As

a result, the average value of overweight in the first group was lower compared to the same indicator in the second group, 72.8 ± 14.1 kg and 92.9 ± 27.8 kg, respectively. This difference between the groups reached statistical significance ($p < 0.05$).

All patients had normal calcium metabolism (Ca^{2+} , 25(OH)D and PTH) before surgery. As a result, when comparing the mean values between the groups, no statistically significant difference was recorded in any case ($p > 0.05$).

Despite the fact that the patients of the first group were younger than the patients of the second group, there was no statistically significant difference between the groups after analyzing the frequency distribution of patients by the nature of concomitant pathology ($p > 0.05$).

The average postoperative period for all patients, when X-ray densitometry and laboratory control were performed, was 40.7 ± 11.4 months.

Table 1 shows the indicators that were recorded in the postoperative period. Thus, the average value of body weight and BMI in the first group was slightly higher compared to the same indicators in the second group ($p < 0.05$). As a result, patients after biliopancreatic shunting with duodenal switch according to Hess-Marceau showed a statistically significant greater loss of excess body weight, with the average value in the first group being 57.1 ± 16.9 % versus 79.2 ± 11.1 % in the second group ($t = 4.2$, $p = 0.0004$).

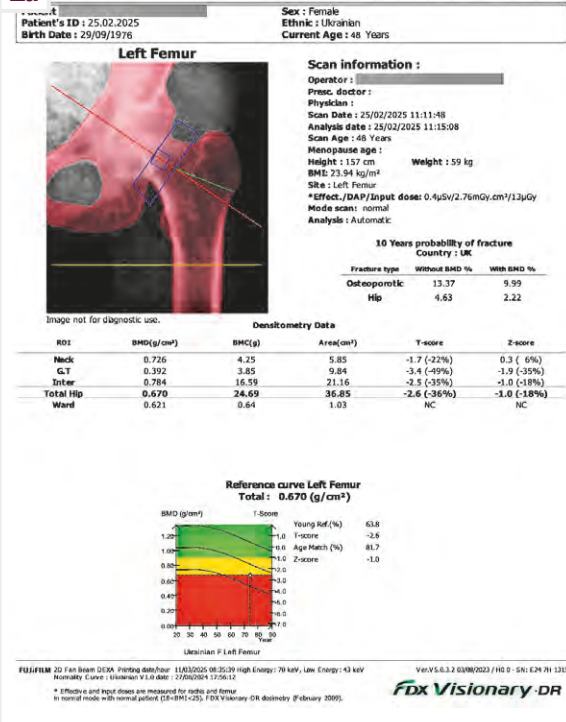
The present study included patients who were diagnosed with SHPT after surgery. Therefore, as a result, all patients had hypovitaminosis of vitamin D and hyperparathyroidism in laboratory results. At the same time, almost all patients had normal calcium levels. Hypocalcemia was noted in only 6 patients after surgery (3 patients from each group).

When comparing the laboratory parameters of calcium metabolism between the groups, a statistically significant difference was found only in the level of PTH. Thus, in the first group, the mean value was 102.4 ± 7.1 pg/mL, and in the second group – 167.5 ± 37.5 pg/mL, respectively ($t = 7.1$, $p = 0.0001$). There was no statistically significant difference between the mean values of Ca^{2+} and 25(OH)D ($p > 0.05$).

Dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) is a non-invasive method used to measure bone mineral density. The procedure takes about 10–20 minutes and does not require any special preparation. The patient lies down on the scanner table, and the movable “arm” of the device slowly moves over the body, simultaneously directing low-energy X-rays from two sources. Based on the absorption of these rays by bones and soft tissues, the computer calculates the exact values of bone mineral density in key areas of the skeleton, usually in the lumbar spine, femoral neck, or forearm. One of the main parameters obtained during the DXA analysis is the T-Score, which compares the patient's bone mineral density to the average of healthy young adults. The lower the score, the higher the risk of fractures. Fig. 1 shows a dual-energy X-ray absorptiometry report performed on a patient after biliopancreatic bypass with duodenal switch according to Hess-Marceau on the FDX Visionary-DR, Fujifilm.

After analyzing the data obtained after DXA, it was found that the T-score values in the group of patients after BPB were significantly lower compared to those in the group of patients after

1a



1b

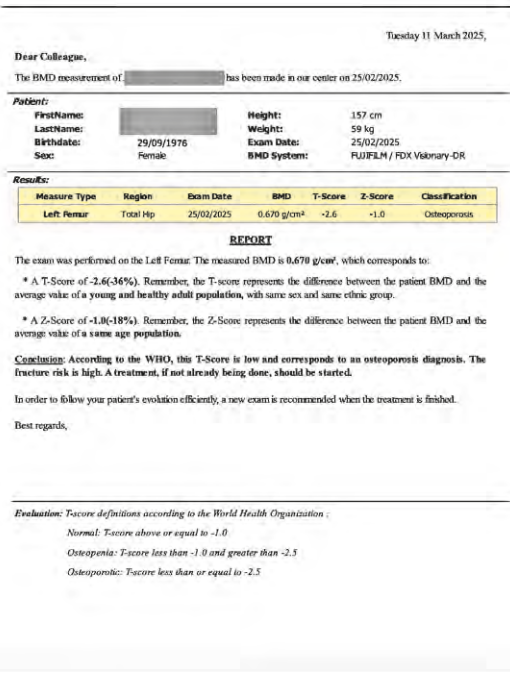
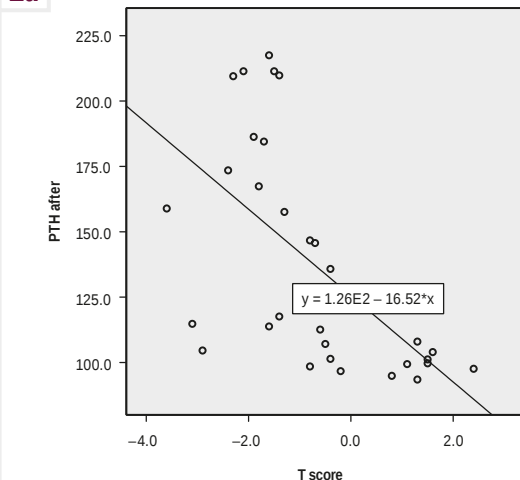


Fig. 1. Conclusion of dual-energy X-ray absorptiometry performed on a patient after biliopancreatic bypass with duodenal switch according to Hess-Marceau on the FDX Visionary-DR device, Fujifilm.

2a



2b

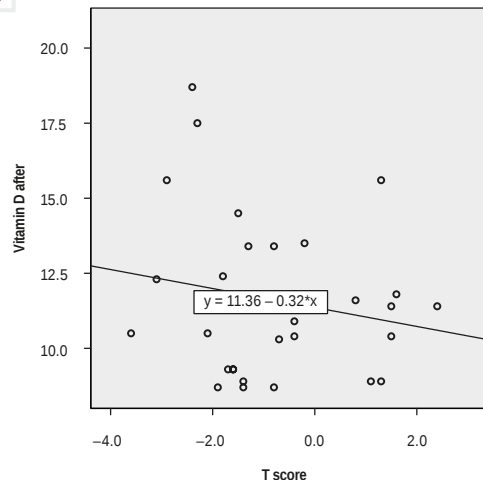


Fig. 2. Graphical representation of the relationship between T-score and PTH and vitamin D levels after surgery.

SG. Thus, the mean T-score in the group of patients after BPB was -1.77 ± 0.9 , and in the group after SG -0.47 ± 1.26 . These findings indicate a statistically significant lower bone mineral density in patients after BPB ($t = 5.6$, $p = 0.0001$).

Osteopathy was detected in 15 (48.4 %) patients included in this study, with the majority of cases – 13 (86.7 %) – in patients of the second group. Calcium metabolism disorders in the form of osteopenia were recorded in 2 (14.3 %) patients of the first group and 10 (58.8 %) patients of the second group. Osteoporosis was

diagnosed in only 3 (17.6 %) patients of the second group. The difference in the frequency distribution of osteoporosis cases between the groups reached a statistically significant difference ($\chi^2 = 12.2$, $p = 0.0023$).

Spearman's correlation analysis revealed a statistically significant relationship between the T-score and one of the biochemical parameters.

The strongest significant inverse relationship was observed between T-score and postoperative parathyroid hormone levels

Table 1. Anthropometric and clinical laboratory parameters after surgery, M ± SD

Parameter, units of measurement	Group 1 SG, n = 14	Group 2 BPB, n = 17	p*
Body weight, kg	95.4 ± 4.7	86.9 ± 12.1	t = 2.70, p = 0.014
BMI, kg/m ²	32.5 ± 3.4	28.9 ± 3.1	t = 3.10, p = 0.005
%EBWL, %	57.1 ± 16.9	79.2 ± 11.1	t = 4.20, p = 0.0004
Ca ²⁺ , mmol/L	1.16 ± 0.1	1.17 ± 0.2	t = 0.23, p = 0.8
25(OH)D, ng/mL	11.2 ± 1.9	11.9 ± 3.9	t = 0.80, p = 0.4
PTH, pg/mL	102.4 ± 7.1	167.5 ± 37.5	t = 7.10, p = 0.0001
T-score, points	0.47 ± 1.26	-1.77 ± 0.9	t = 5.60, p = 0.0001

*: by Student's t-test.

(rs = 0.71, p = 0.001), indicating the potential impact of hyperparathyroidism on bone mineral density reduction. The level of vitamin D after surgery did not demonstrate a statistically significant relationship with the T-score (rs = 0.1, p = 0.58), which may indicate an indirect effect of this biomarker through the regulation of PTH secretion (Fig. 2).

Discussion

Secondary hyperparathyroidism is one of the most prevalent and clinically significant metabolic complications following bariatric surgery, especially after procedures with a malabsorptive component such as Roux-en-Y gastric bypass or biliopancreatic diversion (BPB). The underlying mechanism involves impaired calcium and vitamin D absorption due to bypassing the duodenum and proximal jejunum, which are essential sites for active calcium uptake and the initiation of vitamin D-dependent calcium transport. This reduced calcium bioavailability triggers compensatory hypersecretion of PTH, aiming to restore normal serum calcium levels by increasing bone resorption, enhancing renal calcium reabsorption, and stimulating the conversion of 25-hydroxyvitamin D to its active form. However, this adaptation comes at the cost of compromised bone integrity, with prolonged PTH elevation leading to cortical bone thinning, trabecular microarchitectural damage, and increased fracture risk. Importantly, the severity and speed of SHPT onset can vary depending on individual patient factors, including preoperative vitamin D status, dietary calcium intake, baseline bone mass, and the specific type of surgical procedure performed. Several studies have shown that in addition to mechanical unloading and hormonal changes, the direct loss of intestinal calcium absorption capacity creates a chronic, low-grade negative calcium balance, further driving PTH hypersecretion and impairing bone mineralization over time [5,6,10].

While SG is often considered less disruptive to mineral metabolism because it does not bypass intestinal absorption sites, emerging evidence suggests it also carries a risk for BMD loss. A large cohort study tracking 241 patients after laparoscopic SG showed a significant decline in BMD as early as six months post-surgery, with men exhibiting a sharper reduction compared to women [11]. This sex difference in bone response highlights the need for gender-specific monitoring protocols.

A comparative randomized trial in patients with type 2 diabetes mellitus further demonstrated that lumbar spine BMD declined significantly more in the RYGB group than in SG or greater curvature plication after one year [12]. This supports the concept that malabsorptive procedures exert a disproportionately higher skeletal burden, underlining the importance of differentiating surgical technique impacts on bone health.

Despite its status as the gold standard, dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) has notable limitations when assessing BMD after bariatric surgery, particularly due to soft tissue and body composition artifacts following rapid weight loss. A prospective study using both DXA and quantitative computed tomography (QCT) found that while DXA detected an 8.9 % decline in total hip areal BMD after RYGB, QCT found no significant change in volumetric BMD (vBMD), revealing potential overestimation of bone loss by DXA in certain skeletal sites [9].

Meta-analytic evidence further supports that RYGB induces marked vBMD deterioration across multiple skeletal sites, including the lumbar spine, radius, and tibia, detectable by advanced imaging modalities like QCT and high-resolution peripheral QCT (HR-pQCT). These three-dimensional methods offer valuable insights into bone microarchitecture, which cannot be adequately captured by conventional DXA scans [10].

Biochemical markers of bone metabolism, such as P1NP (a bone formation marker) and C-terminal telopeptide (CTX, a bone resorption marker), are consistently elevated after bariatric surgery, reflecting active bone remodelling despite stable serum calcium and vitamin D levels [9]. More recent studies published after 2019 have provided even deeper insights: for example, A. Hernández-Martínez et al. demonstrated through meta-analysis that CTX levels increase by up to 200 % within the first 6 months post-RYGB, and P1NP shows a rise of approximately 80–100 % compared to baseline, indicating a sharp imbalance favouring bone resorption [10]. Similarly, E. Malinici et al. reported that after sleeve gastrectomy, although calcium and vitamin D supplementation is routinely prescribed, bone turnover markers remain elevated, suggesting persistent underlying metabolic bone stress [11]. Moreover, a study by J. Sivakumar et al. showed that elevated CTX levels were significantly correlated with reductions in lumbar spine BMD, providing evidence that biochemical shifts translate into measurable bone mass loss [13]. These post-2019 findings confirm

that laboratory markers should not be interpreted in isolation but rather in conjunction with imaging findings like DXA or QCT to provide a complete, multidimensional picture of bone health status and to guide timely clinical interventions.

Additionally, the influence of gastrointestinal hormones on bone metabolism has been explored, with evidence indicating that changes in ghrelin, glucagon-like peptide-1 (GLP-1), and peptide YY (PYY) after surgery may play secondary roles in modulating skeletal outcomes [12]. However, multivariate analysis suggests that the type of surgery remains the dominant predictor of BMD loss, independent of these hormonal shifts.

Body composition changes after bariatric surgery, particularly reductions in lean body mass (LBM), also contribute significantly to bone health dynamics. A detailed prospective observational study comparing SG and RYGB included 45 patients, with 30 undergoing SG and 15 undergoing RYGB [13]. This study meticulously tracked body composition changes at 1, 6, 12, 18, and 24 months post-surgery using DXA. Over 12 months, the mean total weight loss (%TWL) was $26.94 \pm 8.86\%$, and the mean BMI reduction was $11.12 \pm 3.70 \text{ kg/m}^2$. Importantly, LBM accounted for 17.8 % of the total weight loss over the first year, demonstrating a pronounced early-phase decline that plateaued by 6 months. Both surgical groups exhibited similar patterns in fat mass (FM) and LBM reduction, but RYGB showed a slightly higher LBM loss (0.06 kg more) compared to SG, which was statistically significant. These findings highlight that while both procedures effectively reduce weight, they simultaneously reduce LBM, potentially altering skeletal loading, muscle-bone interactions, and bone remodeling processes. This quantitative data emphasizes the need for targeted interventions, such as resistance training and nutritional support, to mitigate muscle and bone loss after bariatric surgery [13].

Guidelines from the American Society for Metabolic and Bariatric Surgery recommend baseline DXA assessments before bariatric surgery, followed by repeat measurements at 1–2 years postoperatively and every 2–3 years thereafter, depending on individual risk profiles [14]. However, recent publications after 2019 emphasize that this is only a starting point, and a more detailed, individualized follow-up is essential, particularly for patients undergoing malabsorptive procedures. For example, A. Hernández-Martínez et al. suggest that patients with elevated PTH or persistent hypovitaminosis D after surgery should undergo more frequent bone density evaluations, possibly even annually, given the rapid bone turnover observed in the first 6–12 months postoperatively [10].

Additionally, new recommendations advocate combining DXA scans with biochemical markers (such as P1NP, CTX, and 25(OH)D) and, where possible, using QCT or HR-pQCT to detect early changes in bone microarchitecture. These updated strategies aim to personalize patient care, ensuring that high-risk individuals are identified promptly and receive tailored interventions, such as intensified calcium and vitamin D supplementation, pharmacotherapy with bisphosphonates or denosumab, and structured exercise programs targeting bone strength and muscle mass preservation [11,13]. This integrated monitoring approach, combining state-of-the-art imaging and detailed laboratory surveillance, represents the most comprehensive and effective

framework for early detection and management of metabolic bone disease in bariatric patients.

Overall, the integration of laboratory markers, DXA densitometry, and advanced three-dimensional imaging forms the cornerstone of optimal postoperative care for bariatric patients. In the aspect of multidisciplinary management, great attention should be paid to the relationship between laboratory parameters and densitometry results. Among the main biochemical markers, it is crucial to highlight serum 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) as a marker of vitamin D status, ionized calcium, and PTH, since numerous studies have documented direct or inverse correlations between these markers and BMD measured by DXA [10]. In our study, a significant inverse correlation was found between the postoperative T-score and PTH levels ($r_s = 0.71$, $p = 0.001$), underscoring the potential impact of hyperparathyroidism on bone density, while vitamin D levels did not show a statistically significant direct relationship with the T-score ($r_s = 0.1$, $p = 0.58$), suggesting that its effect may be mediated indirectly through PTH regulation. International publications confirm that elevated PTH levels are strongly linked with decreased BMD, especially in the lumbar spine and femoral neck, particularly in patients after malabsorptive bariatric surgeries [11,12].

It is also known that low 25(OH)D levels combined with normal or elevated PTH levels often signal active bone resorption, even before BMD falls to osteopenic or osteoporotic thresholds. In these cases, laboratory diagnostics may serve as a more sensitive early risk indicator and provide the basis for preventive or corrective treatment, though final decisions must rely on densitometry data. Furthermore, clinicians should remember that DXA results do not always fully capture changes in bone microarchitecture. Therefore, the combination of laboratory screening and imaging assessment represents the most optimal strategy to monitor the bone system, ensuring early detection of deficiency states and improving the effectiveness of interventions to prevent osteoporotic complications.

Recent literature published after 2019 has significantly enriched our understanding of post-bariatric bone health. For example, recent meta-analyses by A. Hernández-Martínez et al. and systematic reviews by S. Suresh et al. have emphasized that not only malabsorptive surgeries like RYGB but also restrictive procedures like SG can cause pronounced bone metabolism changes, often underestimated in daily practice [10].

Recent clinical evidence indicates that effective preservation of bone mass after bariatric surgery requires a comprehensive, multidisciplinary approach. In a randomized controlled trial, I. H. Murai et al. demonstrated that participation in a structured 6-month exercise program following Roux-en-Y gastric bypass significantly attenuated reductions in areal bone mineral density (aBMD) at the femoral neck (-2.9%), total hip (-2.3%), and distal radius (-1.9%), while also lowering circulating, P1NP, and sclerostin levels [15].

Similarly, F. Diniz-Sousa et al. confirmed that an 11-month, multicomponent supervised exercise program increased lumbar spine aBMD ($+0.024 \text{ g/cm}^2$), improved radial BMD, and augmented lean body mass by $+1.5 \text{ kg}$ compared with controls – a clear indication of the osteoprotective potential of structured physical activity in the postoperative phase [16].

The BABS trial by C. Muschitz et al. further demonstrated that a combination of high-dose vitamin D loading (28,000 IU/week preoperatively followed by 16,000 IU/week postoperatively), calcium supplementation, BMI-adjusted protein intake, and structured exercise significantly mitigated losses in aBMD and lean mass while attenuating increases in bone turnover markers compared with standard care [17].

Meta-analytic evidence from R. K. Saad et al. identified a 45 % increased overall fracture risk following malabsorptive bariatric surgery such as Roux-en-Y gastric bypass, whereas restrictive surgery did not significantly elevate fractures incidence [18]. Similarly, population-based cohort analyses by J. Paccou et al. confirmed that the risk of major osteoporotic fractures increases after RYGB but not after SG, highlighting the necessity for procedure-specific skeletal monitoring protocols [19].

In a retrospective cohort study, R. Suthakaran et al. reported that serum PTH levels remain persistently elevated after RYGB compared with SG, indicating the need for tailored micronutrient and supplementation strategies based on surgery type [20].

Karam L. & Paccou J. recently outlined updated evidence-based protocols for managing adverse skeletal outcomes after bariatric surgery, including the careful use of antiresorptive therapies such as zoledronic acid and denosumab in high bone turnover states, thereby introducing a pharmacologic aspect to skeletal protection [21].

Lespessailles E. & Paccou J., through meta-analysis, identified low BMI combined with absolute or relative loss of lean mass after bariatric surgery as strong predictors of elevated fracture risk, especially in patients undergoing malabsorptive surgery [22].

Moreover, a comprehensive review by Y. B. Hadi confirmed that metabolic bone disease, along with a higher prevalence of osteoporosis and osteoporotic fractures, is more common after RYGB than SG – confirming the need for differentiated postoperative care strategies [23].

Additional analyses, including those conducted by C. Rouseau et al. [24] and the ECTS position statement by J. Paccou et al. [25], provide critical epidemiologic context and consensus-driven clinical guidance for bone health surveillance and intervention in this patient population.

Taken together, this evidence supports a model of postoperative skeletal care that includes structured exercise, individualized nutritional supplementation, precise biochemical monitoring, procedure-specific risk stratification, and, when appropriate, pharmacologic therapy. Such an integrated strategy maximizes opportunities for early detection, targeted intervention, and long-term prevention of osteoporosis and fractures in patients after bariatric surgery.

Conclusions

1. Dual-energy X-ray absorptiometry has demonstrated high diagnostic value in identifying calcium metabolism disorders in patients after bariatric surgery. Specifically, it allowed the detection of subclinical osteopathies: in this cohort, 48.4 % of patients showed bone pathology, with osteopenia in 38.7 % and osteoporosis in 9.7 % of all cases. This underscores DXA's superiority over routine biochemical screening for early identification of skeletal risks.

2. Patients undergoing biliopancreatic diversion with duodenal switch are at significantly higher risk for bone mineral density loss compared to sleeve gastrectomy. The mean T-score was significantly lower in the BPD-DS group (-1.77 ± 0.9) versus the SG group (0.47 ± 1.26 , $p = 0.0001$), and osteopenia / osteoporosis was found in 76.4 % of BPD-DS patients versus 14.3 % of SG patients ($p = 0.0023$). These findings highlight the need for differential risk stratification based on surgical type.

3. Parathyroid hormone levels serve as a strong inverse predictor of bone mineral status in postoperative patients ($rs = -0.71$, $p = 0.001$), whereas vitamin D levels did not show a statistically significant correlation with T-score ($rs = 0.1$, $p = 0.58$). This suggests that monitoring PTH may offer greater predictive value for bone health than vitamin D alone.

4. The integration of dual-energy X-ray absorptiometry with laboratory monitoring provides a comprehensive and personalized management approach for preventing osteomineral complications after bariatric surgery. Based on these results, regular postoperative dual-energy X-ray absorptiometry assessments (especially in high-risk BPD-DS patients), combined with parathyroid hormone monitoring, should become standard practice to enable timely therapeutic interventions.

Perspectives for further research. Further studies should be aimed at studying the dynamics of changes in bone mineral density in patients after different types of bariatric interventions with long-term follow-up. Another promising direction is the development of screening protocols that combine biochemical markers and modern imaging data (DXA, QCT) for more accurate prediction of osteoporosis risk.

Funding

The study was performed without financial support.

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

Конфлікт інтересів: відсутній.

Надійшла до редакції / Received: 30.04.2025

Після доопрацювання / Revised: 23.06.2025

Схвалено до друку / Accepted: 27.06.2025

Information about the authors:

Todurov I. M., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Endocrine and Metabolic Surgery, Director of State Scientific Institution "Center for Innovative Medical Technologies of the National Academy of Sciences of Ukraine", Kyiv; Corresponding Member of the National Academy of Sciences of Ukraine.

ORCID ID: 0009-0000-2134-0301

Kalashnikov O. O., MD, PhD, Senior Researcher, Head of the Surgical Department, State Scientific Institution "Center for Innovative Medical Technologies of the National Academy of Sciences of Ukraine", Kyiv.

ORCID ID: 0000-0002-8224-8039

Yushchenko V. P., MD, Head of the Radiology Department, State Scientific Institution "Center for Innovative Medical Technologies of the National Academy of Sciences of Ukraine", Kyiv.

ORCID ID: 0009-0007-5275-6319

Hrynevych A. A., MD, Junior Researcher of the Department of Minimally Invasive Surgery, State Scientific Institution "Center for Innovative Medical Technologies of the National Academy of Sciences of Ukraine", Kyiv.

ORCID ID: 0000-0001-5307-7122

Відомості про авторів:

Тодуров І. М., лікар-хірург, д-р мед. наук, професор, член-кореспондент НАН України, зав. відділу ендокринної та метаболічної хірургії, директор ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», м. Київ; чл.-кор. Національної академії наук України.

Калашніков О. О., лікар-хірург, канд. мед. наук, старший дослідник, зав. хірургічного відділення, ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», м. Київ.

Ющенко В. П., лікар-рентгенолог, зав. відділення рентгенологічної діагностики, ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», м. Київ.

Гриневич А. А., лікар-хірург, молодший науковий співробітник відділу малоінвазивної хірургії, ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», м. Київ.



Олександр Калашніков (Oleksandr Kalashnikov)
Kalashnikov.cimt@gmail.com

References

- Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol.* 2019;15(5):288-98. doi: [10.1038/s41574-019-0176-8](https://doi.org/10.1038/s41574-019-0176-8)
- Affinati AH, Esfandiari NH, Oral EA, Kraftson AT. Bariatric Surgery in the Treatment of Type 2 Diabetes. *Curr Diab Rep.* 2019;19(12):156. doi: [10.1007/s11892-019-1269-4](https://doi.org/10.1007/s11892-019-1269-4)
- Gasmi A, Bjørklund G, Mujawdiya PK, Semenova Y, Peana M, Dosa A, et al. Micronutrients deficiencies in patients after bariatric surgery. *Eur J Nutr.* 2022;61(1):55-67. doi: [10.1007/s00394-021-02619-8](https://doi.org/10.1007/s00394-021-02619-8)
- Krzizek EC, Brix JM, Stöckl A, Parzer V, Ludvik B. Prevalence of Micronutrient Deficiency after Bariatric Surgery. *Obes Facts.* 2021;14(2):197-204. doi: [10.1159/000514847](https://doi.org/10.1159/000514847)
- Cai Z, Zhang Q, Jiang Y, Zhang J, Liu W. Bariatric surgery and secondary hyperparathyroidism: a meta-analysis. *Surg Obes Relat Dis.* 2023;19(1):1-8. doi: [10.1016/j.soard.2022.09.013](https://doi.org/10.1016/j.soard.2022.09.013)
- Altawil E, Alkofide H, Alami H, Alhassan N, Alsubaie H, Alqahtani A, et al. Secondary Hyperparathyroidism in Obese Patients Post Sleeve Gastrectomy. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2021;14:4059-66. doi: [10.2147/DMSO.S325148](https://doi.org/10.2147/DMSO.S325148)
- Kim J, Nimeri A, Khorgami Z, El Chaar M, Lima AG, Vosburg RW; American Society for Metabolic and Bariatric Surgery (ASMBS) Clinical Issues Committee. Metabolic bone changes after bariatric surgery: 2020 update, American Society for Metabolic and Bariatric Surgery Clinical Issues Committee position statement. *Surg Obes Relat Dis.* 2021;17(1):1-8. doi: [10.1016/j.soard.2020.09.031](https://doi.org/10.1016/j.soard.2020.09.031)
- Licata AA, Binkley N, Petak SM, Camacho PM. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the Quality of DXA Scans and Reports. *Endocr Pract.* 2018;24(2):220-9. doi: [10.4158/CS-2017-0081](https://doi.org/10.4158/CS-2017-0081)
- Yu EW, Bouxsein ML, Roy AE, Baldwin C, Cange A, Neer RM, et al. Bone loss after bariatric surgery: discordant results between DXA and QCT bone density. *J Bone Miner Res.* 2014;29(3):542-50. doi: [10.1002/jbmr.2063](https://doi.org/10.1002/jbmr.2063)
- Hernández-Martínez A, Veras L, Bopppe G, Soriano-Maldonado A, Oliveira J, Diniz-Sousa F, et al. Changes in volumetric bone mineral density and bone quality after Roux-en-Y gastric bypass: A meta-analysis with meta-regression. *Obes Rev.* 2022;23(8):e13479. doi: [10.1111/obr.13479](https://doi.org/10.1111/obr.13479)
- Malinici E, Sirbu A, Popa M, Andrei M, Ioacara S, Copaescu C, et al. Bone Mineral Density Trends During the First Year After Laparoscopic Sleeve Gastrectomy-a Cohort Study on 241 Patients. *Obes Surg.* 2021;31(11):4885-92. doi: [10.1007/s11695-021-05661-x](https://doi.org/10.1007/s11695-021-05661-x)
- Guerrero-Pérez F, Casajñana A, Gómez-Vaquero C, Virgili N, López-Urdiales R, Hernández-Montoliu L, et al. Changes in Bone Mineral Density in Patients with Type 2 Diabetes After Different Bariatric Surgery Procedures and the Role of Gastrointestinal Hormones. *Obes Surg.* 2020;30(1):180-8. doi: [10.1007/s11695-019-04127-5](https://doi.org/10.1007/s11695-019-04127-5)
- Sivakumar J, Chen Q, Chong L, Read M, Ward S, Winter N, et al. Effect of laparoscopic sleeve gastrectomy versus laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass on body composition. *ANZ J Surg.* 2024;94(7-8):1317-23. doi: [10.1111/ans.19160](https://doi.org/10.1111/ans.19160)
- Carter J, Husain F, Papasavas P, Docimo S, Albaugh V, Aylward L, et al. American Society for Metabolic and Bariatric Surgery Review of Body Composition. *Surg Obes Relat Dis.* 2025;21(4):354-61. doi: [10.1016/j.soard.2024.10.037](https://doi.org/10.1016/j.soard.2024.10.037)
- Murai IH, Roschel H, Dantas WS, et al. Exercise mitigates bone loss in women with severe obesity after Roux-en-Y gastric bypass: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(10):46394650. doi: [10.1210/clinem.201900418](https://doi.org/10.1210/clinem.201900418)
- DinizSousa F, Veras L, Bopppe G, et al. The effect of an exercise intervention program on bone health after bariatric surgery: a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res.* 2021;36(3):489499. doi: [10.1002/jbmr.4213](https://doi.org/10.1002/jbmr.4213)
- Muschitz C, Kocijan R, Haschka J, et al. The impact of vitamin D, calcium, protein supplementation, and physical exercise on bone metabolism after bariatric surgery: the BABS study. *J Bone Miner Res.* 2016;31(3):672682. doi: [10.1002/jbmr.2707](https://doi.org/10.1002/jbmr.2707)
- Saad RK, Ghezzi M, Habli D, Alami RS, Chakhtoura M. Fracture risk following bariatric surgery: a systematic review and metaanalysis. *Osteoporos Int.* 2022;33(3):511526. doi: [10.1007/s00198021062069](https://doi.org/10.1007/s00198021062069)
- Paccou J, Martignère N, Lespessailles É, et al. Gastric bypass but not sleeve gastrectomy increases risk of major osteoporotic fracture: French populationbased cohort study. *J Bone Miner Res.* 2020;35(8):14151423. doi: [10.1002/jbmr.4012](https://doi.org/10.1002/jbmr.4012)
- Suthakaran R, Cox B, Mitchell A, et al. Preventing calcium and vitamin D deficiencies following Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy: a retrospective cohort study. *BMC Surg.* 2021;21:288. doi: [10.1186/s12893021013483](https://doi.org/10.1186/s12893021013483)
- Karam L, Paccou J. Management of adverse skeletal effects following bariatric surgery procedures in people living with obesity. *Curr Osteoporos Rep.* 2025;23:11. doi: [10.1007/s11914025009029](https://doi.org/10.1007/s11914025009029)
- Lespessailles E, Paccou J. Obesity, bariatric surgery, and fractures: insights from a metaanalysis of 25 prospective cohorts. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(10):47564764. doi: [10.1210/clinem.201900419](https://doi.org/10.1210/clinem.201900419)
- Hadi YB. Metabolic bone disease and fracture risk after gastric bypass and sleeve gastrectomy: comparative analysis of a multi-institutional research network. *Surg Obes Relat Dis.* 2022;18(5):604609. doi: [10.1016/j.soard.2021.12.020](https://doi.org/10.1016/j.soard.2021.12.020)
- Rousseau C, Lapointe A, Leslie WD, et al. Change in fracture risk and fracture pattern after bariatric surgery. *BMJ.* 2016;354:i3794. doi: [10.1136/bmj.i3794](https://doi.org/10.1136/bmj.i3794)
- Paccou J, Tsoardi E, Meier C, et al. Bariatric surgery and skeletal health: a narrative review and position statement for management by the European Calcified Tissue Society (ECTS). *Bone.* 2022;154:116236. doi: [10.1016/j.bone.2021.116236](https://doi.org/10.1016/j.bone.2021.116236)

Оцінювання професійних ризиків від впливу зважених ультрадисперсних частинок промислового аерозолі для працівників металургійного підприємства

Л. П. Шаравара^{1, A, B, C, D}, Н. М. Дмитруха^{2, C, E, F}, І. М. Андрусишина^{2, C, E, F}

¹Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна,

²ДУ «Інститут медицини праці імені Ю. І. Кундієва» НАМН України, м. Київ

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

Ключові слова:

металургійне виробництво, ультрадисперсний промисловий аерозоль, канцерогенний ризик, неканцерогенний ризик.

Keywords:

metallurgical production, ultrafine industrial aerosol, carcinogenic risk, non-carcinogenic risk.

Надійшла до редакції /
Received: 09.06.2025

Після доопрацювання /
Revised: 31.07.2025

Схвалено до друку /
Accepted: 06.08.2025

Конфлікт інтересів:
відсутній.

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

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

Мета роботи – оцінювання професійних ризиків від впливу зважених ультрадисперсних частинок промислового аерозолі для працівників металургійного підприємства.

Матеріали і методи. Дослідження вмісту зважених частинок здійснили на робочих місцях працівників металургійного виробництва. Застосували портативний сканувальний спектрометр Nanoscan 3910 (США). Хімічний склад досліджено методом оптико-емісійної спектрометрії з індуктивно зв'язаною плазмою (ОЕС-ІЗП) на приладі «Optima 2100 DV» виробництва компанії «PerkinElmer» (США). На підставі даних, що отримали, обрахували канцерогенний і неканцерогенний ризики.

Результати. Встановлено, що у повітрі робочої зони сталевара мартенівської печі загальна чисельна концентрація зважених частинок становила $6,9 \times 10^4$ ($4,0 \times 10^4$; $8,0 \times 10^4$) частинок/см³, у повітрі робочої зони горнового доменної печі – $5,1 \times 10^4$ ($4,5 \times 10^4$; $7,8 \times 10^4$), у повітрі робочої зони агломератника – $2,4 \times 10^4$ ($2,1 \times 10^4$; $5,1 \times 10^4$). Усі показники перевищували загальну чисельну концентрацію зважених частинок працівників контролю і були статистично достовірно вищими ($p < 0,001$). Зважені частинки містили Si, Al, P, Fe, Ca, Mg, Cr та Ni, що зумовлено видом технологічного процесу. Перевищення значень гігієнічних нормативів встановлено для P, Cr та Ni. Обраховані показники канцерогенного ризику для працівників від впливу хрому та нікелю мали високі рівні. Коефіцієнти небезпеки від впливу зважених частинок зі щільністю елементів >6 кг/м³ та <6 кг/м³ для сталевара мартенівської печі становили HQ = 3,15 та HQ = 1,57, для горнового доменної печі – HQ = 2,54 та HQ = 1,27, для агломератника – HQ = 3,15 та HQ = 1,57 відповідно. Найбільший неканцерогенний ризик мали частинки розміром до 64 нм. Кратність перевищення ризику на робочому місці сталевара мартенівської печі порівняно з показником, що встановлений для працівників контрольної групи, становила 224,8 раза, на робочому місці горнового доменної печі – 61,9 раза, на робочому місці агломератника – 12,9 раза.

Висновки. Під час виготовлення агломерату, чавуну та сталі на робочих місцях працівників утворюються зважені частинки з комбінованим хімічним складом. Встановлені величини канцерогенного ризику від впливу хрому та нікелю для всіх працівників мали високий рівень. Коефіцієнти небезпеки від впливу зважених частинок майже для всіх працівників перевищували одиницю, що можна визначити як неприпустимі. Найбільший ризик (залежно від розміру) для всіх працівників мали частинки найменшого розміру (≤ 64 нм).

Сучасні медичні технології. 2025. Т. 17, № 3(66). С. 178-187

Assessment of occupational risks from exposure to suspended ultrafine particles of industrial aerosol for workers of a metallurgical enterprise

L. P. Sharavara, N. M. Dmytrukha, I. M. Andrusyshyna

Aim. To assess occupational risks from exposure to suspended ultrafine particles of industrial aerosol for workers of a metallurgical enterprise.

Materials and methods. The study of the content of suspended particles was carried out at the workplaces of metallurgical production workers using a portable scanning spectrometer Nanoscan 3910 (USA). Their chemical composition was studied by optical emission spectrometry with inductively coupled plasma (OES-ICP) on the device "Optima 2100 DV" manufactured by "PerkinElmer" (USA). Based on the results obtained, carcinogenic and non-carcinogenic risks were calculated.

Results. It was established, that in the air of the working area of the open-hearth furnace steelworker, the total numerical concentration of suspended particles was 6.9×10^4 (4.0×10^4 ; 8.0×10^4) particles/cm³, in the air of the working area of the blast furnace – 5.1×10^4 (4.5×10^4 ; 7.8×10^4), in the air of the sinter plant working

area – 2.4×10^4 (2.1×10^4 ; 5.1×10^4). All indicators exceeded the total numerical concentration of suspended particles of control workers and were statistically significantly higher ($p < 0.001$). The composition of suspended particles included Si, Al, P, Fe, Ca, Mg, Cr and Ni, which is due to the type of technological process. Exceedances of hygienic standards was observed for P, Cr and Ni. The calculated carcinogenic risk indicators for workers from exposure to chromium and nickel were high. The hazard coefficients from exposure to suspended particles with element densities $>6 \text{ kg/m}^3$ and $<6 \text{ kg/m}^3$ for an open-hearth furnace steelworker were $HQ = 3.15$ and $HQ = 1.57$, for a blast furnace worker – $HQ = 2.54$ and $HQ = 1.27$, for a sinter plant worker – $HQ = 3.15$ and $HQ = 1.57$, respectively. The greatest non-carcinogenic risk was caused by particles up to 64 nm in size. The risk excess factor at the workplace of an open-hearth furnace steelworker, compared with workers in the control group, was 224.8 times, at the workplace of a blast furnace worker – 61.9 times, and at the workplace of a sinter plant worker – 12.9 times.

Conclusions. During the production of sinter, cast iron and steel, suspended particles of combined chemical composition are formed at the workplaces of workers. The obtained carcinogenic risk values from exposure to chromium and nickel for all workers were high. The hazard coefficients from exposure to suspended particles for almost all workers exceeded unit, that can be considered unacceptable. The greatest risk, depending on the size, for all workers was posed by the smallest particles ($\leq 64 \text{ nm}$).

Modern medical technology. 2025;17(3):178-187

Металургійна галузь є однією з ключових галузей промисловості, у якій працює значна частина населення України. Умови праці робітників цієї галузі характеризуються високими рівнями професійних ризиків, що зумовлено використанням застарілих технологій у виробництві, зношеністю виробничого обладнання, використанням обладнання, яке не відповідає сучасним стандартам безпеки й екології, особливостями технологічних процесів на різних етапах виробництва тощо [1,2].

3-поміж основних факторів виробничого середовища, які формують несприятливі умови праці, розрізняють несприятливі мікрокліматичні умови та високі рівні інфрачервоного випромінювання, високі концентрації в повітрі робочої зони (ПРЗ) виробничого пилу та шкідливих хімічних речовин, інтенсивні рівні шуму та вібрації, значні фізичні навантаження, високий ризик виробничого травматизму. Названі виробничі фактори спричиняють шкідливі та небезпечні умови праці, особливо в основних цехах металургійної галузі, що задіяні у виробництві агломерату, чавуну, сталі та прокату [3,4,5]. Особливості технологічних процесів у цій галузі не дають змоги повністю усунути вплив небезпечних факторів виробничого середовища на персонал, і тому працівники металургійної галузі належать до групи підвищеного професійного ризику.

Аналіз професійної захворюваності у металургійній галузі дав змогу встановити, що однією з провідних нозологічних форм у структурі професійної патології працівників є хвороби органів дихання [2,3] як наслідок впливу високих концентрацій виробничого пилу та хімічних речовин, що містяться у ПРЗ. Через це актуальними залишаються дослідження фізико-хімічних характеристик промислового аерозолі, особливо частинок ультрадисперсного діапазону [6,7], який вважають одним із факторів ризику розвитку захворювань легень у працівників [8,9,10].

Отже, дослідження вмісту зважених частинок (ЗЧ) ультрадисперсного промислового аерозолі в ПРЗ, а також обрахунків та оцінювання ризиків їхнього впливу на працівників має важливе значення для збереження здоров'я та підвищення безпеки праці в металургійній галузі.

Мета роботи

Оцінювання професійних ризиків від впливу зважених ультрадисперсних частинок промислового аерозолі для працівників металургійного підприємства.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження вмісту кількісної концентрації (частинки/ cm^3) та масової концентрації ($\text{мкг}/\text{м}^3$) зважених ультрадисперсних частинок (УДЧ) здійснили за допомогою портативного сканувального спектрометра Nanoscan 3910 (США), який дає змогу виміряти необхідні показники у діапазоні від 10 нм до 400 нм. Вміст УДЧ визначали на робочих місцях (РМ) працівників металургійного підприємства: сталевара мартенівської печі ($n = 390$), горнового доменної печі ($n = 312$), агломератника агломераційного відділення ($n = 221$). На цьому підприємстві для ведення технологічного процесу у мартенівському цеху задіяно 37 сталеварів мартенівської печі, у доменному цеху – 77 горнових доменної печі, в агломераційному цеху – 44 агломератники.

Хімічний склад зважених УДЧ, що містилися в промисловому аерозолі, оцінювали з використанням приладу «Optima 2100 DV» («PerkinElmer», США) за допомогою методу оптико-емісійної спектрометрії з індуктивно зв'язаною плазмою (ОЕС-ІЗП). Результати опрацьовані за допомогою програмного забезпечення приладу ОЕС-ІЗП WinLab32 в операційній системі Windows XP prof. Оцінювання отриманих даних масової концентрації хімічних речовин здійснили шляхом порівняння їх із гранично допустимими концентраціями (ГДК) для ПРЗ працівників відповідно до «Державних медико-санітарних нормативів допустимого вмісту хімічних речовин у повітрі робочої зони» (Наказ МОЗ України від 09.07.2024 р. № 1194) [11].

Показники канцерогенного та неканцерогенного ризику обраховували й оцінювали за методичними рекомендаціями «Оцінка ризиків для здоров'я працівників від забруднення повітря робочої зони хімічними речовинами» (Наказ МОЗ України від 02.03.2024 р. № 358) [12].

Для оцінювання канцерогенного ризику здійснили обрахунок індивідуального канцерогенного ризику (ICR) з

використанням факторів канцерогенного потенціалу (SF) для канцерогенів, що наявні у ПРЗ працівників, за формулою:

$$ICR = LADD \times SF, \quad (1)$$

де ICR – індивідуальний канцерогенний ризик для населення протягом усього життя (70 років); LADD – середня добова доза канцерогену, мг/(кг × день).

Середню добову дозу канцерогену, що усереднена за період впливу хімічної речовини, обраховано за формулою:

$$LADD = [C \times CR \times ED \times EF] / [BW \times AT \times 365], \quad (2)$$

де C – концентрація речовини в ПРЗ, мг/м³; CR – середня величина легеневої вентиляції за робочу зміну (8 годин), м³/день; ED – тривалість впливу, роки, (30 років); EF – частота впливу, днів/рік (251 день); BW – середня маса тіла людини, кг (70 кг); AT – період усереднення експозиції (для канцерогенів AT = 70 років); 365 – кількість днів у році; SF – фактор канцерогенного потенціалу (згідно з базою даних United States Environmental Protection Agency, US EPA).

Обрахунок сумарного канцерогенного ризику (R_{total}) для всіх канцерогенних речовин, що наявні в ПРЗ, здійснили за формулою:

$$R_{total} = R_1 + R_2 + \dots R_n, \quad (3)$$

де R_{total} – сумарний канцерогенний ризик для працівників при інгаляційному шляху надходження канцерогенів; R_1 , R_2 , R_n – канцерогенний ризик від кожної окремої речовини (канцерогену) у ПРЗ.

Для оцінювання неканцерогенного ризику обчислили коефіцієнти небезпеки (HQ), що враховують перевищення виміряних чисельних концентрацій (кількість/см³) зважених УДЧ на РМ працівників з орієнтовно безпечними рівнями наночастинок, які рекомендовані фахівцями Інституту професійної безпеки та здоров'я Німеччини (IFA) та Національного інституту охорони праці США (NIOSH). Фахівці рекомендують орієнтовно безпечні рівні для наночастинок металів, оксидів металів та інших наноматеріалів зі щільністю елементів >6 кг/м³ визначати при не більше ніж 20 000 частинок/см³, для наноматеріалів зі щільністю елементів <6 кг/м³ – не більше ніж 40 000 частинок/см³. Коефіцієнти небезпеки обраховано за формулою:

$$HQ = C / RfC, \quad (4)$$

де C – концентрація речовини у ПРЗ; RfC – безпечна концентрація або орієнтовно безпечні рівні.

Обчислені коефіцієнти небезпеки оцінювали так: при HQ >1 є ризик виникнення неканцерогенних ефектів, при HQ <1 рівень впливу допустимий, імовірність виникнення негативних ефектів низька.

Ми запропонували нову методику обрахунку й оцінювання неканцерогенного ризику, враховуючи розмір зважених УДЧ, що містяться у ПРЗ. Ця методика передбачає оцінювання надлишкового життєвого неканцерогенного ризику (ELNCR_i, Excess lifetime non-cancer risk) за модифікованою формулою:

$$ELNCR_i = LADD_i \times HQ_i \times K_t \times K_p, \quad (5)$$

де LADD_i – середня добова доза надходження ЗЧ різного розміру, мкг/(кг×день); HQ_i – коефіцієнт небезпеки, обчислений для різних за розміром ЗЧ; K_t – коефіцієнт токсичності залежно від розміру ЗЧ; K_p – коефіцієнт розмірності частинок залежно від розміру ЗЧ.

Показник середньої добової дози надходження LADD_i зважених УДЧ обраховано за формулою (2), коефіцієнт небезпеки – за формулою (4), відповідно до методичних рекомендацій «Оцінка ризиків для здоров'я працівників від забруднення повітря робочої зони хімічними речовинами». Також за запропонованою методикою обраховано частку (Fraction, F) ЗЧ окремих розмірів (C_i) у складі загальної масової концентрації ЗЧ (C_{total}) промислового аерозолі, вимірюного на РМ працівника за формулами:

$$F_i = C_i / C_{total} \quad (6)$$

$$\sum_{i=1}^n F_i = 1. \quad (7)$$

Неканцерогенний ризик (R_i) оцінено, враховуючи показники надлишкового життєвого неканцерогенного ризику різних за розміром частинок (ELNCR_i) та частки (F_i) ЗЧ різних розмірів у складі загальної масової концентрації за формулою:

$$R_i = ELNCR_i \times F_i. \quad (8)$$

Загальний показник неканцерогенного ризику (R_{total}) визначено шляхом підсумовування індивідуальних ризиків (R_i), обрахованих для кожної фракції ЗЧ різних розмірів. Для цього використали формулу:

$$R_{total} = \sum_{i=1}^n R_i. \quad (9)$$

На завершальному етапі оцінювання неканцерогенного ризику запропоновано обраховувати відносний ризик (RR) за формулою (10), який дає змогу кількісно визначити, у скільки разів неканцерогенний ризик на РМ працівника (R_{i на РМ}) перевищує фоновий рівень, характерний для умов, де немає джерел утворення УДЧ (R_{i контроль}):

$$RR_i = R_{i на РМ} / R_{i контроль}. \quad (10)$$

Статистичний аналіз даних здійснили з використанням ліцензійного програмного пакета Statistica версія 13 (Copyright 19842018 TIBCO Software Inc., ліцензія № JPZ804I382130ARCN10-J). Для перевірки відповідності закону нормального розподілу кількісних показників застосовано критерій Шапіро–Вілка. Оскільки розподіл усіх показників не відповідав нормальному закону, описову статистику наведено як медіану та міжквартильний розмах – Me (Q25; Q75). Статистичну значущість відмінностей між групами, що порівнювали, оцінено за допомогою U-критерію Манна–Вітні. Вірогідними вважали відмінності при рівні значущості p ≤ 0,05.

Результати

У результаті дослідження вмісту зважених УДЧ у ПРЗ працівників металургійного підприємства вони визначені у різних кількісних концентраціях. Так, на РМ сталевара мартенівської печі кількісна концентрація зважених УДЧ становила 6,9 × 10⁴

Таблиця 1. Хімічний склад зважених УДЧ у ПРЗ працівників металургійного підприємства на різних ділянках

Хімічний елемент	Сталевар мартенівської печі		Горновий доменної печі		Агломератник		ГДК
	Min / max	Me (Q25; Q75)	Min / max	Me (Q25; Q75)	Min / max	Me (Q25; Q75)	
Al	0,0006 / 0,0050	0,0020 (0,0012; 0,0035)	0,0093 / 0,0007	0,0038 (0,0013; 0,0075)	0,0007 / 0,0060	0,004 (0,001; 0,006)	6,0
Ca	0,003 / 0,004	0,0040 (0,0039; 0,0040)	–	–	–	–	1,0
Fe	–	–	0,007 / 0,010	0,007 (0,007; 0,008)	0,0017 / 0,0043	0,003 (0,002; 0,004)	6,0
Mg	0,002 / 0,007	0,0029 (0,002; 0,005)	0,002 / 0,009	0,006 (0,005; 0,007)	0,0011 / 0,0030	0,0020 (0,0017; 0,0020)	4,0
Si	0,26 / 0,50	0,38 (0,34; 0,44)	0,590 / 0,799	0,640 (0,620; 0,699)	–	–	1,0
P	–	–	0,10 / 0,53	0,18 (0,14; 0,38)	0,39 / 0,64	0,49 (0,42; 0,58)	0,2
Cr	1,61 / 2,25	1,72 (1,66; 1,88)	1,12 / 1,89	1,36 (1,33; 1,81)	1,30 / 2,24	1,77 (1,32; 2,21)	1,0
Ni	0,80 / 2,94	1,14 (0,99; 1,64)	0,88 / 2,54	1,55 (1,12; 1,60)	3,40 / 3,64	3,52 (3,44; 3,61)	0,05

ГДК: згідно з «Державними медико-санітарними нормативами допустимого вмісту хімічних речовин у повітрі робочої зони», що затверджені Наказом МОЗ України від 09.07.2024 р. № 1194.

($4,0 \times 10^4$; $8,0 \times 10^4$), діапазон – від $1,7 \times 10^4$ до $2,6 \times 10^5$ частинок/см³. У ПРЗ горнового доменної печі кількісна концентрація становила $5,1 \times 10^4$ ($4,5 \times 10^4$; $7,8 \times 10^4$) з коливанням у межах від $3,9 \times 10^4$ до $2,2 \times 10^5$ частинок/см³. Для агломератника агломераційного цеху кількісна концентрація зважених УДЧ найменша, становила $2,4 \times 10^4$ ($2,1 \times 10^4$; $5,1 \times 10^4$), діапазон – від $2,1 \times 10^4$ до $7,6 \times 10^4$ частинок/см³. Загальні показники кількісної концентрації зважених УДЧ усіх працівників перевищували відповідний показник для РМ працівників контролю $1,5 \times 10^4$ ($1,45 \times 10^4$; $1,6 \times 10^4$): у 4,6 раза ($p < 0,001$) – для РМ сталевара мартенівської печі; у 3,4 раза ($p < 0,001$) – для РМ горнового доменної печі; в 1,6 раза ($p < 0,001$) – для РМ агломератника. Порівняно з контролем статистично вірогідно більшою для всіх працівників була кількісна концентрація зважених УДЧ розміром 11–154 нм ($p \leq 0,05$), частинки більшого розміру не мали статистично вірогідних відмінностей.

У результаті дослідження хімічного складу зважених (завислих) УДЧ промислового аерозолі встановлено, що до складу ЗЧ входили різні хімічні речовини (табл. 1). Їх вміст оцінювали згідно з «Державними медико-санітарними нормативами допустимого вмісту хімічних речовин у повітрі робочої зони», які затверджені Наказом МОЗ України від 09.07.2024 р. № 1194.

Встановлено, що перевищення ГДК у ПРЗ визначено за вмістом фосфору на РМ агломератника – у 2,45 раза; за вмістом хрому на РМ сталевара мартенівської печі – в 1,72 раза, на РМ горнового доменної печі – в 1,36 раза, на РМ агломератника – в 1,77 раза; за вмістом нікелю на РМ сталевара мартенівської печі – у 22,8 раза, на РМ горнового доменної печі – у 31 раз, на РМ агломератника – у 70 разів. Інші хімічні елементи, виявлені в ПРЗ, не мали перевищення

ГДК та відповідали гігієнічним вимогам відповідно до чинних нормативів. Втім, зауважимо, що визначені хімічні речовини містяться у ПРЗ у нанорозмірному діапазоні, і це підвищує ризик розвитку негативних наслідків навіть без перевищення ГДК.

Наголосимо, що у ПРЗ працівників металургійного підприємства містяться канцерогенні речовини, що, за даними Міжнародної агенції з вивчення раку (МАВР), належать до першої групи (безумовно канцерогенні для людини) – хром, а також другої групи А (ймовірно, канцерогенні для людини) – нікель.

У результаті обрахунку канцерогенного ризику визначено середню концентрацію хрому за весь період усереднення впливу для сталевара мартенівської печі на робочому майданчику під час плавлення сталі – $LADD = 7,24 \times 10^{-2}$ мг/(кг × добу); для агломератника агломераційної машини № 1 у пульті управління під час спікання агломерату – $7,22 \times 10^{-2}$ мг/(кг × добу), для агломератника у головній частині агломераційної машини № 1 при завантажуванні шихти – $5,22 \times 10^{-2}$ мг/(кг × добу); для агломератника у хвостовій частині агломераційної машини № 1 – $4,69 \times 10^{-2}$ мг/(кг × добу); для горнового доменної печі під час плавлення чавуну на ливарному майданчику – $5,73 \times 10^{-2}$ мг/(кг × добу).

Величина індивідуального канцерогенного ризику (ICR) від впливу хрому, що обрахували, становила для сталевара мартенівської печі 3,04 (високий рівень ризику), для агломератника в пульті управління під час спікання агломерату – 3,03 (високий рівень ризику), для агломератника у головній частині агломераційної машини № 1 при завантажуванні шихти – 2,19 (високий рівень ризику), для агломератника у хвостовій частині агломераційної машини № 1 – 1,97 (високий рівень ризику), для горнового доменної печі – 2,40 (високий рівень ризику).

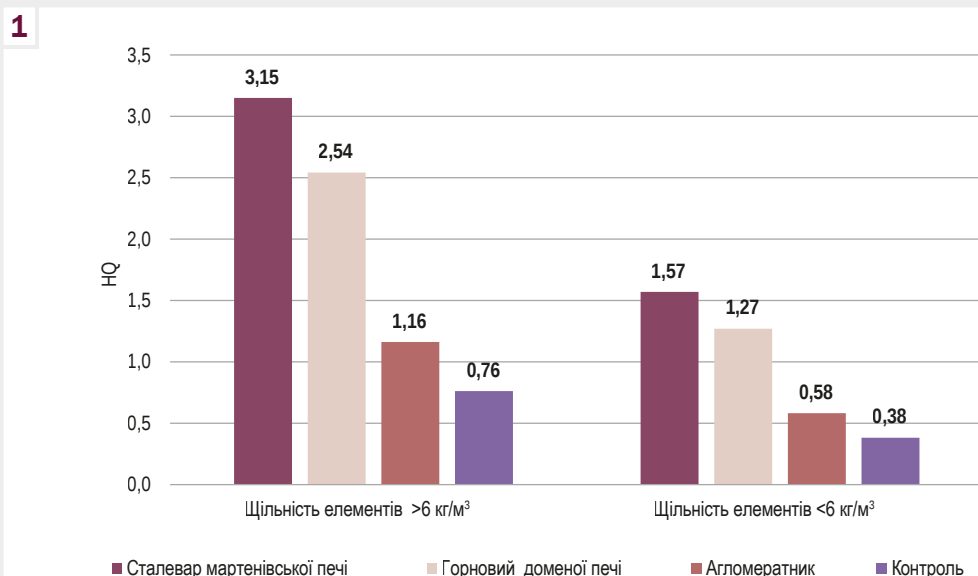


Рис. 1. Коефіцієнти небезпеки (HQ) від впливу зважених УДЧ на РМ працівників металургійного підприємства.

У результаті обрахунку канцерогенного ризику визначено середню концентрацію нікелю за весь період усереднення впливу для сталевара на робочому майданчику мартенівської печі під час плавлення сталі – $LADD = 4,81 \times 10^{-2}$ мг/(кг × добу); для агломератника агломераційної машини № 1 у пульті управління під час спікання агломерату – $5,84 \times 10^{-2}$ мг/(кг × добу); для агломератника у головній частині агломераційної машини № 1 при завантажуванні шихти – $1,03 \times 10^{-1}$ мг/(кг × добу); для агломератника у хвостовій частині агломераційної машини № 1 – $7,40 \times 10^{-2}$ мг/(кг × добу); для горнового доменної печі під час плавлення чавуну на ливарному майданчику – $6,48 \times 10^{-2}$ мг/(кг × добу).

Величина індивідуального канцерогенного ризику (ICR) від впливу нікелю становила для сталевара мартенівської печі $4,38 \times 10^{-2}$ (високий рівень ризику); для агломератника в пульті управління під час спікання агломерату – $5,31 \times 10^{-2}$ (високий рівень ризику); для агломератника у головній частині агломераційної машини № 1 при завантажуванні шихти – $9,41 \times 10^{-2}$ (високий рівень ризику); для агломератника у хвостовій частині агломераційної машини № 1 – $6,73 \times 10^{-2}$ (високий рівень ризику); для горнового доменної печі – $5,90 \times 10^{-2}$ (високий рівень ризику).

Ранжування сумарних канцерогенних ризиків таке: РМ агломератника в пульті управління ($R_{total} = 3,09$) та РМ сталевара мартенівської печі ($R_{total} = 3,09$) > РМ агломератника у головній частині агломераційної машини ($R_{total} = 2,29$) > РМ горнового доменної печі ($R_{total} = 2,46$) > РМ агломератника у хвостовій частині агломераційної машини ($R_{total} = 2,04$).

Обчислені коефіцієнти небезпеки для зважених УДЧ на РМ працівників металургійного підприємства наведено на рис. 1. Встановлено, що всі обчислені коефіцієнти небезпеки перевищували допустимі ($HQ \geq 1$) рівні ризику, крім працівників контрольної групи, які не мали джерел утворення зважених УДЧ на РМ. Для агломератників коефіцієнт небезпеки для

ЗЧ, що містять хімічні елементи зі щільністю <6 кг/м³, також не перевищував допустимий рівень ризику.

За методикою, що запропонували, обчислено показники неканцерогенного ризику для сталевара мартенівської печі. Результати наведено в таблиці 2.

У результаті оцінювання неканцерогенного ризику на РМ сталевара мартенівської печі встановлено, що найбільший відносний ризик – від частинок розміром від 36 нм до 115 нм; максимальну кратність перевищення мали частинки розміром 68 нм (у 3120 разів) та 48 нм (у 2366 разів) (рис. 2). ЗЧ інших розмірів мали перевищення ризику порівняно з контролем у межах від 12 до 98 разів. Зважені УДЧ більшого розміру (>205 нм), за результатами дослідження ПРЗ сталевара мартенівської печі, не визначено.

Загальний показник неканцерогенного ризику (R_{total}) для зважених УДЧ промислового аерозолі, що міститься у ПРЗ сталевара мартенівської печі, становив $3,29 \times 10^{-1}$ мкг/(кг × добу); загальний рівень неканцерогенного ризику (R_{total}) для працівників контрольної групи – $1,34 \times 10^{-1}$ мкг/(кг × добу); кратність перевищення рівня ризику на цьому РМ порівняно з контролем – у 224,8 раза.

Обчислені показники неканцерогенного ризику залежно від розміру зважених частинок для горнового доменної печі наведено в таблиці 3.

На РМ горнового доменної печі найбільші рівні ризиків встановлені для частинок розміром 11 нм (кратність перевищення – у 1335,9 раза), 15 нм (кратність перевищення – у 624,4 раза), 48 нм (кратність перевищення – у 666,3 раза) та частинок розміром 64 нм (кратність перевищення – у 401,0 раза) (рис. 3). ЗЧ розміром 273 нм і 365 нм на РМ горнового доменної печі під час дослідження не визначено.

Загальний показник неканцерогенного ризику (R_{total}) для зважених УДЧ промислового аерозолі, що встановлений у ПРЗ горнового доменної печі, становив $8,33 \times 10^{-1}$

Таблиця 2. Показники неканцерогенного ризику для сталевара мартенівської печі залежно від розміру зважених УДЧ промислового аерозолію

Розмір, нм	LADD, мкг/(кг × добу)		ELNCR, мкг/(кг × добу)		R, мкг/(кг × добу)		RR
	Сталевар	Контроль	Сталевар	Контроль	Сталевар	Контроль	
11	0,000115	$1,38 \times 10^{-5}$	$4,46 \times 10^{-2}$	$1,86 \times 10^{-3}$	$1,82 \times 10^{-6}$	$1,85 \times 10^{-8}$	98,4
15	0,000367	$8,71 \times 10^{-5}$	$7,51 \times 10^{-2}$	$1,06 \times 10^{-2}$	$9,80 \times 10^{-6}$	$6,70 \times 10^{-7}$	14,6
20	0,000980	0,000247	$6,76 \times 10^{-2}$	$1,07 \times 10^{-2}$	$2,36 \times 10^{-5}$	$1,93 \times 10^{-6}$	12,2
27	0,005719	0,000820	$3,87 \times 10^{-1}$	$1,99 \times 10^{-2}$	$7,88 \times 10^{-4}$	$1,18 \times 10^{-5}$	66,6
36	0,026796	0,001730	1,50	$1,57 \times 10^{-2}$	$1,43 \times 10^{-2}$	$1,97 \times 10^{-5}$	729,4
48	0,085896	0,003747	1,60	$7,60 \times 10^{-3}$	$4,88 \times 10^{-2}$	$2,06 \times 10^{-5}$	2366,2
64	0,258266	0,010276	$6,43 \times 10^{-1}$	$2,54 \times 10^{-3}$	$5,91 \times 10^{-2}$	$1,89 \times 10^{-5}$	3120,2
86	0,569409	0,034805	$5,44 \times 10^{-1}$	$5,08 \times 10^{-3}$	$1,10 \times 10^{-1}$	$1,28 \times 10^{-4}$	860,7
115	0,916459	0,051728	$2,46 \times 10^{-1}$	$3,63 \times 10^{-3}$	$8,01 \times 10^{-2}$	$2,52 \times 10^{-4}$	318,4
154	0,946299	0,103444	$4,65 \times 10^{-2}$	$2,60 \times 10^{-3}$	$1,57 \times 10^{-2}$	$3,65 \times 10^{-4}$	42,9
205	–	0,206801	–	$1,43 \times 10^{-3}$	–	$3,11 \times 10^{-4}$	0
273	–	0,413354	–	$5,93 \times 10^{-4}$	–	$1,52 \times 10^{-4}$	0
365	–	0,825888	–	$2,27 \times 10^{-4}$	–	$6,36 \times 10^{-5}$	0
Загальний	2,81	1,65	$1,77 \times 10^{-1}$	$1,32 \times 10^{-2}$	$3,29 \times 10^{-1}$	$1,34 \times 10^{-1}$	224,8

Таблиця 3. Показники неканцерогенного ризику для горнового доменної печі залежно від розміру зважених УДЧ промислового аерозолію

Розмір, нм	LADD, мкг/(кг × добу)		ELNCR, мкг/(кг × добу)		R, мкг/(кг × добу)		RR
	Горновий	Контроль	Горновий	Контроль	Горновий	Контроль	
11	0,000269	$1,38 \times 10^{-5}$	$2,47 \times 10^{-1}$	$1,86 \times 10^{-3}$	$2,47 \times 10^{-5}$	$1,85 \times 10^{-8}$	1335,9
15	0,001260	$8,71 \times 10^{-5}$	$8,92 \times 10^{-1}$	$1,06 \times 10^{-2}$	$4,18 \times 10^{-4}$	$6,70 \times 10^{-7}$	624,4
20	0,002595	0,000247	$4,73 \times 10^{-1}$	$1,07 \times 10^{-2}$	$4,56 \times 10^{-4}$	$1,93 \times 10^{-6}$	237,1
27	0,006647	0,000820	$5,23 \times 10^{-1}$	$1,99 \times 10^{-2}$	$1,29 \times 10^{-3}$	$1,18 \times 10^{-5}$	109,5
36	0,019587	0,001730	$8,04 \times 10^{-1}$	$1,57 \times 10^{-2}$	$5,86 \times 10^{-3}$	$1,97 \times 10^{-5}$	297,8
48	0,055472	0,003747	$6,66 \times 10^{-1}$	$7,60 \times 10^{-3}$	$1,37 \times 10^{-2}$	$2,06 \times 10^{-5}$	666,3
64	0,128422	0,010276	$1,59 \times 10^{-1}$	$2,54 \times 10^{-3}$	$7,59 \times 10^{-3}$	$1,89 \times 10^{-5}$	401,0
86	0,296896	0,034805	$1,48 \times 10^{-1}$	$5,08 \times 10^{-3}$	$1,63 \times 10^{-2}$	$1,28 \times 10^{-4}$	127,5
115	0,598136	0,051728	$1,05 \times 10^{-1}$	$3,63 \times 10^{-3}$	$2,33 \times 10^{-2}$	$2,52 \times 10^{-4}$	92,5
154	0,877691	0,103444	$4,00 \times 10^{-2}$	$2,60 \times 10^{-3}$	$1,31 \times 10^{-2}$	$3,65 \times 10^{-4}$	35,8
205	0,701298	0,206801	$4,53 \times 10^{-3}$	$1,43 \times 10^{-3}$	$1,18 \times 10^{-3}$	$3,11 \times 10^{-4}$	3,8
273	–	0,413354	–	$5,93 \times 10^{-4}$	–	$1,52 \times 10^{-4}$	–
365	–	0,825888	–	$2,27 \times 10^{-4}$	–	$6,36 \times 10^{-5}$	–
Загальний	2,69	1,65	$1,50 \times 10^{-1}$	$1,32 \times 10^{-2}$	$8,33 \times 10^{-1}$	$1,34 \times 10^{-1}$	61,9

мкг/(кг × добу), загальний рівень неканцерогенного ризику (R_{total}) для працівників контрольної групи – $1,34 \times 10^{-1}$ мкг/(кг × добу); кратність перевищення рівня ризику на цьому робочому місці порівняно з контролем – у 61,9 раза.

Результати оцінювання неканцерогенного ризику для РМ агломератника наведено в таблиці 4.

На РМ агломератника в агломераційному цеху найбільші рівні ризиків встановлено для частинок розміром 11 нм (кратність перевищення – у 57 разів) та 36 розміром 36 нм (кратність перевищення – у 118,9 раза), 48 нм (кратність перевищення – у 331,2 раза) та 64 нм (кратність перевищення – у 157,4 раза) (рис. 4). 36 розміром 273 нм на РМ агломератника

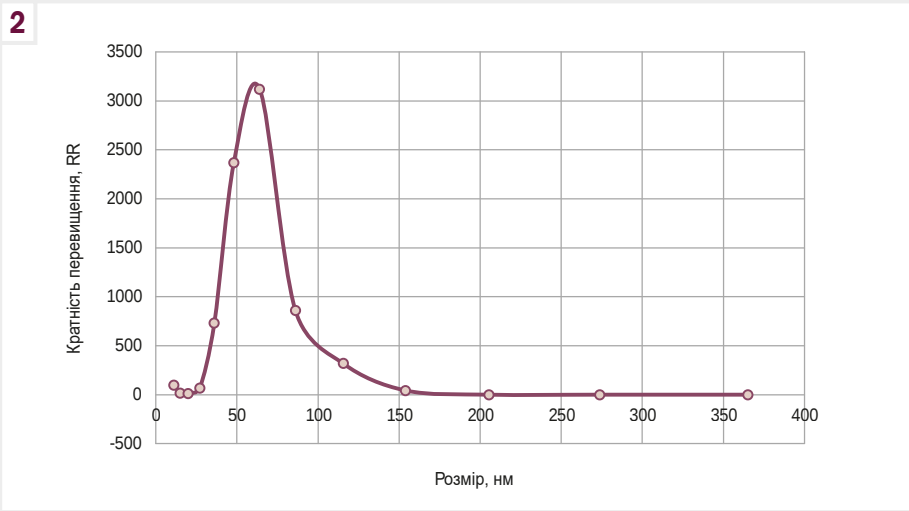


Рис. 2. Відносний ризик (RR) або кратність перевищення зважених УДЧ різного розміру на РМ сталевара мартенівської печі порівняно з контролем.

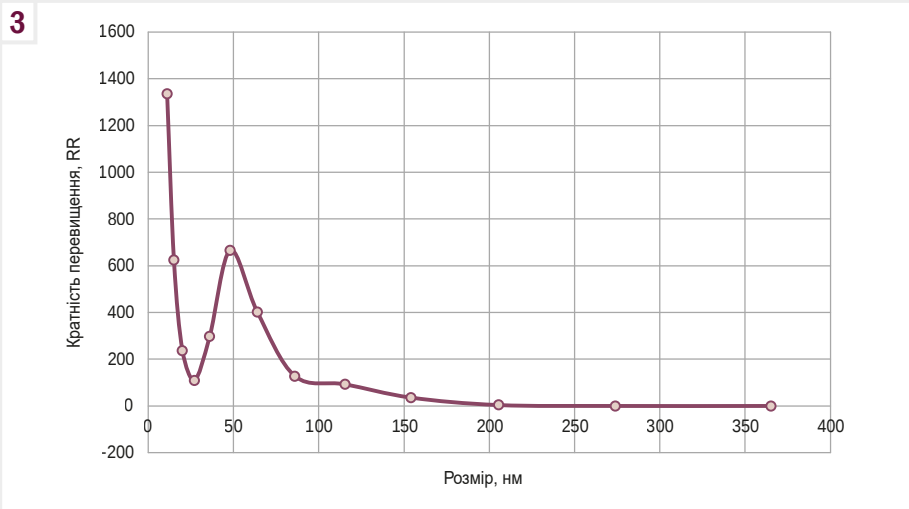


Рис. 3. Відносний ризик (RR) або кратність перевищення зважених УДЧ різного розміру на РМ горнового доменної печі порівняно з контролем.

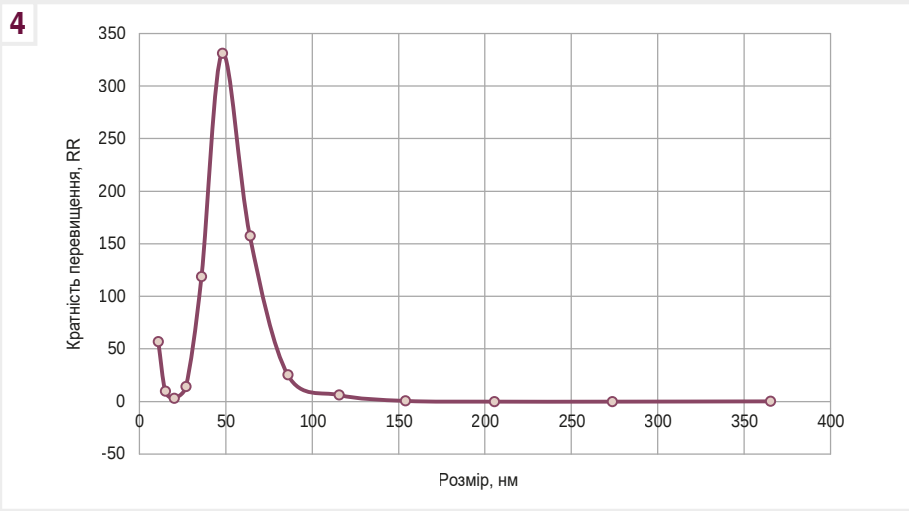


Рис. 4. Відносний ризик (RR) або кратність перевищення зважених УДЧ різного розміру на РМ агломератника порівняно з контролем.

Таблиця 4. Показники неканцерогенного ризику для агломератника залежно від розміру зважених УДЧ промислового аерозолю

Розмір, нм	LADD, мкг/(кг × добу)		ELNCR, мкг/(кг × добу)		R, мкг/(кг × добу)		RR
	Агломератник	Контроль	Агломератник	Контроль	Агломератник	Контроль	
11	$5,61 \times 10^{-5}$	$1,38 \times 10^{-5}$	$1,63 \times 10^{-2}$	$1,86 \times 10^{-3}$	$1,06 \times 10^{-6}$	$1,85 \times 10^{-8}$	57,0
15	0,000192	$8,71 \times 10^{-5}$	$3,02 \times 10^{-2}$	$1,06 \times 10^{-2}$	$6,70 \times 10^{-6}$	$6,70 \times 10^{-7}$	9,9
20	0,000369	0,000247	$1,35 \times 10^{-2}$	$1,07 \times 10^{-2}$	$5,75 \times 10^{-6}$	$1,93 \times 10^{-6}$	2,9
27	0,002053	0,000820	$7,14 \times 10^{-2}$	$1,99 \times 10^{-2}$	$1,69 \times 10^{-4}$	$1,18 \times 10^{-5}$	14,3
36	0,008785	0,001730	2,31E-01	$1,57 \times 10^{-2}$	$2,34 \times 10^{-3}$	$1,97 \times 10^{-5}$	118,9
48	0,026764	0,003747	2,21E-01	$7,60 \times 10^{-3}$	$6,83 \times 10^{-3}$	$2,06 \times 10^{-5}$	331,2
64	0,057258	0,010276	$4,51 \times 10^{-2}$	$2,54 \times 10^{-3}$	$2,98 \times 10^{-3}$	$1,89 \times 10^{-5}$	157,4
86	0,105339	0,034805	$2,66 \times 10^{-2}$	$5,08 \times 10^{-3}$	$3,23 \times 10^{-3}$	$1,28 \times 10^{-4}$	25,2
115	0,148823	0,051728	$9,26 \times 10^{-3}$	$3,63 \times 10^{-3}$	$1,59 \times 10^{-3}$	$2,52 \times 10^{-4}$	6,3
154	0,142477	0,103444	$1,51 \times 10^{-3}$	$2,60 \times 10^{-3}$	$2,47 \times 10^{-4}$	$3,65 \times 10^{-4}$	0,7
205	0,045617	0,206801	$2,74 \times 10^{-5}$	$1,43 \times 10^{-3}$	$1,44 \times 10^{-6}$	$3,11 \times 10^{-4}$	0,004
273	–	0,413354	–	$5,93 \times 10^{-4}$	–	$1,52 \times 10^{-4}$	–
365	0,329778	0,825888	$4,43 \times 10^{-5}$	$2,27 \times 10^{-4}$	$1,68 \times 10^{-5}$	$6,36 \times 10^{-5}$	0,3
Загальний	0,86	1,65	$2,01 \times 10^{-2}$	$1,32 \times 10^{-2}$	$1,74 \times 10^{-2}$	$1,34 \times 10^{-1}$	12,9

під час дослідження не визначено. ЗЧ інших розмірів мали незначні перевищення (від 0,004 до 25,2 раза).

Загальний показник неканцерогенного ризику (R_{total}) для зважених УДЧ промислового аерозолю, що міститься у ПРЗ агломератника, становив $1,74 \times 10^{-2}$ мкг/(кг × добу), загальний рівень неканцерогенного ризику (R_{total}) для працівників контрольної групи – $1,34 \times 10^{-1}$ мкг/(кг × добу); кратність перевищення рівня ризику на цьому РМ порівняно з контролем – у 12,9 раза.

Обговорення

Результати дослідження підтверджують наявність зважених УДЧ у ПРЗ працівників металургійного підприємства під час високотермічних процесів з виготовлення агломерату, чавуну та сталі. Ці дані збігаються з результатами, які встановлені під час попередніх досліджень [7, 13]. Встановлено високу кількісну концентрацію ЗЧ ультрадисперсного діапазону у ПРЗ працівників під час лиття та плавлення металу; ці дані підтверджено за даними нашого дослідження. Дослідники встановили, що серед металів, які входили до складу ЗЧ, – Fe, Zn, Mn і Pb, дещо менше – Al, Cu, Ni. У нашому дослідженні ЗЧ містили Cr, Ni, Si та P у найбільших концентраціях, Al, Ca, Fe та Mg – у менших. Такі відмінності хімічного складу ЗЧ можуть залежати від технологічного процесу, а також тим, що дослідження здійснено під час різних етапів виробничого циклу.

У дослідженні R. Jan et al. [14] обраховано коефіцієнти небезпеки та канцерогенні ризики для населення мегаполісу від впливу зважених частинок фракцією $PM_{2,5}$ та PM_{10} із різним хімічним складом, що утворюються під час викидів промислових підприємств, спалювання вугілля, роботи транспорту тощо. Встановлено, що коефіцієнти небезпеки для різних за

хімічним складом ЗЧ перевищували одиницю, а обраховані канцерогенні ризики мали перевищення допустимих рівнів. Під час нашого дослідження обраховано коефіцієнти небезпеки та канцерогенні ризики для зважених УДЧ (нанорозмірний діапазон) на РМ працівників металургійного виробництва, які перебувають у безпосередній близькості від джерел їх утворення. Ці коефіцієнти небезпеки перевищували одиницю, а отже є завищеними.

Під час дослідження, що здійснили S. Jena et al. [15], оцінювали канцерогенні ризики у гірничодобувній промисловості. У результаті встановлено високі рівні ризиків для працівників цієї галузі. Показники, що встановлені під час нашого дослідження, щодо канцерогенних ризиків для Cr та Ni, так само, як і в праці [15], мали високі рівні для всіх працівників.

Канцерогенні та неканцерогенні ризики для окремих хімічних речовин у ПРЗ металургійного підприємства обраховано у праці R. Esmaeili et al. [16]. Автори встановили, що для операторів доменної печі рівень канцерогенного ризику Ni прийнятний, а відповідний показник для Cr – неприйнятний. Крім того, у більшості операторів визначено високий рівень неканцерогенного ризику Mn та Fe. Дослідження, яке ми здійснили, відрізняється тим, що визначено неканцерогенні ризики для зважених УДЧ комбінованого хімічного складу саме у нанорозмірному діапазоні.

Канцерогенні ризики окремо для різних канцерогенів, що містяться у ПРЗ працівників, запропоновано обраховувати з використанням коефіцієнта розміру УДЧ та коефіцієнта токсичності [17]. У нашому дослідженні, на відміну від цього, запропоновано оцінювати неканцерогенні ризики для зважених УДЧ комбінованого хімічного складу для різних за розміром ЗЧ з визначенням найбільш небезпечних. За даними фахової літератури [8, 9, 10], доведено: саме розмір ЗЧ впли-

ває на рівень їхньої токсичності. Під час нашого дослідження обчислено й встановлено кратність перевищення загальної кількісної концентрації зважених УДЧ на РМ працівників на різних ділянках металургійного підприємства порівняно з контрольною групою. Крім того, визначено розмір ЗЧ, що мають найвищий рівень ризику для працівників.

Зауважимо, що цю методику можна використовувати для обрахунку й оцінювання ризиків на одному РМ під час різних технологічних операцій, на різних РМ з утворенням промислового аерозолі конденсації чи дезінтеграції для визначення більш небезпечних РМ чи технологічних процесів. Отримані дані надалі можна використовувати в системі управління професійними ризиками від впливу ультрадисперсних ЗЧ на підприємствах металургійної та інших галузей промисловості.

Отже, за результатами дослідження, визначення розміру ЗЧ та їхнього хімічного складу треба вважати необхідним етапом для оцінювання професійного ризику на промислових підприємствах, де є технологічні умови для їх утворення. Це дасть змогу отримати необхідну інформацію щодо можливих ризиків для здоров'я працівників.

Висновки

1. Під час виготовлення агломерату, чавуну та сталі в ПРЗ вивільняється значна кількість зважених УДЧ. Загальна кількість зважених УДЧ під час виробництва агломерату, чавуну та сталі статистично достовірно більша ($p \leq 0,001$) порівняно з показниками, що встановлені на РМ працівників контрольної групи; статистично вірогідну різницю встановлено для ЗЧ розміром від 11 нм до 154 нм.

2. Зважені УДЧ, що містилися в ПРЗ, включали такі хімічні елементи: Al, Fe, Mg, Si, P, Ca, Cr та Ni. Це зумовлено особливостями технологічного процесу на різних ділянках виробництва. Значні перевищення ГДК у ПРЗ всіх працівників мали хімічні речовини, що належать до канцерогенів (Cr та Ni).

3. Обчислено показники канцерогенного ризику від впливу хрому та нікелю для сталевара мартенівської печі ($ICR_{Cr} = 4,38 \times 10^{-2}$; $ICR_{Ni} = 3,04$), агломератника на ділянці спікання агломерату ($ICR_{Cr} = 5,31 \times 10^{-2} - 9,41 \times 10^{-2}$; $ICR_{Ni} = 1,97 - 3,03$) та горнового доменної печі ($ICR_{Cr} = 5,90 \times 10^{-2}$; $ICR_{Ni} = 2,40$). На підставі цих даних визначено високий рівень ризику.

4. Коефіцієнти безпеки (HQ) від впливу зважених УДЧ зі щільністю елементів $>6 \text{ кг/м}^3$ та $<6 \text{ кг/м}^3$ майже для всіх працівників перевищували одиницю, що є неприпустимим (ризик виникнення неканцерогенних ефектів): сталевар мартенівської печі – $HQ = 3,15$ та $HQ = 1,57$; горновий доменної печі – $HQ = 2,54$ та $HQ = 1,27$; агломератник – $HQ = 3,15$ та $HQ = 1,57$ відповідно.

5. Найбільший ризик на РМ сталевара мартенівської печі (залежно від розміру зважених УДЧ) становлять ЗЧ розмірами 48 нм і 68 нм; горнового доменної печі – 11 нм і 15 нм; агломератника – 36 нм, 48 нм і 64 нм. Кратність перевищення зважених УДЧ порівняно з працівниками контрольної групи на РМ сталевара мартенівської печі становила 224,8 раза, на РМ горнового доменної печі – 61,9 раза, на РМ агломератника – 12,9 раза.

Фінансування

Дослідження здійснено без фінансової підтримки.

Відомості про авторів:

Шаравара Л. П., канд. мед. наук, доцент каф. загальної гігієни, медичної екології та профілактичної медицини, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-9102-3686

Дмитруха Н. М., д-р біол. наук, старший науковий співробітник, зав. лабораторії промислової токсикології і гігієни праці при використанні хімічних речовин, ДУ «Інститут медицини праці імені Ю. І. Кундієва НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: 0000-0001-9161-3889

Андрусишина І. М., д-р біол. наук, старший науковий співробітник, зав. сектора з вивчення мікроелементозів, ДУ «Інститут медицини праці імені Ю. І. Кундієва НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: 0000-0001-5827-3384

Information about the authors:

Sharavara L. P., MD, PhD, Associate Professor of the Department of General Hygiene, Medical Ecology and Preventive Medicine, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Dmytrukha N. M., PhD, DSc, Senior Researcher, Head of the Laboratory of Industrial Toxicology and Occupational Health in the Use of Chemical Substances, State Institution "Kundiiev Institute of Occupational Health of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine.

Andrusyshyna I. M., PhD, DSc, Senior Researcher, Head of Sector for the Study of Microelements, State Institution "Kundiiev Institute of Occupational Health of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.



Лариса Шаравара (Larysa Sharavara)

saravalarisa@gmail.com

References

- Belokon KV, Troicka OO, Ryzhkov VG. [Analysis of harmful and dangerous productive factors of electrometallurgy production]. Collection of scholarly papers of Dniprovsk State Technical University (Technical Sciences). 2019;(1):150-6. Ukrainian. doi: 10.31319/2519-2884.34.2019.29
- Prodanchuk MH, Basanets AV, Kravchuk OP, Hashynova KY, Hvozdettsky VA. [Analysis of the dynamics of occupational morbidity and its consequences in Ukraine in comparison with other countries of the world]. Medicni perspektivi. 2023;28(3):137-52. Ukrainian. doi: 10.26641/2307-0404.2023.3.289217
- Pavlenko OI. [Determination of the permissible period of work in the conditions of modern metallurgical production]. Collection of scientific works of staff member of PL Shupyk NMAPE. 2018;(29):380-92. Ukrainian. Available from: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Znpsnmapo_2018_29_37
- Sharavara LP, Dmytrukha NM. [Working conditions as a risk factor for the health of employees of a metallurgical enterprise]. Bulletin of problems biology and medicine. 2024;1:126-38. Ukrainian. doi: 10.29254/2077-4214-2024-1-172-126-1374
- Oriekhova OV. Suchasnyi stan umov pratsi v metalurhiinomu vyrobnytstvi Ukrainy [The current state of working conditions at metallurgical enterprises of Ukraine]. ScienceRise. Medical science. 2016;(10):34-39. Ukrainian. doi: 10.15587/2519-4798.2016.79865
- Sharavara LP, Dmytrukha NM, Andrusyshyna IM. Ultrafine industrial aerosol as an occupational risk factor for sintering industry workers. Modern medical technology. 2024;16(4):303-9. doi: 10.14739/mmt.2024.4.311754
- Marcias G, Fostinelli J, Catalani S, Uras M, Sanna AM, Avataneo G, et al. Composition of Metallic Elements and Size Distribution of Fine and Ultrafine Particles in a Steelmaking Factory. Int J Environ Res Public Health. 2018;15(6):1192. doi: 10.3390/ijerph15061192
- Calderón-Garcidueñas L, Ayala A. Air Pollution, Ultrafine Particles, and Your Brain: Are Combustion Nanoparticle Emissions and Engineered Nanoparticles Causing Preventable Fatal Neurodegenerative Diseases and Common Neuropsychiatric Outcomes? Environ Sci Technol. 2022;56(11):6847-56. doi: 10.1021/acs.est.1c04706

9. Liu NM, Miyashita L, Maher BA, McPhail G, Jones CJ, Barratt B, et al. Evidence for the presence of air pollution nanoparticles in placental tissue cells. *Sci Total Environ*. 2021;751:142235. doi: [10.1016/j.scitotenv.2020.142235](https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.142235)
10. Pryor JT, Cowley LO, Simonds SE. The Physiological Effects of Air Pollution: Particulate Matter, Physiology and Disease. *Front Public Health*. 2022;10:882569. doi: [10.3389/fpubh.2022.882569](https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.882569)
11. Ministry of Health of Ukraine. [On approval of state medical and sanitary standards for the permissible content of chemical and biological substances in the air of the working area zone]. Order dated 2024 Jul 9, No. 1192 [Internet]. 2025 Apr 11 [cited 2025 May 26]. Ukrainian. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1107-24#Text>
12. Ministry of Health of Ukraine. [Methodological recommendations "Assessment of risks to workers' health from air pollution in the work area with chemicals"]. Order dated 2024 Mar 2, No. 358 [Internet]. 2024 [cited 2025 May 26]. Ukrainian. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0358282-24#Text>
13. Järvelä M, Huvinen M, Viitanen AK, Kanerva T, Vanhala E, Uitti J, et al. Characterization of particle exposure in ferrochromium and stainless steel production. *J Occup Environ Hyg*. 2016;13(7):558-68. doi: [10.1080/15459624.2016.1159687](https://doi.org/10.1080/15459624.2016.1159687)
14. Jan R, Roy R, Yadav S, Satsangi PG. Chemical fractionation and health risk assessment of particulate matter-bound metals in Pune, India. *Environ Geochem Health*. 2018 Feb;40(1):255-70. doi: [10.1007/s10653-016-9900-7](https://doi.org/10.1007/s10653-016-9900-7)
15. Jena S, Perwez A, Singh G. Trace element characterization of fine particulate matter and assessment of associated health risk in mining area, transportation routes and institutional area of Dhanbad, India. *Environ Geochem Health*. 2019;41(6):2731-47. doi: [10.1007/s10653-019-00329-z](https://doi.org/10.1007/s10653-019-00329-z)
16. Esmaili R, Ebrahimpour K, Esmaili SV, Karimi A, Kamranifar M, Pour MN, et al. Chemical health risk assessment of exposure to metal fumes among employed workers in a metal manufactory with an electric arc furnace. *Int J Environ Health Eng*. 2024;13(1):18. doi: [10.4103/ijehe.ijehe_52_23](https://doi.org/10.4103/ijehe.ijehe_52_23)
17. Macko M, Antoš J, Božek F, Konečný J, Huzlík J, Hegrová J, Kuřitka I. Development of New Health Risk Assessment of Nanoparticles: EPA Health Risk Assessment Revised. *Nanomaterials (Basel)*. 2022;13(1):20. doi: [10.3390/nano13010020](https://doi.org/10.3390/nano13010020)

Apixaban in glomerulonephritis with nephrotic syndrome: thromboprophylaxis and pleiotropic effects in a prospective cohort study

I. S. Mykhailenko¹, R. I. Yatsyshyn¹, N. V. Cherniuk¹,
V. Ya. Kaminskyi¹, M. Ya. Humeniuk¹

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine

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

Keywords:

apixaban, nephrotic syndrome, glomerulonephritis, thromboprophylaxis, inflammation, fibrosis, anticoagulation, biomarkers.

Ключові слова:

апіксабан, нефротичний синдром, гломерулонефрит, тромбопрофілактика, запалення, фіброз, антикоагуляція, біомаркери.

Надійшла до редакції /
Received: 19.06.2025

Після доопрацювання /
Revised: 01.08.2025

Схвалено до друку /
Accepted: 11.08.2025

Конфлікт інтересів:
відсутній.

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

Aim: to assess the efficacy and safety of apixaban in preventing thromboembolic complications in patients with nephrotic syndrome (NS) due to primary glomerulonephritis, and to investigate its potential anti-inflammatory and antifibrotic effects.

Materials and methods. A prospective longitudinal cohort study included 85 adult patients with newly diagnosed NS and estimated glomerular filtration rate >60 mL/min/1.73 m². Patients were divided into two groups: 42 received warfarin and 43 received apixaban (5 mg twice daily). The follow-up period was 6 months. IL-6, TNF α , and TGF- β 1 were measured in serum and urine at baseline, 1 month, and 6 months.

Results. No thromboembolic events occurred in either group. Minor bleeding events were significantly more common in the warfarin group ($p = 0.01$), confirming apixaban's better safety profile. After 6 months, the apixaban group showed a more pronounced decrease in IL-6, TNF α , and TGF- β 1 levels in both serum and urine compared to the warfarin group ($p < 0.05$), suggesting anti-inflammatory and antifibrotic effects potentially associated with protease-activated receptor pathway modulation.

Conclusions. Apixaban ensures safe and effective thromboprophylaxis in NS with possible additional benefits in reducing inflammation and fibrosis. Further studies are needed to confirm these effects and define its role in nephrology.

Modern medical technology. 2025;17(3):188-194

Роль апіксабану у запобіганні тромбозу та модуляції запалення при гломерулонефриті з нефротичним синдромом: результати проспективного повздовжнього когортного дослідження

I. С. Михалойко, Р. І. Яцишин, Н. В. Чернюк,
В. Я. Камінський, М. Я. Гуменюк

Мета роботи – оцінити ефективність і безпеку апіксабану в профілактиці тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів із нефротичним синдромом (НС), що спричинений первинним гломерулонефритом (ГН), а також вивчити його потенційні протизапальні та антифібротичні ефекти.

Матеріали і методи. Здійснили проспективне повздовжнє когортне дослідження за участю 85 дорослих пацієнтів із вперше діагнованим НС і швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) >60 мл/хв/1,73 м². Учасників поділили на дві групи: 42 особи отримували варфарин, 43 – апіксабан у дозі 5 мг двічі на добу. Період спостереження становив 6 місяців. Рівні IL-6, TNF α і TGF- β 1 визначено в сироватці крові та сечі на початку, через 1 і 6 місяців.

Результати. Тромбоемболічні ускладнення не зафіксовано в жодній із груп дослідження. Нетяжкі кровотечі частіше виникали в групі варфарину ($p = 0,01$), що підтверджує кращий профіль безпеки апіксабану. Через 6 місяців у групі апіксабану визначено більш виражене зниження рівнів IL-6, TNF α і TGF- β 1 у сироватці та сечі порівняно з варфарином ($p < 0,05$). Це свідчить про можливі протизапальні та антифібротичні ефекти, ймовірно, пов'язані з модуляцією сигнальних шляхів, активованих протеазами.

Висновки. Апіксабан забезпечує ефективну та безпечну тромбопрофілактику у пацієнтів із НС і може додатково зменшувати запалення та фіброз. Необхідні наступні дослідження для підтвердження цих ефектів та визначення його ролі в нефрології.

Сучасні медичні технології. 2025. Т. 17, № 3(66). С. 188-194

Nephrotic syndrome (NS), commonly resulting from primary glomerulonephritis (GN), is marked by significant protein loss with the urine, low serum albumin levels, edema, and elevated blood lipids [1]. A major and potentially life-threatening complication of NS is the occurrence of thromboembolic events – such as venous thrombosis, pulmonary embolism, and renal vein thrombosis – which may affect up to 44 % of patients, particularly those with membranous nephropathy [2,3]. The underlying mechanisms of thrombophilia in NS involve the urinary loss of natural anticoagulants (like antithrombin III and protein C), elevated levels of pro-thrombotic factors (such as fibrinogen and factor VIII), increased platelet activity, and endothelial dysfunction [4].

Hypoalbuminemia is recognized as an independent predictor of thrombotic risk. Nevertheless, the most effective prophylactic approach for managing this risk remains uncertain [5]. Although current KDIGO guidelines recommend considering anticoagulation in patients with marked hypoalbuminemia, robust clinical evidence regarding its safety and therapeutic benefit is still insufficient [6].

Traditional anticoagulants, such as warfarin and low-molecular-weight heparins (LMWHs), pose several challenges in patients with NS. Warfarin requires regular international normalized ratio (INR) monitoring and is affected by dietary vitamin K and drug interactions, complicating its use. In nephrotic patients, protein loss and impaired renal function can alter drug metabolism, increasing bleeding risk. LMWHs also accumulate in renal insufficiency, further elevating the risk of hemorrhage. Moreover, LMWHs may be less effective in NS due to the urinary loss of antithrombin III, a critical cofactor for their anticoagulant action. These limitations underscore the need for safer and more manageable anticoagulation strategies in this population [7,8].

In this context, direct oral anticoagulants (DOACs), particularly apixaban – a selective inhibitor of factor Xa – have become increasingly favored due to their stable pharmacokinetic profiles, fixed dosing regimens, and the absence of a need for routine coagulation monitoring [9]. Apixaban's low dependence on renal excretion makes it especially suitable for patients with compromised kidney function. Despite these advantages, data on its efficacy and safety in individuals with NS, especially those with marked hypoalbuminemia, is still scarce [10,11].

Beyond their primary anticoagulant activity, DOACs possess pleiotropic effects – including anti-inflammatory, antifibrotic, and antioxidant actions – that may hold therapeutic potential in GN and the progression of chronic kidney disease. Factor Xa and thrombin can activate protease-activated receptors (PAR-1 and PAR-2), which play key roles in mediating inflammation, fibrosis, cell proliferation, and tissue remodeling [12].

In vitro and in vivo studies indicate that apixaban can suppress the expression of adhesion molecules such as vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) and intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), as well as pro-inflammatory cytokines including interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor- α (TNF- α). It also helps restore mitogen-activated protein kinase / extracellular signal-regulated kinase signaling balance, reduces the generation of reactive oxygen species (ROS), and influences transforming growth factor- β (TGF- β)-mediated fibrotic pathways [13]. Additionally, in experimental models of nephropathy, factor Xa inhibitors have demonstrated the ability to reduce glomerular fibrosis and crescent formation by blocking PAR-2 signaling mechanisms [14].

Therefore, apixaban may have a dual role – reducing the risk of thromboembolic complications while also influencing renal inflammation and fibrosis. This supports the scientific basis for investigating its effectiveness, safety, and potential nephroprotective benefits in patients with NS caused by primary GN.

Aim

To evaluate the efficacy and safety of apixaban in the prevention of thromboembolic complications in patients with NS due to primary GN, to investigate its potential anti-inflammatory and antifibrotic effects.

Materials and methods

This prospective longitudinal cohort study was conducted from 2022 to 2025 at the Ivano-Frankivsk Regional Clinical Hospital (Ukraine). A total of 85 patients with NS secondary to biopsy-proven primary GN were enrolled.

The study complied with international ethical standards, including the WMA Declaration of Helsinki and the UNESCO Universal Declaration on Bioethics and Human Rights. The study protocol was approved by the Ethics Committee of Ivano-Frankivsk National Medical University (Protocol No. 125/13 dated June 23, 2025), and all participants provided written informed consent.

A total of 85 patients were examined, including 68 men (80.0 %; 95 % CI: 71.5–88.5) and 17 women (20.0 %; 95 % CI: 12.5–28.5). The median age of the patients was 45 years, with an interquartile range (IQR) of 41 to 49 years.

Inclusion criteria: patients aged 18 years and older, with newly diagnosed nephrotic syndrome within the previous month and an estimated glomerular filtration rate (eGFR) greater than 60 mL/min/1.73 m².

Exclusion criteria included individuals younger than 18 years, those who refused to participate, or those with systemic connective tissue diseases, vasculitis, type 1 or type 2 diabetes mellitus, a history of cardiovascular events, chronic heart failure of New York Heart Association (NYHA) class III–IV, acute infections, malignancies, liver failure, or psychiatric illnesses.

The diagnoses of GN and NS were established based on standard clinical criteria in accordance with the KDIGO 2021 guidelines [6]. All patients underwent comprehensive clinical and laboratory evaluation, along with relevant imaging and diagnostic procedures. The histological subtypes of GN included: membranous GN – 24 patients (28.2 %; 95 % CI: 19.3–38.6 %), mesangioproliferative GN – 19 patients (22.4 %; 95 % CI: 14.2–32.3 %), focal segmental glomerulosclerosis – 17 patients (20.0 %; 95 % CI: 12.1–29.9 %), minimal change disease – 13 patients (15.3 %; 95 % CI: 8.4–24.8 %), membranoproliferative GN – 12 patients (14.1 %; 95 % CI: 7.5–23.3 %).

Treatment selection was based on the histological subtype of GN and included immunosuppressive therapy, as well as angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers. Additionally, 56 patients (65.9 %; 95 % CI: 55.0–75.6 %) received sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors.

Prophylactic anticoagulation was carried out in line with KDIGO guidelines and the algorithm by R. Lin et al., which con-

Table 1. Baseline characteristics of the studied groups

Parameter, units of measurement	Group I, n = 42	Group II, n = 43	p-value
Age, years, Me (Q25; Q75)	43 (37; 48)	46 (40; 51)	0.378
Sex, male, (%; 95 % CI)	83.3 (69.8–91.5)	76.7 (62.8–87.0)	0.589
Sex, female, (%; 95 % CI)	16.7 (8.4–30.7)	23.3 (13.1–37.6)	0.589
Membranous GN, (%; 95 % CI)	28.6 (17.5–43.3)	27.9 (17.0–42.2)	0.875
Mesangioproliferative GN, (%; 95 % CI)	21.4 (11.7–35.9)	23.3 (13.1–37.6)	0.764
Focal segmental glomerulosclerosis, (%; 95 % CI)	21.4 (11.7–35.9)	18.6 (9.7–32.6)	0.683
GN with minimal changes, (%; 95 % CI)	14.3 (6.7–28.7)	16.2 (7.8–30.5)	0.742
Mesangiocapillary GN, (%; 95 % CI)	14.3 (6.7–28.7)	14.0 (6.2–27.9)	0.893
Creatinine, $\mu\text{mol/L}$, Me (Q25; Q75)	97.5 (73.6; 111.6)	94.3 (72.1; 109.8)	0.746
Urea, mmol/L , Me (Q25; Q75)	7.8 (5.6; 8.4)	7.4 (5.4; 8.5)	0.856
Total cholesterol, mmol/L , Me (Q25; Q75)	7.7 (6.8; 8.9)	7.4 (6.2; 8.5)	0.787
Serum albumin, g/L , Me (Q25; Q75)	22 (19; 25)	23 (18; 25)	0.812
eGFR, mL/min/1.73 m^2 , Me (Q25; Q75)	75 (61; 92)	76 (63; 96)	0.754
DPE, g/day , Me (Q25; Q75)	5.2 (4.4; 6.5)	6.2 (5.1; 7.6)	0.576
D-dimer, mg/L , Me (Q25; Q75)	1.25 (0.95; 1.65)	1.32 (0.87; 1.74)	0.267
Platelet count ($\times 10^9/\text{L}$), Me (Q25; Q75)	214 (179; 263)	246 (194; 305)	0.342
INR, Me (Q25; Q75)	0.9 (0.8; 1.0)	1.0 (0.9; 1.1)	0.925
APTT, s, Me (Q25; Q75)	43 (34; 52)	46 (39; 53)	0.769
PT, s, Me (Q25; Q75)	12 (11; 13)	12 (11; 14)	0.945
Fibrinogen (g/L), Me (Q25; Q75)	5.8 (4.1; 6.2)	6.2 (4.5; 7.1)	0.574

CI: confidence interval; DPE: daily protein excretion; APTT: activated partial thromboplastin time; PT: prothrombin time.

sider serum albumin concentration and bleeding risk (evaluated via the HAS-BLED score) [15]. Anticoagulant therapy was initiated in patients with low to moderate bleeding risk and serum albumin level below 25 g/L.

Patients were divided into two groups: Group I (n = 42) received warfarin with regular INR monitoring; Group II (n = 43) received apixaban at a dose of 5 mg twice daily; for patients weighing ≤ 60 kg, the dose was reduced to 2.5 mg twice daily.

A control group consisting of 20 healthy individuals was also included to establish reference values. The follow-up lasted 6 months from the initiation of treatment.

Markers of inflammation and fibrosis were measured in both serum and urine at three time points: at baseline, after 1 month, and after 6 months. The inflammatory markers analyzed included IL-6 and TNF- α , while TGF- $\beta 1$ served as the indicator of antifibrotic activity. The concentration of human IL6 was quantified using a sandwich ELISA kit (MyBioSource, USA) with a detection range of 7.8–500.0 pg/mL and a sensitivity of less than 2.9 pg/mL. The concentration of human TNF- α was determined using a sandwich ELISA kit (MyBioSource, USA) with a detection range of 15.6–1000.0 pg/mL and a sensitivity of less than 7 pg/mL. The concentration of TGF $\beta 1$ was measured using a sandwich ELISA kit (MyBioSource, USA) with a detection range of 31.25–2000.00 pg/mL and a sensitivity of 18.75 pg/mL.

The primary endpoints of the study were the rates of thromboembolic events, including deep vein thrombosis, pulmonary

embolism, and ischemic stroke, along with the incidence of clinically significant bleeding. Secondary endpoints involved monitoring dynamic changes in inflammatory biomarkers (IL-6, TNF- α) and the fibrotic marker TGF- $\beta 1$ in both serum and urine. Renal function was also evaluated throughout the follow-up period by assessing changes in eGFR and levels of proteinuria.

Data analysis was performed using the Statistica 8 software package (StatSoft, license STA862D175437Q). Categorical variables were presented as absolute and relative frequencies with 95 % confidence intervals. The distribution of continuous variables was assessed for normality using the Shapiro–Wilk test. Normally distributed data were expressed as mean $\pm$ standard deviation ($M \pm SD$), while non-normally distributed data were presented as median and interquartile range Me (Q25; Q75). Intergroup comparisons were performed using the following methods: Student's t-test for normally distributed variables; Mann–Whitney U test for non-normally distributed variables; Fisher's exact test for categorical variables. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$. In addition, odds ratios with 95 % confidence intervals were calculated to assess intergroup differences.

Results

The essential demographic, clinical, and laboratory characteristics of the patient cohort are summarized in Table 1.

Table 2. Baseline levels of inflammatory and fibrotic markers of the studied groups, Me (Q25; Q75)

Parameter, units of measurement	Control group, n = 20	Group I, n = 42	Group II, n = 43
IL-6 in serum, pg/mL	23.1 (18.3; 29.6)	87.2 (68.4; 112.7) p = 0.012	98.6 (75.9; 124.3) p = 0.008; p ₁ = 0.573
IL-6 in urine, pg/mL	8.3 (7.1; 9.5)	56.3 (39.1; 74.5) p < 0.001	61.4 (43.8; 87.5) p < 0.001; p ₁ = 0.738
TNF-α in serum, pg/mL	27.8 (25.3; 29.7)	123.5 (93.1; 137.6) p < 0.001	118.4 (88.2; 127.5) p < 0.001; p ₁ = 0.312
TNF-α in urine, pg/mL	16.6 (15.1; 19.3)	47.9 (37.0; 52.3) p = 0.023	53.6 (39.8; 58.5) p = 0.016; p ₁ = 0.475
TGF-β1 in serum, pg/mL	68.4 (51.7; 75.9)	265.3 (245.1; 312.6) p < 0.001	283.7 (251.1; 347.8) p < 0.001; p ₁ = 0.147
TGF-β1 in urine, pg/mL	35.8 (31.5; 38.4)	894.6 (729.7; 932.6) p < 0.001	925.3 (798.7; 1032.2) p < 0.001; p ₁ = 0.324

p: statistical significance of the difference between Group I and Group II in comparison with the control group; p₁: statistical significance of the difference between Group II in comparison with Group I.

As shown in *Table 1*, there were no statistically significant differences in baseline demographic and clinical characteristics between the two groups.

Baseline concentrations of key inflammatory markers (IL-6, TNF-α) and the fibrotic marker TGF-β1 in serum and urine samples from the patients are summarized in *Table 2*.

As shown in *Table 2* both group I and group II demonstrated significantly elevated concentrations of all evaluated biomarkers in comparison with the control group, indicating a pronounced systemic and local inflammatory response. Specifically, serum IL-6 levels were significantly higher in Group I (p = 0.012) and Group II (p = 0.008) compared to the control group. A similar pattern was observed for urinary IL6 (p < 0.001 for both groups). For TNFα, significant differences were found in both serum (p < 0.001 for both groups) and urine (p = 0.023 and p = 0.016) compared to the control group. Likewise, levels of TGF-β1 were elevated in both serum (p < 0.001 for both groups) and urine (p < 0.001 for both groups) in Group I and Group II, respectively, compared to control.

In contrast, the comparison between Group I and Group II revealed no statistically significant differences for any of the assessed parameters, with all p₁ values exceeding 0.05. This indicates that, despite individual differences, both groups of patients had comparable baseline profiles of inflammatory and fibrotic activity.

The duration of prophylactic anticoagulation therapy ranged from 1 to 6 months, depending on the time needed to achieve remission of NS. The mean duration was 134 days (98–165) in Group I and 117 days (82–147) in Group II, with no statistically significant difference between the groups (p = 0.365).

No thromboembolic events were observed in either of the study groups during the observation period. However, bleeding episodes were reported in 12 patients (28.6 %; 95 % CI: 17.5–43.3) in the Group I and 3 patients (7.0 %; 95 % CI: 2.4–18.6) in the Group II, with a statistically significant difference between the groups (p = 0.01). The odds of bleeding events were significantly higher in the warfarin group compared to the apixaban group. Specifically, the odds of bleeding in the warfarin group were calculated to be 0.40, while in the apixaban group, the odds were

0.075. The resulting odds ratio was 5.33 (95 % CI: 1.32–21.48; p = 0.018), indicating that patients receiving warfarin were approximately 5.33 times more likely to experience a bleeding event compared to those receiving apixaban. All bleeding episodes observed during the study were categorized as minor based on the International Society on Thrombosis and Haemostasis criteria. These included instances of nosebleeds, gum bleeding, heavy menstrual bleeding, and subcutaneous bruising. Notably, none of the events required medical treatment or led to the discontinuation of anticoagulant therapy. Additionally, no deaths among participants were reported during the follow-up period.

In order to investigate the pleiotropic effects of apixaban, we analyzed inflammatory and fibrotic biomarkers at both 1 and 6 months of follow-up in both patient groups. This assessment aimed to evaluate potential non-anticoagulant effects of apixaban, including its influence on systemic inflammation and tissue remodeling processes.

In the course of the study, the dynamics of inflammatory (IL-6, TNFα) and fibrotic (TGF-β1) biomarker levels in blood serum and urine were analyzed in both patient groups after 1 and 6 months of treatment. IL-6 levels decreased in both serum and urine in both groups; however, by the 6-month follow-up, Group II exhibited significantly lower values compared to Group I (serum: p₂ = 0.012; urine: p₂ = 0.033). A similar trend was observed for TNFα and TGF-β1 levels. Both biomarkers showed a consistent and statistically significant decline in serum and urine in both groups. However, the reduction was more pronounced in Group II at 6 months. For TNFα, Group II demonstrated significantly lower levels compared to group I by the end of the observation period (serum: p₂ = 0.038; urine: p₂ = 0.028), indicating a stronger anti-inflammatory response. For TGF-β1, which reflects fibrotic activity, Group II also achieved significantly lower concentrations at 6 months (serum: p₂ = 0.035; urine: p₂ = 0.028). These findings suggest that the more pronounced reduction in both inflammatory and fibrotic biomarkers observed in Group II may be related to the pleiotropic effects of apixaban, beyond its primary anticoagulant action.

Table 3. Dynamics of inflammatory and fibrotic biomarkers in serum and urine at 1 and 6 months of follow-up in both studied groups, Me (Q25; Q75)

Treatment group	Baseline	1 month	6 months
IL-6 in serum, pg/mL			
Group I, n = 42	87.2 (68.4; 112.7)	73.4 (57.2; 96.4) p = 0.143	61.2 (43.2; 77.4) p = 0.042; p ₁ = 0.041
Group II, n = 43	98.6 (75.9; 124.3)	48.6 (35.8; 54.6) p = 0.016	27.5 (18.7; 38.1) p = 0.001; p ₁ = 0.025; p ₂ = 0.012
IL-6 in urine, pg/mL			
Group I, n = 42	56.3 (39.1; 74.5)	45.6 (31.7; 62.6) p = 0.376	31.4 (25.2; 42.3) p = 0.031; p ₁ = 0.154
Group II, n = 43	61.4 (43.8; 87.5)	32.6 (24.9; 47.6) p = 0.016	14.5 (9.8; 21.7) p = 0.001; p ₁ = 0.024; p ₂ = 0.033
TNF-α in serum, pg/mL			
Group I, n = 42	123.5 (93.1; 137.6)	88.3 (63.5; 102.5) p = 0.047	58.4 (35.4; 75.3) p = 0.012; p ₁ = 0.031
Group II, n = 43	118.4 (88.2; 127.5)	67.4 (48.5; 81.6) p = 0.026	29.7 (18.4; 35.5) p = 0.001; p ₁ = 0.027; p ₂ = 0.038
TNF-α in urine, pg/mL			
Group I, n = 42	47.9 (37.0; 52.3)	32.6 (27.8; 45.4) p = 0.247	27.6 (21.2; 33.5) p = 0.042; p ₁ = 0.071
Group II, n = 43	53.6 (39.8; 58.5)	28.2 (19.5; 36.6) p = 0.027	17.8 (12.3; 24.5) p = 0.002; p ₁ = 0.035; p ₂ = 0.028
TGF-β1 in serum, pg/mL			
Group I, n = 42	265.3 (245.1; 312.6)	187.4 (164.5; 212.7) p = 0.045	114.7 (96.8; 137.8) p = 0.001; p ₁ = 0.021
Group II, n = 43	283.7 (251.1; 347.8)	135.8 (105.7; 157.9) p = 0.028	74.9 (58.2; 97.4) p = 0.001; p ₁ = 0.018; p ₂ = 0.035
TGF-β1 in urine, pg/mL			
Group I, n = 42	894.6 (729.7; 932.6)	436.2 (316.5; 545.7) p = 0.016	132.5 (89.6; 193.5) p = 0.001; p ₁ = 0.001
Group II, n = 43	925.3 (798.7; 1032.2)	367.3 (294.3; 475.2) p = 0.001	56.5 (38.9; 98.3) p = 0.001 p ₁ = 0.001; p ₂ = 0.028

p: statistical significance of the difference between indicators before treatment and 1 and 6 months after treatment; p₁: statistical significance of the difference between indicators after 1 month and after 6 months after treatment; p₂: statistical significance of the difference between indicators after 6 months of treatment in Group II compared to Group I.

Discussion

In this prospective cohort study, we not only demonstrated the efficacy of apixaban in preventing thromboembolic complications in patients with nephrotic syndrome but also confirmed its potential pleiotropic properties, particularly its anti-inflammatory and antifibrotic effects.

Patients in the apixaban group showed a more pronounced reduction in IL-6, TNFα, and TGF-β1 levels in both serum and urine by the 6-month follow-up compared to those receiving warfarin. These differences reached statistical significance (p₂ < 0.05), suggesting that apixaban may influence PAR-1 and PAR-2 signaling pathways involved in inflammation, fibrosis, and oxidative stress [16,17].

Moreover, the incidence of bleeding episodes was significantly lower in the apixaban group compared to the warfarin group (p = 0.01), further confirming its safer profile in this high-risk group. All recorded bleeding events were minor and did not require discontinuation of therapy. No thromboembolic events were reported in either group, indicating that both anticoagulation regimens were effective in preventing thrombosis.

These findings are consistent with growing evidence that apixaban may exert pleiotropic effects by modulating inflammatory pathways, particularly through PAR-1 and PAR-2 signaling. Experimental studies have demonstrated that apixaban reduces the expression of VCAM-1, ICAM-1, TNF-α, IL-6, and markers of oxidative stress. Although the ARISTOTLE trial reported minimal impact on inflammatory biomarkers in patients with

atrial fibrillation, other condition-specific studies suggest that the anti-inflammatory potential of apixaban may depend on the clinical context [18,19].

Notably, S. Torramade-Moix et al. evaluated the effect of apixaban in vitro model of uremia-induced endothelial dysfunction. Exposure to uremic serum led to endothelial activation, characterized by increased VCAM1, ICAM1, and ROS levels, along with decreased nitric oxide synthase 3 and von Willebrand factor expression, platelet adhesion. Apixaban effectively reversed all these changes, demonstrating its ability to counteract uremia-induced vascular inflammation and oxidative stress. These results confirm the view that apixaban, beyond its anticoagulant activity, may act as an anti-inflammatory and antioxidant agent, providing additional benefits for patients with chronic kidney disease [20,21].

Overall, our results support the hypothesis that apixaban might be a safer alternative to warfarin with extra anti-inflammatory and antifibrotic properties – effects that could be clinically beneficial in slowing the progression of chronic kidney disease in GN.

Conclusions

1. Apixaban is an effective and safe alternative to warfarin in patients with NS due to primary GN, providing reliable prevention of thromboembolic events with a lower incidence of bleeding complications.

2. Apixaban demonstrated potential pleiotropic effects, including significant reductions in serum and urinary levels of inflammatory (IL-6, TNF α) and fibrotic (TGF- β 1) biomarkers, which may reflect its anti-inflammatory and antifibrotic properties.

3. The dual action of apixaban – anticoagulant and anti-inflammatory / antifibrotic – may offer additional clinical benefits, potentially contributing to the slowing of chronic kidney disease progression in GN.

Prospects for further research. Future studies should aim to confirm the pleiotropic effects of apixaban in larger, multicenter trials with extended follow-up to evaluate its long-term impact on renal function and disease progression in nephrotic syndrome. Mechanistic research is needed to clarify the underlying pathways, including PAR signaling and inflammation modulation. The use of biomarker profiling and metabolomics could enhance understanding of its potential nephroprotective role. Comparative studies with other DOACs may also help determine whether these benefits are unique to apixaban or represent a class effect.

Limitations

This single-center study included a relatively small sample size, which may limit the generalizability of the results. The 6-month follow-up period was also relatively short and may not reflect long-term outcomes such as late thromboembolic events or bleeding complications. Additionally, the study lacked direct mechanistic investigations to confirm the pleiotropic effects of apixaban. Future multicenter trials with larger cohorts, longer follow-up, and molecular analyses are needed to validate and expand upon these findings.

Funding

The study was performed without financial support.

Information about the authors:

Mykhailoiko 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

Cherniuk N. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head 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: 0000-0001-8056-847X

Kaminskyi V. Ya., 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: 0000-0002-1400-1018

Humeniuk M. Ya., 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: 0000-0001-9545-3181

Відомості про авторів:

Михайлоїко 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.

Чернюк Н. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. внутрішньої медицини № 1, клінічної імунології та алергології імені академіка Є. М. Нейка, Івано-Франківський національний медичний університет, Україна.

Камінський В. Я., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішньої медицини № 1, клінічної імунології та алергології імені академіка Є. М. Нейка, Івано-Франківський національний медичний університет, Україна.

Гуменюк М. Я., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішньої медицини № 1, клінічної імунології та алергології імені академіка Є. М. Нейка, Івано-Франківський національний медичний університет, Україна.



Mykhailoiko Iryna (Ірина Михайлоїко)
iralisn@gmail.com

References

- Dudar I, Mykhailoiko 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
- 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
- Agno 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-e950. doi: 10.1016/S2352-3026(24)00281-3
- Dudar I, Mykhailoiko I. [Anticoagulant and antiplatelet therapy for chronic kidney disease patients]. *Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis*. 2020;2(66):40-6. Ukrainian. doi: 10.31450/ukrjnd.2(66).2020.06
- 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
- 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(4S):S1-S276. doi: 10.1016/j.kint.2021.05.021
- Xu R, Wu F, Lan J, Duan P. Real-world comparison of direct-acting oral anticoagulants and vitamin K antagonists in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Hematol*. 2021;14(5):493-502. doi: 10.1080/17474086.2021.1920012
- Jannati S, Patnaik R, Banerjee Y. Beyond Anticoagulation: A Comprehensive Review of Non-Vitamin K Oral Anticoagulants (NOACs) in Inflammation and Protease-Activated Receptor Signaling. *Int J Mol Sci*. 2024;25(16):8727. doi: 10.3390/ijms25168727

9. Esmon CT. Targeting factor Xa and thrombin: impact on coagulation and beyond. *Thromb Haemost.* 2014;111(4):625-33. doi: [10.1160/TH13-09-0730](https://doi.org/10.1160/TH13-09-0730)
10. Russo V, Falco L, Tessitore V, Mauriello A, Catapano D, Napolitano N, et al. Anti-Inflammatory and Anticancer Effects of Anticoagulant Therapy in Patients with Malignancy. *Life (Basel)*. 2023;13(9):1888. doi: [10.3390/life13091888](https://doi.org/10.3390/life13091888)
11. Mykhaloiko IS, Yatsyshyn RI, Dudar IO, Hotsaniuk OI, Kuryliv HM. Safety and efficacy of apixaban in patients with glomerulonephritis and nephrotic syndrome: a prospective longitudinal cohort study. *Modern Medical Technology*. 2025;17(1):41-5. doi: [10.14739/mmt.2025.1.320766](https://doi.org/10.14739/mmt.2025.1.320766)
12. Atzemian N, Kareli D, Ragia G, Manolopoulos VG. Distinct pleiotropic effects of direct oral anticoagulants on cultured endothelial cells: a comprehensive review. *Front Pharmacol*. 2023;14:1244098. doi: [10.3389/fphar.2023.1244098](https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1244098)
13. Frost C, Nepal S, Wang J, Schuster A, Byon W, Boyd RA, et al. Safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of multiple oral doses of apixaban, a factor Xa inhibitor, in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;76(5):776-86. doi: [10.1111/bcp.12106](https://doi.org/10.1111/bcp.12106)
14. Heuberger DM, Schuepbach RA. Protease-activated receptors (PARs): mechanisms of action and potential therapeutic modulators in PAR-driven inflammatory diseases. *Thromb J*. 2019;17:4. doi: [10.1186/s12959-019-0194-8](https://doi.org/10.1186/s12959-019-0194-8). Erratum in: *Thromb J*. 2019;17:22. doi: [10.1186/s12959-019-0212-x](https://doi.org/10.1186/s12959-019-0212-x)
15. 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](https://doi.org/10.1016/j.ekir.2019.12.001)
16. Hamanaka Y, Sotomi Y, Hirata A, Hirayama A, Higuchi Y. P3471 Anti-inflammatory effects of direct oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: insights from 2216 patients in the DIRECT registry. *Eur Heart J*. 2019;40(Suppl_1):ehz745.0343. doi: [10.1093/eurheartj/ehz745.0343](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz745.0343)
17. Guillou S, Beaumont J, Tamareille S, Giraud S, Mirebeau-Prunier D, Prunier F, et al. Direct Rivaroxaban-Induced Factor XA Inhibition Proves to be Cardioprotective in Rats. *Shock*. 2020;53(6):730-6. doi: [10.1097/shk.0000000000001412](https://doi.org/10.1097/shk.0000000000001412)
18. Papadaki S, Sidiropoulou S, Moschonas IC, Tselepis AD. Factor Xa and thrombin induce endothelial progenitor cell activation. The effect of direct oral anticoagulants. *Platelets*. 2021;32(6):807-14. doi: [10.1080/09537104.2020.1802413](https://doi.org/10.1080/09537104.2020.1802413)
19. Villari A, Giordanella G, Bucolo C, Drago F, Salomone S. Apixaban Enhances Vasodilatation Mediated by Protease-Activated Receptor 2 in Isolated Rat Arteries. *Front Pharmacol*. 2017;8:480. doi: [10.3389/fphar.2017.00480](https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00480)
20. Torramade-Moix S, Palomo M, Vera M, Jerez D, Moreno-Castaño AB, Zafar MU, et al. Apixaban Downregulates Endothelial Inflammatory and Prothrombotic Phenotype in an In Vitro Model of Endothelial Dysfunction in Uremia. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2021;35(3):521-32. doi: [10.1007/s10557-020-07010-z](https://doi.org/10.1007/s10557-020-07010-z)
21. 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](https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2022.09.011)

Механічна підтримка кровообігу у пацієнтів у стані кардіогенного шоку

В. Г. Танський 

Комунальне некомерційне підприємство «Ковельське міськрайонне територіальне медичне об'єднання Ковельської міської ради Волинської області», Україна

Ключові слова:

екстракорпоральна мембранна оксигенація, механічна підтримка кровообігу, організація екстракорпоральної підтримки життєдіяльності.

Keywords:

extracorporeal membrane oxygenation, mechanical circulatory support, organization of extracorporeal life support.

Надійшла до редакції /
Received: 07.07.2025

Після доопрацювання /
Revised: 21.06.2025

Схвалено до друку /
Accepted: 26.08.2025

Конфлікт інтересів:

відсутній.

Conflicts of interest:

authors have no conflict of interest to declare.

Кардіогенний шок при гострому інфаркті міокарда – небезпечний для життя синдром, що характеризується системною гіперфузією, яка може швидко прогресувати до поліорганної недостатності та смерті. Розроблено різні пристрої та конфігурації для механічного забезпечення кровообігу у пацієнтів, кожен із яких має унікальні патофізіологічні характеристики.

Мета роботи – дослідити питання ефективності та причини несприятливих результатів використання екстракорпоральної мембранної оксигенації (ЕКМО) під час лікування пацієнтів із кардіогенним шоком.

Матеріали та методи. На базі КНП «Ковельське міськрайонне територіальне медичне об'єднання Ковельської міської ради Волинської області» у період від січня до грудня 2024 року процедуру вено-артеріальної екстракорпоральної мембранної оксигенації (ВА-ЕКМО) перенесли 11 пацієнтів у стані кардіогенного шоку.

Результати. Рівень виживаності становив 72,0 % (8 пацієнтів). Рівень успішної канюляції – 100 %. Середня тривалість канюляції становила 15 хвилин. Середній час до ЕКМО – 54 хвилини. Середній вік пацієнтів становив 50 років, 100 % – чоловіки.

Висновки. Завдяки застосуванню тимчасової механічної підтримки кровообігу ВА-ЕКМО у пацієнтів із кардіогенним шоком у 72,0 % випадках досягнуто позитивного результату.

Сучасні медичні технології. 2025. Т. 17, № 3(66). С. 195-198

Mechanical circulatory support in patients in cardiogenic shock

V. H. Tanskyi

Cardiogenic shock in acute myocardial infarction is a life-threatening syndrome characterized by systemic hypoperfusion that can rapidly progress to multiple organ failure and death. There are various mechanical circulatory support devices and configurations available to support patients, each with unique pathophysiological characteristics.

The aim. To investigate the effectiveness and causes of adverse outcomes of extracorporeal membrane oxygenation in the treatment of patients with cardiogenic shock.

Materials and methods. Between January 2024 and December 2024, 11 patients underwent venous-arterial extracorporeal membrane oxygenation in the state of cardiogenic shock at the Kovel-ECMO hospital district.

Results The survival rate was 72.0 % (8 patients). The successful cannulation rate was 100 %. The median cannulation time was 15 minutes. The median time before extracorporeal membrane oxygenation was 54 minutes. The median age was 50 years, and 100 % were male.

Conclusions. When using temporary mechanical circulatory support in patients with cardiogenic shock, a positive result was obtained in 72.0 % of patients.

Modern medical technology. 2025;17(3):195-198

Вено-артеріальна екстракорпоральна мембранна оксигенація (ВА-ЕКМО) стала стандартом лікування тяжкого кардіогенного шоку, рефрактерної зупинки серця і пов'язаної з нею поліорганної недостатності, що розвивається [1,2].

Цей складний тимчасовий метод підтримки кровообігу широко застосовують у клінічній практиці, хоча у сучасній фаховій літературі досі бракує доказових даних щодо нього [3,4]. Це можна принаймні почасти пояснити

ускладненнями, що пов'язані з ВА-ЕКМО та можуть суттєво вплинути на клінічний результат. Для того, щоб максимально обмежити несприятливі ефекти ВА-ЕКМО, критично важливим є глибоке розуміння складної фізіології пацієнтів під час кардіогенного шоку з екстракорпоральною підтримкою. Це забезпечує надійну основу для медичних працівників, які беруть участь у щоденному веденні пацієнтів, життєдіяльність яких підтримують за допомогою ВА-ЕКМО та у яких

діагностовано кріогенний шок або зупинку серця, поліорганну недостатність, що розвивається [1,2].

Коли за допомогою базової серцево-легеневої реанімації не вдається відновити спонтанний кровообіг, початок ВА-ЕКМО під час рефрактерної зупинки серця, відомої як екстракорпоральна серцево-легенева реанімація (ЕКЛР), може відновити кровообіг та адекватну оксигенацію тканин [5,6]. ЕКЛР може суттєво покращити виживаність зі сприятливим функціональним відновленням [6,7].

Однак складність і часовий характер втручання, високі витрати, вимоги до ресурсів, значні ризики й ускладнення обмежують доступність ЕКЛР. Вік хворого та супутні захворювання, своєчасна й ефективна ЕКЛР, а також час до ЕКЛР є основними факторами, що впливають на результат лікування пацієнтів [8,9].

Основною метою ЕКЛР є повне одужання пацієнта, але в окремих випадках перехід до тривалого застосування допоміжного пристрою для шлуночків або трансплантація серця можуть бути додатковими варіантами поліпшення виживання [2,10].

Сучасні дослідження спрямовані на оцінювання ефективності ЕКЛР і встановлення ключових прогностичних показників [1,2,5,6]. Крім того, досі остаточно не встановлено причини несприятливих результатів використання ВА-ЕКМО як методу тимчасової механічної підтримки кровообігу під час лікування хворих із рефрактерною зупинкою кровообігу.

Мета роботи

Дослідити питання ефективності та причини несприятливих результатів використання екстракорпоральної мембранної оксигенації під час лікування пацієнтів із кардіогенним шоком.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження здійснили на базі КНП «Ковельське міськрайонне територіальне медичне об'єднання Ковельської міської ради Волинської області» в кардіохірургічному центрі.

Під час дослідження дотримувалися стандартів належної клінічної практики (Good Clinical Practice) і принципів, що викладені в Гельсінській декларації. Дослідження схвалено Комісією з питань біотичної експертизи та етики наукових досліджень Клінічної лікарні «Феофанія» Державного управління справами (протокол від 15.05.2025 року № 38/25). Усі пацієнти надали письмову інформовану згоду на участь.

До дослідження залучено 11 пацієнтів, які перебували на лікуванні в КНП «Ковельське міськрайонне територіальне медичне об'єднання Ковельської міської ради Волинської області» від січня до грудня 2024 року. Усі пацієнти з гострою серцевою недостатністю були підключені на ВА-ЕКМО, перебували в стані кріогенного шоку. Для реалізації ЕКЛР канюлі великого діаметра вводили за методикою Сельдингера або через відкритий судинний доступ через загальну стегнову вену (типовий діаметр канюлі – 21–25 Fr) та загальну стегнову артерію (типовий діаметр канюлі – 13–19 Fr). Дистальний кінчик венозної дренажної канюлі розташовували у верхній

порожнистій вені або правому передсерді, а дистальний кінчик артеріальної зворотної канюлі – у біфуркації аорти або в загальній клубовій артерії.

Під час ВА-ЕКМО кров відкачують із центральної вени або правого передсердя та подають через насос до мембрани. Кисень додають, а вуглекислий газ видаляють, перш ніж кров повертається в артеріальний кровообіг пацієнта. В такий спосіб ВА-ЕКМО забезпечує екстракорпоральний газообмін і механічну підтримку кровообігу для церебрального та системного кровообігу, створюючи умови для усунення основного захворювання, що призвело до зупинки серця [1,2].

Параметри продуктивності ВА-ЕКМО становили від 3,7 л/хв на етапі підключення, тобто 90,0 % хвилинного об'єму кровообігу. Процедуру ВА-ЕКМО виконано на системі Rotaflow II Getting, EXO-KG на GE LOGIO-E. Біохімічні маркери визначено за допомогою Cobas Erba XL 1000, Viva Diag.

Статистичний аналіз виконали, використавши точний критерій Манна-Вітні чи Фішера. Значущий поріг встановлено на рівні 0,05.

Результати

До дослідження залучено 11 осіб із рефрактерною зупинкою кровообігу – кардіогенним шоком. Тривалість перебування на ВА-ЕКМО становила від 5 до 7 діб. Продуктивність ВА-ЕКМО починалась з 3,7 л/хв на етапі ЕКЛР, на етапі відключення від ВА-ЕКМО продуктивність становила 2,7 л/хв. У 7 (64,0 %) пацієнтів підключення до ВА-ЕКМО відбувалося в cath lab під контролем рентгену; 3 (36,0 %) хворих були підключені до ВА-ЕКМО у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії під час реанімаційних заходів рефрактерної зупинки серця; 2 (20 %) пацієнтів були підключені в іншій лікарні медичного об'єднання Луцької міської територіальної громади в cath lab. Час до підключення хворого на ВА-ЕКМО становив до 150 хвилин. Це відкриває широкі перспективи для розвитку програми ЕКМО не лише у Волинській області, але й в Україні загалом.

Один із важливих результатів механічної підтримки кровообігу – створення умов для ремоделювання міокарда на фоні механічного розвантаження серця. Під час дослідження визначено зменшення кінцево-діастолічного об'єму лівого шлуночка – з 174 мл до 152 мл ($p < 0001$). Зменшення кінцево-сistolічного об'єму лівого шлуночка становило з 88 мл до 75 мл ($p < 0001$). Нормалізацію розмірів правого шлуночка зафіксовано з 3,2 см до 2,6 см ($p < 0001$).

Динаміка структурно-функціональних показників лівого і правого шлуночків у пацієнтів на ВА-ЕКМО свідчила про швидке відновлення насосної функції серця. Ми визначили нормалізацію на третій – четвертий день перебування пацієнта на ВА-ЕКМО.

Під час дослідження оцінювали динаміку маркерів пошкодження міокарда у хворих у стані кріогенного шоку. Так, встановлено значне підвищення рівня креатинфосфокінази – на рівні 8900 Од/л ($p < 0001$) – масивне ушкодження міокарда. В-тип натрійуретичного пептиду (NT-pro-BNP) значущо підвищився в пацієнтів із симптоматичною лівошлуночковою дисфункцією. Збільшення відбувається пропорційно до тяж-

кості серцевої недостатності: до ВА-ЕКМО рівень NT-pro-BNP становив 12 094 пг/пл, на ВА-ЕКМО – 4169 пг/пл ($p < 0001$).

Летальність становила 27,0 % (3 пацієнти), рівень виживаності – 73,0 % (8 пацієнтів). Причина летальності – прогресування серцевої недостатності. Хворі тривалий час перебували на ВА-ЕКМО з продуктивністю 3,7 л/хв; ми не змогли досягти стабілізації пацієнтів внаслідок прогресування серцевої недостатності, збільшення розмірів правого шлуночка на ВА-ЕКМО, підвищення рівня NT-pro-BNP до 10 000 пг/пл та креатинфосфокінази до 1100 О/л. Ці чинники призвели до смерті хворих на ВА-ЕКМО.

Обговорення

Тимчасова механічна підтримка кровообігу дає змогу стабілізувати пацієнтів, забезпечити перехід до відновлення, сприяє компенсації та полегшує остаточну замісну терапію серця [1,2,3,5,6].

До одноцентрового дослідження Advanced Reperfusion Strategies for Patients with Out-of-Hospital Cardiac Arrest and Refractory Ventricular Fibrillation (ARREST) залучено пацієнтів з фібриляцією шлуночків, які були резистентними до щонайменше трьох розрядів [9]. Пацієнтів залучали до дослідження та рандомізували після надходження до лікарні, якщо в них не було досягнуто відновлення спонтанного кровообігу. Дослідження достроково припинено після залучення 30 пацієнтів через перевагу ЕКЛР над серцево-легеневою реанімацією. При застосуванні ЕКЛР до виписки з лікарні дожили 6 (43 %) із 14 пацієнтів порівняно лише з одним (7 %) із 15 пацієнтів на стандартній терапії [9].

Одноцентрове дослідження (ОНСА) у Празі та багатоцентрове дослідження «Ранній початок екстракорпоральної підтримки життя при рефрактерній позалікарняній зупинці серця» (INCEPTION) включали пацієнтів недовзі після ОНСА до надходження до лікарні. Пацієнти, випадковим чином обрані для лікування з використанням ЕКЛР, могли досягти відновлення спонтанного кровообігу до початку канюляції. Крім того, був можливий перехід із контрольної групи до групи ЕКЛР (тобто були пацієнти, яких випадково включено до контрольної групи і які все ж отримували ЕКЛР) [5,6]. За результатами вторинного аналізу даних, що отримані під час дослідження Prague ОНСА (за даними лікування), ЕКЛР була пов'язана з покращенням 180-денної неврологічної сприятливої виживаності. Дослідження INCEPTION показало лише числову та статистично значущу перевагу ЕКЛР порівняно з серцево-легеневою реанімацією, але кількість пацієнтів, залучених для цього аналізу, недостатня [5].

Спостереження після зупинки серця, включаючи комплекс втручань, які здійснюють одразу після початку процедури ВА-ЕКМО, є вирішальним компонентом будь-якої успішної програми ВА-ЕКМО і може сприяти покращенню результатів лікування. Однак у рутинній клінічній практиці стратегії та стандарти ведення пацієнтів досі не уніфіковано, а докази, якими керуються під час спостереження після ВА-ЕКМО, недостатні [10,11].

Показано, що артеріальний катетер слід встановлювати на праву руку як заміник коронарної та церебральної окси-

генації для титрування вазопресорів і моніторингу подвійного кровообігу. Ультразвукове дослідження біля ліжка може бути виконане для перевірки положення канюлі, виявлення ускладнень механічної ВА-ЕКМО або канюляції, а також для оцінювання компетентності клапана та розтягнення лівого шлуночка. Цільові значення артеріального тиску та артеріального парціального тиску кисню та вуглекислого газу мають відповідати рекомендаціям для пацієнтів після процедури ВА-ЕКМО, оскільки досі немає результатів рандомізованих контрольованих досліджень саме для пацієнтів після ВА-ЕКМО [7,8,12].

Оскільки під час відбору пацієнтів для ВА-ЕКМО у більшості закладів пріоритет віддають хворим із первинною серцевою причиною зупинки серця, у пацієнтів на ВА-ЕКМО буде швидко оцінена можливість здійснення коронарної ангіографії [1,2,9].

ЕКЛР може бути ефективним варіантом лікування пацієнтів із рефрактерною зупинкою серця. Якщо ЕКЛР здійснюють у добре структурованих, багатопрофільних системах (і в лікарні, і на догоспітальному етапі), вона може покращити виживання для ретельно відібраних пацієнтів після внутрішньомозкової або паралічної зупинки серця [13]. Хоча наявні дані не підтверджують використання ЕКЛР як стандарту догляду, згідно з рекомендаціями, ЕКЛР можливе у межах алгоритму ведення пацієнтів, хоча й не є регламентованим [5,8,12].

Високі витрати та вимоги до ресурсів, навчання та досвід, необхідні для успішного впровадження, обмежують широку доступність цього втручання. Тому ВА-ЕКМО нині слід визначати лише як додатковий метод у вузькоспеціалізованих умовах [8,10,12]. У рекомендаціях наведено ключові фактори, які слід брати до уваги при виборі пацієнтів. Втім потрібні додаткові докази для кращого визначення показань, проти-показань, часу та дизайну системи [7,8,12].

Ведення пацієнтів після успішного впровадження програми ВА-ЕКМО є складним, тому постреанімаційне лікування слід надавати у кваліфікованих центрах ЕКЛР. Технології ЕКЛР постійно розвиваються, і це обґрунтовує доцільність продовжувати дослідження у цьому напрямі для адаптації до її постійного вдосконалення та змін умов. Подальші дослідження мають бути спрямовані на оцінювання ефективності та результативності ЕКЛР.

Однак із наукової та етичної позицій досі бракує доказових даних щодо доцільності застосування ЕКЛР у пацієнтів із рефрактерною зупинкою серця, тому вкрай необхідні добре спроектовані та достатньо масштабні клінічні випробування для оцінювання її потенційної користі [5,6,12].

Висновки

1. Завдяки застосуванню тимчасової механічної підтримки кровообігу ВА-ЕКМО у пацієнтів із кардіогенним шоком у 72,0 % випадках досягнуто позитивного результату. Використання ВА-ЕКМО може сприяти зменшенню частоти летальних наслідків і покращенню результатів лікування пацієнтів із термінальною стадією серцевої недостатності.

2. Стандартне застосування тимчасової механічної підтримки кровообігу ВА-ЕКМО у пацієнтів із кардіогенним шоком

у 27 % випадках є неефективним через некомпенсовану серцеву недостатність. Для цих хворих необхідним є своєчасне використання систем тривалої механічної підтримки кровообігу на основі пристроїв допоміжного кровообігу лівого шлуночка.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні станів, під час яких слід запроваджувати тимчасову механічну підтримку кровообігу, що залежить від геодінамічного статусу пацієнта, супутніх захворювань, віку та слабкості. Здійснена робота засвідчує актуальність вивчення методів тривалої механічної підтримки кровообігу.

Фінансування

Дослідження здійснено без фінансової підтримки.

Відомості про автора:

Танський В. Г., PhD, лікар серцево-судинний хірург, лікар-трансплантолог, центр кардіохірургії, програма ЕКМО (ELSO 1182), КНП «Ковельське міськрайонне територіальне медичне об'єднання Ковельської міської ради Волинської області», Україна.
ORCID ID: 0009-0005-9467-1669

Information about the author:

Tanskyi V. H., MD, PhD, Cardiac Surgery Center and ECMO Program (ELSO 1182), Municipal Non-Profit Enterprise "Kovel City District Territorial Medical Association" of the Kovel City Council of Volyn Region, Ukraine.



Володимир Танський (Volodymyr Tanskyi)
ishlfeofania@gmail.com

References

- Thiele H, Zeymer U, Akin I, Behnes M, Rassaf T, Mahabadi AA, et al. ECLS-SHOCK Investigators. Extracorporeal Life Support in Infarct-Related Cardiogenic Shock. *N Engl J Med*. 2023;389(14):1286-97. doi: [10.1056/NEJMoa2307227](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2307227)
- Ostadal P, Rokyta R, Karasek J, Kruger A, Vondrakova D, Janotka M, et al. ECMO-CS Investigators. Extracorporeal Membrane Oxygenation in the Therapy of Cardiogenic Shock: Results of the ECMO-CS Randomized Clinical Trial. *Circulation*. 2023;147(6):454-64. doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.122.062949](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.062949)
- Martin SS, Aday AW, Almarzooq ZI, Anderson CA, Arora P, Avery CL, et al. 2024 heart disease and stroke statistics: a report of US and global data from the American Heart Association. *Circulation*. 2024;149:e347-e913. doi: [10.1161/CIR.0000000000001209](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001209). Erratum in: *Circulation*. 2024;149(19):e1164. doi: [10.1161/CIR.0000000000001247](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001247). Erratum in: *Circulation*. 2025;151(25):e1095. doi: [10.1161/CIR.0000000000001344](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001344)
- Tsao CW, Aday AW, Almarzooq ZI, Alonso A, Beaton AZ, Bittencourt MS, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2022 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2022;145(8):e153-e639. doi: [10.1161/CIR.0000000000001052](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001052). Erratum in: *Circulation*. 2022;146(10):e141. doi: [10.1161/CIR.0000000000001074](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001074)
- Suverein MM, Delnoij TS, Lorusso R, Brandon Bravo Bruinsma GJ, Otterspoor L, Elzo Kraemer CV, et al. Early Extracorporeal CPR for Refractory Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *N Engl J Med*. 2023;388(4):299-309. doi: [10.1056/NEJMoa2204511](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2204511)
- Belohlavek J, Smalcova J, Rob D, Franek O, Smid O, Pokorna M, et al. Effect of Intra-arrest Transport, Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation, and Immediate Invasive Assessment and Treatment on Functional Neurologic Outcome in Refractory Out-of-Hospital Cardiac Arrest: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022;327(8):737-47. doi: [10.1001/jama.2022.1025](https://doi.org/10.1001/jama.2022.1025)
- Gräsner JT, Herlitz J, Tjelmeland IB, Wnent J, Masterson S, Lilja G, et al. European Resuscitation Council Guidelines 2021: Epidemiology of cardiac arrest in Europe. *Resuscitation*. 2021;161:61-79. doi: [10.1016/j.resuscitation.2021.02.007](https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2021.02.007)
- Greif R, Bray JE, Djäv T, Drennan IR, Liley HG, Ng KC, et al. 2024 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations: Summary From the Basic Life Support; Advanced Life Support; Pediatric Life Support; Neonatal Life Support; Education, Implementation, and Teams; and First Aid Task Forces. *Circulation*. 2024;150(24):e580-e687. doi: [10.1161/CIR.0000000000001288](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001288)
- Yannopoulos D, Bartos J, Raveendran G, Walser E, Connett J, Murray TA, et al. Advanced reperfusion strategies for patients with out-of-hospital cardiac arrest and refractory ventricular fibrillation (ARREST): a phase 2, single centre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2020;396(10265):1807-16. doi: [10.1016/S0140-6736\(20\)32338-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32338-2)
- Møller JE, Thiele H, Morrow D, Kjærgaard J, Hassager C. Mechanical circulatory support: when, how, and for whom. *Eur Heart J*. 2025;46(16):1480-92. doi: [10.1093/eurheartj/ehae925](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae925)
- Hála P, Miček M, Ošťádal P, Popková M, Janák D, Bouček T, et al. Increasing venoarterial extracorporeal membrane oxygenation flow puts higher demands on left ventricular work in a porcine model of chronic heart failure. *J Transl Med*. 2020;18(1):75. doi: [10.1186/s12967-020-02250-x](https://doi.org/10.1186/s12967-020-02250-x)
- Richardson AS, Tonna JE, Nanjaya V, Nixon P, Abrams DC, Raman L, et al. Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation in Adults. Interim Guideline Consensus Statement From the Extracorporeal Life Support Organization. *ASAIO J*. 2021;67(3):221-8. doi: [10.1097/MAT.0000000000001344](https://doi.org/10.1097/MAT.0000000000001344)
- Belohlavek J, Rob D, Smalcova J. Effect of intra-arrest transport and extracorporeal cardiopulmonary resuscitation on functional neurologic outcome in refractory out-of-hospital cardiac arrest-reply. *JAMA*. 2022;327(23):2357. doi: [10.1001/jama.2022.6548](https://doi.org/10.1001/jama.2022.6548)

Choosing a class IC antiarrhythmic drug for the treatment of patients without structural heart disease: clinical advantages of the most common agents (literature review)

N. M. Sydorova¹, M. Yu. Kolesnyk²

¹Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv, Ukraine, ²Zaporizhzhia 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:

anti-arrhythmia agents, class IC, ethacizine, propafenone, comparative characteristics, features.

Ключові слова:

антиаритмічні препарати, ІС клас, етацизин, пропафенон, порівняльна характеристика, особливості.

Надійшла до редакції /
Received: 16.06.2025

Після доопрацювання /
Revised: 28.07.2025

Схвалено до друку /
Accepted: 14.08.2025

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

Aim: to analyze the pharmacological features and updated evidence-based medicine data of Class IC antiarrhythmic drug (AAD) ethacizine compared to propafenone to optimize the choice of treatment for cardiac arrhythmias in patients without structural heart disease.

Materials and methods. According to the purpose, a search was conducted for available scientific literature with an emphasis on publications of the last 5 years. We also analyzed scientific information on scientific platforms of the European Society of Cardiology (ESC 365) and the Association of Cardiologists of Ukraine.

Results. At first glance, Class IC AADs seem to be identical in the mechanism of action, which creates certain difficulties for practicing physicians when choosing AAD of this class for the treatment of arrhythmias in each specific case. Ethacizine and propafenone were chosen for comparison as the most frequently used Class IC AADs in our country. We presented data from studies comparing the efficacy and safety of the selected AADs with an emphasis on recent studies of ethacizine, as a less well-known AAD in Europe and globally. In addition, this article includes the main design features of new studies on real-world clinical use of Class IC AADs, including use as a "pill-in-the-pocket" for restoring sinus rhythm in patients with atrial fibrillation (ETERNITY study) and comparing the efficacy of propafenone and ethacizine in maintaining sinus rhythm in patients with paroxysmal and persistent forms of atrial fibrillation.

Conclusions. Propafenone and ethacizine have significant differences in pharmacological properties, specific contraindications, drug interactions, and evidence base, which can be considered to determine the optimal agent for a particular patient. The choice of the optimal Class IC AAD will depend on the presence and type of dysautonomia of the patient.

Modern medical technology. 2025;17(3):199-204

Вибір антиаритмічного препарату ІС класу для лікування пацієнтів без структурних змін серця: клінічні переваги найпопулярніших засобів (огляд літератури)

Н. М. Сидорова, М. Ю. Колесник

Мета роботи – проаналізувати фармакологічні особливості й оновлені дані доказової медицини щодо антиаритмічного препарату (ААП) ІС класу етацизину порівняно з пропафеноном для оптимізації лікування порушень серцевого ритму у пацієнтів без структурного ураження серця.

Матеріали і методи. Здійснили пошук наукової літератури з відкритим доступом, передусім до аналізу залучали публікації за останні 5 років. Крім того, вивчено матеріали, що представлені на наукових платформах Європейського товариства кардіологів (ESC 365) та Всеукраїнської асоціації кардіологів України.

Результати. Препарати ІС класу, на перший погляд, є однаковими за механізмом дії, що створює певні труднощі для лікарів-практиків під час призначення ААП цього класу для лікування аритмій у кожному конкретному випадку. Для порівняння обрано етацизин і пропафенон як ААП ІС класу, що найчастіше застосовують в Україні. Наведено результати досліджень щодо порівняння ефективності та безпеки обраних ААП з акцентом на останніх розвідках з вивчення етацизину як менш відомого в Європі та світі ААП. Наведено основні позиції дизайну нових досліджень, що присвячені вивченню реальної клінічної практики застосування ААП ІС класу, зокрема як «таблетки в кишені» для відновлення синусового ритму при фібриляції передсердь

Conflicts of interest: Sydorova N. M. has participated as a guest speaker at educational events financially supported by Olainfarm (Latvia) and Acino (Switzerland). Kolesnyk M. Yu. has participated as a guest speaker at educational events financially supported by Olainfarm (Latvia).

Конфлікт інтересів: Сидорова Н. М. брала участь як запрошений доповідач в освітніх заходах, які фінансово підтримували Olainfarm (Латвія) та Acino (Switzerland). Колесник М. Ю. брав участь як запрошений доповідач в освітніх заходах, які фінансово підтримувала Olainfarm (Латвія).

(дослідження ETERNITY), та порівняння ефективності пропafenону та етакізину у підтриманні синусового ритму у пацієнтів із пароксизмальною та персистентною формами фібриляції передсердь.

Висновки. Пропafenон та етакізін мають особливості фармакологічних властивостей, специфічних протипоказань, лікарських взаємодій і доказової бази. Врахування цих даних сприяє визначенню оптимального засобу для конкретного пацієнта. Вибір оптимального ААП ІС класу насамперед залежатиме від наявності та типу дисавтономії пацієнта.

Сучасні медичні технології. 2025. Т. 17, № 3(66). С. 199-204

Treatment of heart rhythm disorders in young individuals, as well as those without significant cardiovascular disease, remains a relevant challenge in contemporary medicine. In managing such patients, it is essential to balance the safety and efficacy of antiarrhythmic drugs (AADs) or interventions, while also accounting for the potential presence of genetically determined causes of arrhythmia or dysautonomia. In younger patients without structural heart disease, heart rhythm disorders are often associated with conditions that result in dysautonomia. Therefore, treatment includes restoring the balanced functioning of the autonomic nervous system, which explains the frequent use of Class IIA AADs under the new classification (i. e., beta-adrenergic blockers), Class IC AADs, and, to some extent, non-dihydropyridine calcium channel blockers (Class IVA AADs) as antiarrhythmic agents [1,2].

Beta-adrenergic blockers have a broad application profile, with indications encompassing nearly all clinical conditions associated with cardiovascular disease, including atherosclerotic coronary artery disease, acute coronary syndromes, hypertension, and heart failure [3]. This drug class has demonstrated high efficacy in treating functional cardiac rhythm disorders, particularly in cases of sympathicotonia [2,3,4,5]. However, their use may be limited by their effects on blood pressure and heart rate (a consideration that also applies to calcium channel blockers), which can prevent the administration of doses sufficient to achieve a full antiarrhythmic effect.

There are also restrictions on the use of beta-adrenergic blockers and non-dihydropyridine calcium channel blockers in patients with accessory pathways [6,7]. Furthermore, the issue of membrane-stabilizing properties arises, as the absence of this effect in certain beta-blockers results in a lack of labeling for arrhythmia treatment in some members of this class [2,3,4,5].

Consequently, the use of beta-adrenergic blockers as monotherapy for rhythm disorders may not always be effective or adequate to ensure a complete antiarrhythmic response. Drugs with membrane-stabilizing properties are typically classified as Class I AADs, while beta-blockers are generally recommended as adjunctive therapy in patients with atrial fibrillation (AF) receiving propafenone or flecainide, to prevent the conversion of AF into atrial flutter with 1:1 atrioventricular conduction [3,8]. Thus, in clinical practice, when Class IC AAD therapy is considered for the treatment of AF, dual therapy with a Class IC AAD and a beta-blocker is frequently employed.

Accordingly, Table 1 presents the main differences among Class IC, IIA, and IVA AADs, as defined by the new classification [1], which are commonly used in patients without significant structural heart disease.

In Ukraine, the most commonly used Class IC AADs are ethacizine and propafenone [9,10]. Flecainide is associated with physician concern due to findings from the Cardiac Arrhythmia

Suppression Trial (CAST), in which flecainide, along with encainide, was shown to negatively affect the prognosis of patients with a history of myocardial infarction [11,12,13]. Furthermore, flecainide has notable limitations in the treatment of ventricular arrhythmias, being recommended only for severe cases and not for mild, asymptomatic, or non-life-threatening rhythm disorders. Its use is also complicated by numerous drug interactions, which require close monitoring of the patient's overall pharmacotherapy regimen [9,10]. Consequently, when a Class IC AAD is indicated, clinicians most often choose between propafenone and ethacizine. In such cases, it is critically important to consider the specific pharmacological and clinical characteristics of each agent to optimize treatment outcomes.

Aim

The objective of this review is to analyze the pharmacological features and updated evidence-based medicine data of Class IC antiarrhythmic drug ethacizine compared to propafenone to optimize the choice of treatment for cardiac arrhythmias in patients without structural heart disease.

Materials and methods

To achieve the stated objective, we conducted an analysis of sources in the PubMed, EMBASE, and Google Scholar databases using keyword searches in various combinations: "antiarrhythmic drugs", "Class IC", "ethacizine", "propafenone", "comparative characteristics", "features of antiarrhythmic drugs", "arrhythmias without structural heart disease", "dysautonomia", "atrial fibrillation", "ventricular rhythm disorders".

Additionally, we performed a review of the latest European guidelines on the management of heart rhythm disorders, along with an analysis of presentations at European congresses of arrhythmologists and cardiologists organized by the ESC (scientific platform ESC 365), and at National Congresses of Cardiologists of Ukraine (scientific platform of the All-Ukrainian Association of Cardiologists of Ukraine), published since 2019.

Publications from Russian and Soviet periodicals were excluded during the literature search. The review includes several historically important early publications on AADs of interest in foreign journals, as well as publications from the CAST trial to provide basic necessary background information.

Results

Ethacizine is an ω -aminoacyl derivative of phenothiazine that was developed in the early 1980s. Initial research on this novel

Table 1. Clinical characteristics of AADs most commonly prescribed for patients without severe structural heart disease or heart failure

Usage feature	Class IC AADs (propafenone, flecainide, ethacizine)	Class IIA AADs (beta-adrenergic blockers)	Class IVA AADs (diltiazem and verapamil)
Sinus rhythm restoration therapy in AF	Yes	No	No
Sinus rhythm maintenance therapy in AF	Yes	Mostly in combination with other AADs	Yes, but better when there are additional indications (e. g., vasospastic angina, hypertension); overall efficacy is not high
Control of ventricular rate in permanent AF	No	Yes, but more often in combination with other drugs	No if AF is associated with heart failure
Possibility of use in clinically manifest heart failure with reduced left ventricular ejection fraction	No	Yes	No
Effect on the sympathetic nervous system	Propafenone – weak beta-blockade	Yes, beta-blockade	Unlike dihydropyridines, do not cause reflex tachycardia
Effect on the parasympathetic nervous system	Ethacizine – anticholinergic effect	No	No
Indicated for ventricular extrasystole	Yes	Yes, but officially not all agents	No
AF or atrial flutter in the presence of accessory pathways	Preferred	Not recommended	Contraindicated

compound was primarily conducted in the former USSR [14,15,16]. In addition to its properties characteristic of Class IC antiarrhythmic drugs (AADs), ethacizine has been shown to block slow calcium channels [17,18] and to exert anticholinergic effects [9,10,19]. Consequently, ethacizine influences multiple components of the physiological substrate involved in arrhythmogenesis, which may account for its high efficacy in both the suppression and prevention of supraventricular and ventricular arrhythmias. Table 2 summarizes the key clinical differences and shared features of ethacizine and propafenone based on current drug labeling and the references cited above.

In recent years, ethacizine has experienced a research renaissance, with several high-quality clinical trials conducted; however, their geographic scope remains limited to Eastern European countries where the drug is authorized [9,19]. The National Guideline of Latvia officially recommends ethacizine for maintaining sinus rhythm following its restoration in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation (AF), as well as for pharmacological cardioversion in these settings. In Ukraine, until recently, ethacizine was recommended exclusively for maintaining sinus rhythm in patients with vagally mediated paroxysmal and persistent AF. However, beginning in 2024, a resolution issued by the Ukrainian Association of Arrhythmologists recommends its use for rhythm restoration using the “pill-in-the-pocket” approach [19].

The additional anticholinergic effect of this AAD makes it unique, as currently no other AADs with such properties are authorised in Ukraine. At the same time, vagally-mediated heart rhythm disorders, particularly AF, present a substantial challenge in clinical practice, prompting the development of new agents (e. g. GIRK1 and GIRK4 channel blockers (I_{KACH}) – mediator-dependent potassium channel blockers) and invasive interventions such as cardioneuroablation [22,23,24,25,26]. Unfortunately, although research into new

AADs that target vagally mediated arrhythmias is promising, such agents are still in the experimental stage [22,23]. Given the increasing prevalence of obstructive sleep apnoea among patients – which in turn is a risk factor for many cardiovascular events [27], including arrhythmias, especially vagally-mediated ones – the search for pharmacological agents that are effective in such contexts remains a relevant task and may help improve treatment outcomes for many patients.

However, up-to-date research on ethacizine is not limited to establishing its anticholinergic properties. For example, a study by B. Kokina et al. [28], conducted in Latvia, investigated the ability of different AADs to maintain sinus rhythm in patients with paroxysmal AF after electrical cardioversion. Authors evaluated the efficacy both by class and specifically for ethacizine in comparison to amiodarone, with all patients receiving ethacizine also receiving a beta-blocker. In this study, Class IC AADs (nearly three-quarters of patients received ethacizine; the rest – propafenone) were not inferior to Class III AADs (most patients received amiodarone) for maintaining sinus rhythm over 6 months (53.8 % vs. 63.0 %, $p = 0.346$). Similar results for sinus rhythm maintenance were observed in a direct comparison between amiodarone and ethacizine (64.1 % vs. 58.6 %, $p = 0.616$) [28]. These rather bold results demonstrating the high efficacy of ethacizine in the management of AF were also confirmed in other small studies [29,30].

In the prospective study conducted at the Pauls Stradins Clinical University Hospital (Latvia) 20 patients after electrical cardioversion for persistent form of AF received ethacizine (50 mg daily) and 15 patients – propafenone (300 mg daily) [29]. Their data on the safety and results of bicycle stress test were analyzed pooled and there weren't any deterioration in performed safety tests for the studied group. Initiation of therapy for the studied group had very low rate of proarrhythmic events without any such side effects

Table 2. Practical aspects of the use of ethacizine and propafenone for the treatment of heart rhythm disorders in patients without severe structural heart disease

Parameter	Ethacizine	Propafenone
CAST trials	Neither drug was studied in these trials	
Slow calcium channel blockade	Yes	
Beta-blocking effect	No	Weak
Anticholinergic effect	Yes	No
Indications across age groups, pregnancy, and breastfeeding	Similar	
DC index, cited from [19]	Efficacy increases 22-fold when DC >5.9 ms (vagotonia)	More effective when DC <4 ms (sympathicotonia)
Elimination half-life, hours	2.5	Depends on metabolizer type: 2–32 hours
Dosing frequency per day	2–3	3
Notable interactions	Contraindicated with monoamine oxidase inhibitors and alcohol	Warfarin dose should be reduced when co-administered; drugs metabolized via CYP2D6, CYP1A2, and CYP3A4 (e. g. ketoconazole, cimetidine, quinidine, erythromycin, grapefruit juice), rifampicin, as well as selective serotonin reuptake inhibitors increase propafenone concentration; contraindicated with ritonavir
Additional contraindications beyond typical ones of Class IC AADs	With caution in angle-closure glaucoma, benign prostatic hyperplasia	Severe obstructive pulmonary disease, Brugada syndrome, myasthenia gravis
Use as a “pill-in-the-pocket” approach for sinus rhythm restoration in AF	Limited evidence; approved in Latvia and Ukraine	Recognized and approved worldwide
Inclusion in ESC guidelines [8,20,21]	Not included	Atrial fibrillation (in the absence of severe structural heart disease or severe coronary artery disease): – option for pharmacological cardioversion of recent-onset AF (Class I, Level A); – for facilitation of electrical cardioversion (Class IIa, Level B); – as “pill in the pocket” strategy in selected patients with rare and recent-onset AF (Class IIa, Level B); – for long-term therapy as rhythm control strategy (Class I, Level A). Supraventricular arrhythmias: – option for therapy of focal atrial tachycardia (Class IIb, Level C for acute therapy, Class IIa, Level C for chronic therapy); – atrioventricular re-entrant tachycardia as a result of manifest or concealed accessory pathways (Class IIa, Level B for acute therapy of antidromic type, Class IIb, Level B for chronic therapy). Ventricular arrhythmias: – option for several ventricular arrhythmias, but absence of severe structural heart disease is still obligatory for such prescription.

DC: deceleration capacity.

during the study. The mean value of bicycle stress test duration positively changed from 5.52 to 6.04 minutes ($p = 0.005$) [29].

Another study from the same institution [30] included patients after electrical cardioversion for persistent form of AF. In this study, both Class IC AADs ethacizine and propafenone didn't result in negative impact on inotropic function of myocardium, but patients from the ethacizine group had numerically better (lower) AF recurrence rate compared with such in the propafenone group [30].

During the ESC Congress of Cardiologists in 2024, results of a study on the effects of ethacizine on supraventricular and ventricular premature contractions were presented [31]. In this study,

ethacizine was administered at a dose of 50 mg twice daily in cases where previous AADs (bisoprolol, metoprolol, sotalol, verapamil, amiodarone, propafenone) were ineffective (i. e. the number of premature contractions remained more than 1000 per 24 hours). The administration of ethacizine resulted in a 9-fold reduction in the mean number of supraventricular premature contractions in the early treatment phase (to 761 per day, $p < 0.001$), and nearly a 12-fold reduction in the long-term phase (to 574 per day, $p < 0.001$). As for ventricular premature contractions, the reduction was 5.8-fold in the early phase (to 550 per day, $p < 0.001$), and 6.5-fold in the long-term phase (to 490 per day, $p < 0.001$). Adverse effects

of ethacizine therapy were observed in 4 out of 98 examined patients: one case each of Mobitz I atrioventricular block, sustained ventricular tachycardia, asymptomatic nonsustained polymorphic ventricular tachycardia, and asymptomatic transient ST segment elevation detected during 24-hour Holter ECG monitoring [31].

In autumn 2024, at the XXV National Congress of Cardiologists of Ukraine, results of a retrospective study were presented, conducted at the National Scientific Center “M. D. Strazhesko Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine” of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, evaluating the efficacy and safety of ethacizine in patients with AF, including its use for pharmacological cardioversion (“Assessment of the efficacy and safety of ethacizine for relapse-prevention therapy and rhythm restoration in a “pill-in-the-pocket” approach in patients with hypertension and paroxysmal atrial fibrillation” [32]). This study revealed that the sinus rhythm restoration rate with ethacizine use as a “pill-in-the-pocket” in paroxysmal AF was 61.1–63.7 %.

Thus, compared to the efficacy of other Class IC AADs recommended for “pill-in-the-pocket” strategy use [8], ethacizine is generally not inferior to propafenone and flecainide. The questions raised in this study formed the basis for the rationale of a national survey of clinicians (Ethacizine evaluation for acute and chronic treatment of atrial fibrillation in real practice: Ukrainian national survey – ETERNITY) [33], aimed at assessing real clinical practice conditions for the use of ethacizine in maintaining and restoring sinus rhythm in patients with paroxysmal and persistent AF in Ukraine. Preliminary results have already been obtained and are scheduled for presentation at the European Congress of Arrhythmologists [19].

Another direct comparison study of propafenone and ethacizine in the management of patients with AF is planned and is currently in the final stages of planning and approval [19]. This will be an international, multicentre, open-label, randomized clinical trial involving 144 patients with paroxysmal / persistent AF, with a 180-day follow-up period, in which the study drugs will be used to maintain sinus rhythm.

The efficacy and safety of ethacizine in maintaining sinus rhythm in patients with AF was also discussed at the most recent European Congress of Arrhythmologists (EHRA 2025) held in spring 2025 in Vienna [34]. The presentation featured extended results from an open-label, single-centre, prospective study by the Latvian Centre of Cardiology, in which patients with persistent AF received either propafenone (600 mg daily) or ethacizine (100 mg daily) for 6 months following electrical cardioversion and restoration of sinus rhythm. A total of 57 patients completed the study protocol (mean age 62.6 ± 6.8 years, 36.8 % male). The rate of AF recurrence in the ethacizine group showed a near-statistically significant advantage over the propafenone group (55.6 % vs. 72.5 %; $p = 0.05$). None of the patients in either group experienced serious adverse events, nor were there significant changes in blood test results, biochemical markers, ECG parameters, stress test results, or Holter ECG monitoring findings, including left ventricular ejection fraction. The authors concluded that ethacizine did not affect QT interval duration on ECG or myocardial inotropic function and may potentially be administered immediately after sinus rhythm restoration. They titled their presentation with a rhetorical and timely question for all currently available Class IC AADs: “The many

NO's to the use of class I antiarrhythmics: does this also apply to ethacizine?” [34].

Conclusions

1. Thus, among Class IC AADs available in Ukraine, the main “players” – especially in terms of wide application including benign ventricular arrhythmias – are currently propafenone and ethacizine. These agents are not associated with negative outcomes in the CAST trials, and each has the potential to influence dysautonomia in its own way.

2. The specific contraindications and drug interactions of propafenone and ethacizine allow physicians to choose the safer and more effective option based on the patient's individual characteristics.

3. Ethacizine has in recent years accumulated new evidences from well-designed studies under up-to-date patient management approaches. The results of these studies are now being presented at high-level international scientific events, consistently creating the evidence basis for its broader recognition.

Prospects for further research. The literature and scientific data analysed justify the planning of new studies on Class IC AADs, particularly propafenone and ethacizine, under contemporary conditions of managing patients with heart rhythm disorders, with special attention to dysautonomia as a factor influencing arrhythmogenesis. Such studies are already planned and are at various stages of implementation. Their results are expected to be presented at the European Congress of Arrhythmologists and the National Congress of Cardiologists of Ukraine.

Funding

The study was performed without financial support.

Information about the authors:

Sydorova N. M., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Military General Practice and Family Medicine, Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0003-3451-3317

Kolesnyk M. Yu., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Internal Medicine and Cardiology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0001-7566-1899

Відомості про авторів:

Сидорова Н. М., д-р мед. наук, професор каф. військової загальної практики – сімейної медицини, Українська військово-медична академія, м. Київ, Україна.

Колесник М. Ю., д-р мед. наук, професор каф. внутрішньої медицини та кардіології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.



Natalia Sydorova (Наталія Сидорова)
synn.kiev@gmail.com

References

- Merino JL, Tamargo J, Blomström-Lundqvist C, Boriani G, Crijns HJ, Dobrev D, et al. Practical compendium of antiarrhythmic drugs: a clinical consensus statement of the European Heart Rhythm Association of the European Society of Cardiology. *Europace*. 2025;27(8):euaf076. doi: 10.1093/europace/eaaf076

2. Sydorova NM. [Antiarrhythmic Drug Classification Updates: The King's Gambit for Researchers and Practitioners? Analytical literature review]. Current aspects of military medicine. 2021;28(2):214-36. Ukrainian. doi: [10.32751/2310-4910-2021-28-2-18](https://doi.org/10.32751/2310-4910-2021-28-2-18)
3. Taddei S, Tsabedze N, Tan RS. β -blockers are not all the same: pharmacologic similarities and differences, potential combinations and clinical implications. Curr Med Res Opin. 2024;40(sup1):15-23. doi: [10.1080/03007995.2024.2318058](https://doi.org/10.1080/03007995.2024.2318058)
4. Aronson JK. Changing beta-blockers in heart failure: when is a class not a class? Br J Gen Pract. 2008;58(551):387-9. doi: [10.3399/bjgp08X299317](https://doi.org/10.3399/bjgp08X299317)
5. Görenek B, Çalik AN, Kepez A, Öz A, Özmen Ç, Sinan ÜY, et al. Antiarrhythmic properties of beta blockers: Focus on nebivolol. Int J Cardiovasc Acad. 2024;10(2):22-30. doi: [10.4274/ijca.2024.85057](https://doi.org/10.4274/ijca.2024.85057)
6. Antiperoitch P, Skanes A, Klein G, Tang A. Approach to a patient with asymptomatic pre-excitation. Heart. 2023;109(16):1254-9. doi: <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2022-321639>
7. Chhabra L, Goyal A, Benham MD. Wolff-Parkinson-White Syndrome. [Updated 2023 Aug 7]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554437>
8. 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](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae176). Erratum in: Eur Heart J. 2025;ehaf306. doi: [10.1093/eurheartj/ehaf306](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaf306)
9. Sydorova N. Class IC Antiarrhythmic Drugs: Informed Choice. Proc Latv Acad Sci Sect B Nat Exact Appl Sci. 2023;77(2):83-91. doi: [10.2478/prolas-2023-0012](https://doi.org/10.2478/prolas-2023-0012)
10. Sydorova NM. [The use of ethacizine in up-to-date clinical practice in questions and answers: atrial fibrillation]. Ukrainskyi medychnyi chasopys. 2024;(1):23-8. Ukrainian. doi: [10.32471/umj.1680-3051.159.251731](https://doi.org/10.32471/umj.1680-3051.159.251731)
11. Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. N Engl J Med. 1989;321(6):406-12. doi: [10.1056/NEJM198908103210629](https://doi.org/10.1056/NEJM198908103210629)
12. Akiyama T, Pawitan Y, Greenberg H, Kuo CS, Reynolds-Haertle RA. Increased risk of death and cardiac arrest from encainide and flecainide in patients after non-Q-wave acute myocardial infarction in the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. CAST Investigators. Am J Cardiol. 1991;68(17):1551-5. doi: [10.1016/0002-9149\(91\)90308-8](https://doi.org/10.1016/0002-9149(91)90308-8)
13. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, Peters RW, Obias-Manno D, Barker AH, Arensberg D, Baker A, Friedman L, Greene HL, et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. N Engl J Med. 1991;324(12):781-8. doi: [10.1056/NEJM199103213241201](https://doi.org/10.1056/NEJM199103213241201)
14. Rosenshtaukh LV, Shugushev KK, Smetnev AS. Ethacizine: a new efficacious Soviet antiarrhythmic drug of the phenothiazine group. Am Heart J. 1986;112(5):932-9. doi: [10.1016/0002-8703\(86\)90303-0](https://doi.org/10.1016/0002-8703(86)90303-0)
15. Ratner EI, Baldenkov GN, Grigorian GY, Rosenshtaukh LV, Tkachuk VA. Moracizine and ethacizine effects on membrane receptors. Arzneimittelforschung. 1989;39(7):766-9.
16. Varon D, Rechavi M, Erez M, Goldberg G, Manoach M, Kaverina NV. Ethmozine and ethacizine--new antiarrhythmic drugs with defibrillating properties. J Basic Clin Physiol Pharmacol. 1993;4(4):299-311. doi: [10.1515/jbcpp.1993.4.4.299](https://doi.org/10.1515/jbcpp.1993.4.4.299)
17. Scamps F, Undrovinas A, Vassort G. Inhibition of ICa in single frog cardiac cells by quinidine, flecainide, ethmozin, and ethacizin. Am J Physiol. 1989;256(3 Pt 1):C549-59. doi: [10.1152/ajpcell.1989.256.3.C549](https://doi.org/10.1152/ajpcell.1989.256.3.C549)
18. Ratner EI, Tkachuk VA, Baldenkov GN. Effect of moracizine and ethacizine on receptors of potential-operated calcium channels and calcium-binding proteins. Arzneimittelforschung. 1992;42(5):614-7.
19. Sydorova NM. "Videnskyi hambit 2025" dlia klasyfikatsii antyarytmichnykh zasobiv: yaki mozhyvi vplyvy na shchodennu praktyku? [The "Vienna Gambit 2025" for the classification of antiarrhythmic drugs: what are the possible impacts on daily practice?]. Ukrainskyi medychnyi chasopys. 2025;(3):57-61. Ukrainian. doi: [10.32471/umj.1680-3051.266061](https://doi.org/10.32471/umj.1680-3051.266061)
20. Brugada J, Katritsis DG, Arbelo E, Arribas F, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia. The Task Force for the management of patients with supraventricular tachycardia of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2020;41(5):655-720. doi: [10.1093/eurheartj/ehz467](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz467). Erratum in: Eur Heart J. 2020;41(44):4258. doi: [10.1093/eurheartj/ehz827](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz827)
21. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, Winkel BG, Behr ER, Blom NA, et al. ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: Developed by the task force for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). Eur Heart J. 2022;43(40):3997-4126. doi: [10.1093/eurheartj/ehac262](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac262)
22. Linz B, Thosttrup AH, Saljic A, Rombouts K, Wirth K, Hohl M, et al. Pharmacological inhibition of acetylcholine-regulated potassium current (IK,ACh) and associated A1- and M2-pathways prevent atrial arrhythmogenic changes in a rat model for obstructive sleep apnea. Eur Heart J. 2020;41(Suppl 2):ehaa946.3701. doi: [10.1093/ehjci/ehaa946.3701](https://doi.org/10.1093/ehjci/ehaa946.3701)
23. Linz B, Hertel JN, Sattler SM, Tfelt-Hansen J, Linz D, Jespersen T. Sympatho-vagal activation during obstructive respiratory events in pigs and blunted atrial arrhythmogenic effects by pharmacological IK,ACh-inhibition. 2022. Available from: <https://esc365.escardio.org/presentation/246340>
24. Piotrowski R, Baran J, Sikorska A, Krynski T, Kulakowski P. Cardioneuroablation for Reflex Syncope: Efficacy and Effects on Autonomic Cardiac Regulation-A Prospective Randomized Trial. JACC Clin Electrophysiol. 2023;9(1):85-95. doi: [10.1016/j.jacep.2022.08.011](https://doi.org/10.1016/j.jacep.2022.08.011)
25. Rebecchi M, De Ruvo E, Sgueglia M, Lavalle C, Canestrelli S, Politano A, et al. Atrial fibrillation and sympatho-vagal imbalance: from the choice of the antiarrhythmic treatment to patients with syncope and ganglionated plexi ablation. Eur Heart J Suppl. 2023;25(Suppl C):C1-C6. doi: [10.1093/eurheartjsupp/suad075](https://doi.org/10.1093/eurheartjsupp/suad075)
26. Han Y, Shao M, Yang H, Sun H, Sang W, Wang L, et al. Safety and efficacy of cardioneuroablation for vagal bradycardia in a single arm prospective study. Sci Rep. 2024;14(1):5926. doi: [10.1038/s41598-024-56651-9](https://doi.org/10.1038/s41598-024-56651-9)
27. Yeghiazarians Y, Jneid H, Tietjens JR, Redline S, Brown DL, El-Sherif N, et al. Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2021;144(3):e56-e67. doi: [10.1161/CIR.0000000000000988](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000988). Erratum in: Circulation. 2022;145(12):e775. doi: [10.1161/CIR.0000000000001043](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001043)
28. Kokina B, Strēlnieks A, Pupkeviča I, Jubele K, Vikmane M, Sakne S, et al. Sinus rhythm maintenance after electrical cardioversion for Atrial fibrillation in high-risk patients – comparative efficacy of antiarrhythmic medications. Proc Latv Acad Sci Sect B Nat Exact Appl Sci. 2021;75(1):32-9. doi: [10.2478/prolas-2021-0006](https://doi.org/10.2478/prolas-2021-0006)
29. Sokolova E, Ofrosimova P, Rudzitis A, Kalejs O. Exercise stress test in patient with persistent form of atrial fibrillation receiving treatment with Class Ic antiarrhythmic drugs after sinus rhythm restoration. In: International Research Conference on Medical and Health Care Sciences: Knowledge for use in Practice; 2021 Mar 24-26, Riga, Latvia. Riga Stradins University, Riga, p. 134. Available from: <https://science.rsu.lv/en/publications/exercise-stress-test-in-patient-with-persistent-form-of-atrial-fi>
30. Sokolova E, Strēlnieks A, Kokina B, Rudzitis A, Lejnicks A, Kalejs O. Inotropic function of myocardium in patients with persistent form of atrial fibrillation receiving antiarrhythmic drugs class Ic. In: International Research Conference on Medical and Health Care Sciences: Knowledge for use in Practice; 2021 Mar 24-26, Riga, Latvia. Riga Stradins University, Riga, p. 138. Available from: <https://science.rsu.lv/en/publications/inotropic-function-of-myocardium-in-patients-with-persistent-form>
31. Kuridze N, Etsdashvili K, Minadze E. A prospective analysis of the efficacy and safety of ethacizine during premature atrial contractions and premature ventricular contractions. Eur Heart J. 2024;45(Suppl 1):ehae666.3318. doi: [10.1093/eurheartj/ehae666.3318](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae666.3318)
32. Sychov OS, Romanova O, Romanov V. [Results of the clinical study "Evaluation of the effectiveness and safety of the use of the drug etacizin for chronic treatment and rhythm restoration according to the "pill in pocket" scheme in patients with hypertension and paroxysmal of atrial fibrillation"]. Arytmolohiia. 2025;(1):36-49. Ukrainian.
33. Sydorova NM. [Rationale and design of the study "Ethacizine Evaluation for acute and chronic treatment of aRial fibrillationN in real practice: Ukrainian NaTional surveY" (ETERNITY)]. Current Aspects of Military Medicine. 2025;(1):195-207. Ukrainian. doi: [10.32751/2310-4910-2025-32-1-15](https://doi.org/10.32751/2310-4910-2025-32-1-15)
34. Sokolova E, Rudzitis A, Kalejs O, Lejnicks A. The many NO's to the use of class I antiarrhythmics: does this also apply to ethacizineum?. Europace. 2025;27(Suppl 1):eua085.083. doi: [10.1093/europace/eua085.083](https://doi.org/10.1093/europace/eua085.083)

Ларингофарингеальний рефлюкс: сучасний погляд і суперечності

В. М. Кришталь^{В,С,D,E}, О. В. Мельнікова^{В,С,D,E}, О. В. Хоролець^{В,D,E}, О. В. Ганчева^{В,D,F}

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

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

Ключові слова:

ларингофарингеальний рефлюкс, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, автономна нервова система, вагусний рефлекс, неспроможність фізіологічної кардії, порушення моторики стравоходу, ахалазія.

Keywords:

laryngopharyngeal reflux, gastroesophageal reflux disease, autonomic nervous system, vagal reflex, physiological cardia incompetence, esophageal motility disorders, achalasia.

Надійшла до редакції /
Received: 25.06.2025

Після доопрацювання /
Revised: 13.08.2025

Схвалено до друку /
Accepted: 18.08.2025

Конфлікт інтересів:
відсутній.

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

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

Мета роботи – за результатами аналізу результатів експериментальних досліджень і клінічних спостережень систематизувати сучасні уявлення й описати ключові патогенетичні варіанти формування ларингофарингеального рефлюксу.

Матеріали і методи. Проаналізовано патогенетичні варіанти формування ларингофарингеального рефлюксу (ЛФР) із застосуванням методів аналізу, синтезу й узагальнення наукових даних. Інформаційна база сформована шляхом систематичного пошуку публікацій у міжнародних наукометричних базах даних, зокрема PubMed, Scopus, Web of Science та Google Scholar. Для аналізу обрано 90 джерел відповідно до критеріїв наукової значущості (високий квартиль журналу, h-індекс авторів, статистична обґрунтованість). Стратегія пошуку передбачала етапи визначення актуальності проблематики, формування релевантних запитів (laryngopharyngeal reflux, vagus reflex, autonomic nervous system тощо), критичне оцінювання достовірності джерел, порівняння результатів, що отримані в різних дослідженнях, та узагальнення отриманих даних.

Результати. За результатами огляду наукової літератури, ЛФР є багатофакторним, складним і недостатньо стандартизованим синдромом із широким спектром неспецифічних симптомів. Здійснено теоретичний аналіз основних патогенетичних механізмів формування ЛФР і визначено чотири основні: хімічний (мікроаспірація й пошкодження слизової оболонки), нейрорефлекторний (гіперсенситизація), м'язовий (перенавантаження гортані) та імунобіологічний (хронічне запалення та порушення біоценозу). Встановлено, що ЛФР може формуватися внаслідок порушень моторики стравоходу, дисфункції сфінктерів, нейроімунних і психо вегетативних змін. Важливу роль у хронізації процесу відіграють центральна й периферична сенситизація, стрес, генетичні та поведінкові фактори, включаючи ожиріння, куріння, дієту та приймання ліків. Встановлено, що універсального діагностичного стандарту ЛФР немає – сучасний діагностичний процес є складним і фрагментованим, ґрунтується передусім на виключенні інших патологій та емпіричному лікуванні.

Висновки. Складний розгалужений патогенез ларингофарингеального рефлюксу пояснює значну варіабельність симптоматики, а виділення окремих патогенетичних варіантів або типових фенотипів зі специфічними кластерами морфологічних, структурних, функціональних, біохімічних, інструментальних і психометричних характеристик сприятиме розробці високоефективних інтегративних фармакологічних підходів до лікування.

Сучасні медичні технології. 2025. Т. 17, № 3(66). С. 205-216

Laryngopharyngeal reflux: current perspectives and controversies

V. M. Kryshstal, O. V. Melnikova, O. V. Khorolets, O. V. Hancheva

The aim of this study is to systematize current concepts and describe key pathogenetic variants of laryngopharyngeal reflux formation based on the analysis of recent experimental research and clinical observations.

Materials and methods. The study examined pathogenetic mechanisms of laryngopharyngeal reflux (LPR) formation using methods of analysis, synthesis, and generalization of scientific data. The information base was formed through a systematic literature search in international scientometric databases, in particular PubMed, Scopus, Web of Science, and Google Scholar. A total of 90 sources were selected for further analysis according to criteria of scientific significance (high journal quartile, authors' h-index, and statistical validity). The search strategy included the identification of the topic's relevance, formulation of appropriate queries (laryngopharyngeal reflux, vagus reflex, autonomic nervous system, etc.), critically assessing the reliability of sources, comparing results between studies, and summarizing the data obtained.

Results. The literature review revealed that LPR is a multifactorial, complex, and poorly standardized syndrome with a wide range of nonspecific symptoms. Theoretical analysis identified four principal pathogenetic mechanisms of LPR: chemical (microaspiration and mucosal damage), neuro-reflex (hypersensitivity), muscular (laryngeal overload), and immunobiological (chronic inflammation and microbiota imbalance). LPR may result from esophageal motility disorders, sphincter dysfunction, neuroimmune and psychovegetative disturbances while its chronicity is promoted by central and peripheral sensitization, stress, genetic predisposition, and behavioral

factors including obesity, smoking, diet, and medication. It was established that there is no universal diagnostic standard for LPR, and current diagnostic approaches remain complex and fragmented, relying largely on the exclusion of other pathologies and empirical treatment.

Conclusions. The complex and heterogeneous pathogenesis of laryngopharyngeal reflux accounts for its symptoms variability. Identification of distinct pathogenetic variants or typical phenotypes with specific clusters of morphological, structural, functional, biochemical, instrumental, and psychometric features will facilitate the development of highly effective integrative pharmacological treatment approaches.

Modern medical technology. 2025;17(3):205-216

Ларингофарингеальний рефлюкс (ЛФР) – один із найпоширеніших і найбільш дискусійних неінфекційних синдромів, що пов'язаний із прямим та/або опосередкованим впливом гастроудоденального вмісту на слизову оболонку верхніх відділів травного та дихальних шляхів (ДШ), що спричиняє морфофункціональні порушення в них.

Поширеність ЛФР у світі становить від 7,1 % до 30,0 % пацієнтів, які направлені до отоларингологічної клініки; це більше ніж 1 випадок захворюваності на кожні 10 осіб, але точна статистика залишається невідомою і має відмінності в різних країнах [1,2]. Сучасні клінічні підходи до діагностики та лікування не мають стандартизації. Щорічні витрати оцінюють у понад 50 млрд доларів на рік, із них на одного пацієнта припадає 5154 долари, а загальні витрати на інгібітори протонної помпи (ІПП) становлять 52 % [3].

ЛФР може мати гострий, рецидивний або хронічний перебіг. Гострі випадки зазвичай не викликають проблем щодо діагностики, а пацієнти зазвичай добре відповідають на лікування. Хронічні випадки характеризуються тривалим перебігом, комбінуванням симптомів протягом більше ніж 3 місяців, асоційовані з низьким терапевтичним ефектом [4].

Раніше вважали, що ЛФР виникає лише за умови кислого рефлюкату, але, за результатами найновіших спостережень, поширеність некислотної та змішаної форм ЛФР становить 25,4 % та 35,5 % випадків відповідно [5]. У дослідженні J. S. Lee et al. зафіксовано суперечливі результати 24-годинного багатоканального внутрішньопросвітненого імпеданс рН-моніторингу: у 41 % випадків виявлено некислотний рефлюкс, у 59 % – змішаний. Отже, жоден із пацієнтів не мав лише кислотного рефлюксу, при цьому клінічно ці групи не відрізнялись, але кількість проксимальних рефлюксних подій у групі некислотного рефлюксу на 50 % менша [6].

Незважаючи на значну поширеність цієї хвороби серед населення та навантаження на охорону здоров'я, питання щодо патогенезу та етіології ЛФР залишаються відкритими. Так, нині взаємозв'язок між ЛФР і гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою (ГЕРХ) залишається дискусійним: їх визначають як окремі захворювання, хоча вони можуть існувати одночасно [7,8].

Запалення тканин при ЛФР більшість науковців визначають як надстравохідну форму ГЕРХ, що спричинена насамперед недостатністю антирефлюксних бар'єрів у стравохідно-шлунковому переході та прямим подразненням шлунково-удоденальним вмістом. Отже, патогенетичний механізм тотожний такому для ГЕРХ. Інша група дослідників припустила наявність кількох опосередкованих механізмів виникнення ЛФР, адже є пацієнти з ЛФР, які не мають таких

типових симптомів кислотного рефлюксу, як печія та регургітація, хвороба в них може бути не пов'язана з ГЕРХ, а терапія ІПП не сприяє одужанню [7,9].

Так, у результаті дослідження, яке здійснили С. Shilpa et al., серед 82 пацієнтів визначено поширеність ізольованого ЛФР – 18,86 % випадків, ізольованої ГЕРХ – 15,58 %, комбінації ЛФР і ГЕРХ – 32,8 % [10]. У дослідженні Y. Wu et al. на підставі даних моніторингу рН встановлено, що частота виникнення ускладнення, а саме ЛФР при ГЕРХ становила 46,3 % випадків, а ймовірність поєднання ГЕРХ і ЛФР – 52,7 %. Автори дійшли висновку, що в разі коморбідності цих станів ступінь тяжкості вищий порівняно з ізольованим перебігом ЛФР [7].

Зауважимо, що досі немає чітких діагностичних критеріїв для ЛФР, діагностику здійснюють подібно до ГЕРХ, спираючись на оцінювання симптомів та ендоскопічних ознак. Зокрема, найпоширенішими інструментами є опитувальник «Індекс симптомів рефлюксу» – RSI (P. C. Belafsky et al., 2002) та ендоскопічна шкала «Оцінка ознак рефлюксу» – RSA (J. R. Lechien et al., 2019), але ці інструменти включають і неспецифічні прояви, що можуть бути спричинені іншими чинниками: курінням, вживанням алкоголю тощо.

Оптимальною нині вважають діагностику за наявністю пепсину у ротовій рідині та за даними 24-годинного гіпофарингеально-стравохідного багатоканального інтралюмінального імпедансного рН-моніторингу. Перший метод набув значного поширення, є мінімально інвазивним, економічним і зручним, але не є достатньо точним через широкий діапазон концентрації пепсину, що визначають протягом 24 годин, відсутність достеменно встановлених граничних значень (у тому числі через значну варіабельність у різних дослідженнях) і необхідної кількості зразків. Доволі високоінформативний рН-моніторинг має обмежене клінічне застосування через дискомфорт для пацієнта і високу вартість, а його контрольні значення ще переглядають [11,12]. Як перспективні діагностичні біомаркери ЛФР і ГЕРХ нині вивчають матриксну металопротеїназу-9 (MMP-9), білок теплового шоку-70 (Hsp-70), здійснюють тестування цілісності слизової оболонки (MIT).

Наступна клінічна дилема ЛФР – розроблення уніфікованих клінічних рекомендацій. Сучасні методи лікування ЛФР включають застосування фармакологічних засобів, зміну способу життя та харчових звичок, когнітивно-поведінкову терапію, логопедію, черезшкірну електричну акупунктурну стимуляцію, застосування компресійних пристроїв і виконання хірургічних втручань, зокрема баріатричних.

Найпоширенішим і найпершим методом лікування ЛФР нині є призначення ІПП, що пригнічують продукування

шлункової кислоти як основного корозійного компонента. Підкреслено необхідність доволі тривалого лікування (більше ніж 6 місяців) та використання високих доз (40 мг один раз чи двічі на добу). Зауважимо, що в окремих пацієнтів лікування ІПП визначено як лише частково ефективне чи навіть неефективне у разі некіслотних форм ЛФР або за участі жовчних кислот, що активні при високому рН і не нейтралізуються ІПП [13]. Недостатню ефективність фармакокорекції внаслідок приймання ІПП підтверджено у результаті дослідження M. Duricek et al. [14]. Автори зафіксували покращення симптомів, пов'язаних із ЛФР, після лікування ІПП тільки на 50 %. Крім того, завдяки 24-годинному рН-імпеданс моніторингу глотки та дистального відділу стравоходу дослідники виявили, що приймання ІПП не зменшило кількість епізодів фарингеального рефлюксу або тривалість впливу фарингеальної кислоти за будь-якого рівня рН.

Складність, можливу коморбідність патофізіологічних механізмів ЛФР і необхідність їх розуміння підтверджено за даними дослідження, що здійснили H. C. Lien et al. [9]. Згідно з результатами, у майже 40 % пацієнтів з ізольованою формою ЛФР лікування з використанням ІПП не мало позитивного ефекту. Таку резистентність до ІПП автори пов'язували з іншою патофізіологією, тобто з наявністю непрямого ваго-вагусного рефлексу [9].

Доцільність обмеження необґрунтованого призначення ІПП показано також у багатоцентровому подвійному сліпому рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні. Автори довели, що лансопризол не має переваг порівняно з плацебо у пацієнтів зі скаргами, що пов'язані з ЛФР; при цьому учасники, які отримували плацебо, відчували більше покращення симптомів, ніж ті, хто приймали препарат [15]. З іншого боку, W. H. Tseng et al. пов'язували рефрактерні до ІПП ларингеальні симптоми здебільшого із супутніми психологічними захворюваннями та порушеннями сну [16]. Ці дані відкривають нову патогенетичну психосоматичну парадигму. Підвищені рівні настороженості у пацієнтів із ЛФР свідчать про фізіопсихологічну взаємодію факторів, що модулюють симптоматичне навантаження, та підтверджують потенціал інтегративних підходів до лікування, крім цільової терапії рефлюксу [16,17].

Поліетіологічність, зв'язок із запальними та злоякісними захворюваннями ДШ, недостатньо вивчений єдиний патофізіологічний механізм виникнення ЛФР, неспецифічні симптоми, що визначають на фоні різних ларингоскопічних і гастроскопічних ознак, ускладнюють об'єктивну діагностику та клінічне оцінювання ступеня захворювання. Це спричиняє діагностичну неоднозначність, поліпрагмазію, пізню діагностику, недоцільні лікарські призначення, а отже ризик лікарської взаємодії або побічної дії препаратів.

Детальний аналіз сучасних уявлень і наукових здобутків щодо механізмів виникнення, перебігу та прогресування захворювання, враховуючи основний етіологічний чинник, дасть змогу визначити ранні діагностичні ознаки та сприятиме розробленню стандартизованих підходів до діагностики й лікування.

Мета роботи

За результатами аналізу результатів експериментальних досліджень і клінічних спостережень систематизувати сучасні уявлення й описати ключові патогенетичні варіанти формування ларингофарингеального рефлюксу.

Матеріали і методи дослідження

Об'єкт дослідження, а саме патогенетичні варіанти формування ЛФР, вивчали методами аналізу та синтезу, надалі узагальнили дані, що отримали. Наукову інформацію отримано після огляду найбільш цитованих наукових джерел з анатомії, патофізіології, оториноларингології, гастроентерології, що індексуються в наукометричних базах даних PubMed, Scopus, Web of Sciences та Google Scholar.

Проаналізовано 268 наукових праць, що опубліковані у період з 2017 до 2025 року; 90 із них обрано на підставі високого квартилю журналу та h-індексу авторів.

Стратегія інформаційного онлайн-пошуку передбачала визначення актуальності проблеми, пошук інформації та обробку, синтез даних. Основний принцип інформаційного пошуку – відбір релевантної наукової літератури. Для цього пошук здійснили за такими запитами: laryngopharyngeal reflux, gastroesophageal reflux disease, autonomic nervous system, esophageal bronchial reflux, vagus reflex, esophageal hypomotility. Для вибору актуальних матеріалів, оцінювання надійності наукового джерела та достовірності опублікованої інформації здійснили порівняння з іншими науковим джерелами, обрано тільки повнотекстові публікації, де автори виконали статистичне опрацювання й аналіз даних.

У результаті ретельного добору наукових даних, аналізу та синтезу отриманої наукової інформації, переосмислення передових наукових досліджень і власних міркувань сформовано уявлення про ключові патогенетичні варіанти ЛФР. Це дасть змогу визначити ранні діагностичні критерії хвороби та сприятиме розробленню таргетних лікувально-діагностичних алгоритмів.

Результати

Огляд сучасних наукових джерел підтвердив, що ЛФР – мультифакторний синдром, який характеризується клінічним симптомокомплексом різних ступенів вираженості та низкою неспецифічних скарг, котрі він спричиняє. Найпоширенішими позастравохідними симптомами ЛФР у пацієнтів є відчуття стискання («клубка») в горлі, прочищення горла (рефлюксний кашель), захриплість (рефлюксний ларингіт), надлишок слизу в горлі, синдром постназального затікання тощо [18,19,20]. До неспецифічних («розмитих») скарг, що асоціюються з ЛФР і різними захворюваннями верхніх і нижніх дихальних шляхів (хронічним фарингітом, ларингітом, контактною грануломою гортані, лейкоплакією, астмою, ідіопатичним пневмофіброзом, середнім отитом, риносинуситом, синдромом обструктивного апное тощо), належать хрипота, втома голосу, дисфонія, сухість або печія у горлі, галітоз, дисфагія, біль у грудях, порушення сну [3,10,18,19,20].

1



Рис. 1. Етіопатогенетичні варіанти механізмів формування ЛФР.

Широкий спектр неспецифічних скарг, що спричинені ураженням травної та дихальної систем, ускладнює діагностичний пошук і встановлення чіткого діагнозу. Тому сімейний лікар може направити пацієнта до отоларинголога, гастроентеролога, пульмонолога, невролога, психіатра, психолога. Доволі часто до встановлення правильного діагнозу хворий має у середньому 10 візитів до вузьких спеціалістів, а середня кількість діагностичних тестів на одного пацієнта становить 6 і більше на рік, що зумовлює значне навантаження для системи охорони здоров'я загалом та спричиняє фінансові витрати для пацієнта [3].

Тривалий час як головну причину скарг пацієнтів із ЛФР визначали ГЕРХ. Однак у результаті клінічних спостережень встановлено, що понад 75 % пацієнтів із позастравохідними симптомами не мають типових симптомів ГЕРХ (піроз, регургітація) та не мають ендоскопічних ознак ураження слизової оболонки [19,21]. Саме для таких станів введено термін ЛФР, який використовують уже понад два десятиліття [22].

Введення цієї нової термінології на початку XXI століття не сприяло вирішенню питання щодо зв'язку між позастравохідним симптомокомплексом скарг і ЛФР, не дало чіткого розуміння патогенезу хвороби. Втім, констатуємо, що більшість науковців підтримують уявлення про ЛФР як про складний процес, що включає і рефлюксні, і рефлексорні механізми, але без чіткого розуміння їх співвідношення та взаємодії [9,14,16,18,23].

Згідно з результатами досліджень і за даними клінічних спостережень, діагностика ЛФР є досить складною. Незважаючи на твердження, що це окреме захворювання, яке відрізняється від ГЕРХ, виявлені механізми пошкодження ДШ мають багато спільного. Припущення, що ЛФР формується не тільки через зворотний потік вмісту шлунку та/або дванадцятипалої

кишки вище від рівня верхнього стравохідного сфінктера (ВСС), але й внаслідок слабшого захисту слизової оболонки ДШ, де хімічне запалення слизових оболонок відбувається зі значно меншою кількістю епізодів рефлюксу та нижчою кислотністю, трансформувалося у розгалужену патогенетичну модель різних фенотипів з унікальними кофакторами схильності [4,9,16,19,24,25].

Проаналізувавши дані багатьох досліджень, розрізняємо чотири основні етіопатогенетичні варіанти механізмів, за якими частіше розвивається ЛФР: перший – хімічний із порушенням моторики стравоходу, пов'язаний із рефлюксом вмісту шлунка в стравохід, включаючи пряме подразнення гортані та глотки вмістом шлунка (теорія рефлюксу ДШ і мікроаспірації); другий – периферичної або центральної гіперсенситизації (рефлекторна теорія через підвищену чутливість до кашлю з реалізацією нейронно-опосередкованих рефлексів); третій – м'язовий перенавантажувальний (тривале та надмірне навантаження м'язів гортані та глотки); четвертий – імунобіологічний (хронічне запалення, порушення біоценозу гортаноглотки). Зауважимо, що кожен із механізмів може бути і ізольованим, і поєднуватися з іншими (рис. 1).

Механізм пошкодження слизової оболонки ДШ, що пов'язаний із проксимальним рефлюксом і мікроаспірацією, добре досліджено. Згідно з ним, стимул, що індукує кашель, виникає внаслідок прямого подразнення ДШ мікроаспіраціями через рефлюкс із проксимального відділу стравоходу [26]. За результатами дослідження J. A. Koufman (1991), слизова оболонка стравоходу може протистояти 50 потенційним епізодам рефлюксу на день без пошкодження тканин, а слизова оболонка гортані та глотки може бути пошкоджена чотирма епізодами рефлюксу на добу, й оскільки немає захисного механізму проти шлункового та дуоденального вмісту, ризик

і тяжкість пошкодження зростають у рази за короткий період. При цьому відбувається безпосереднє кислотно-пептичне ураження слизових оболонок ДШ шлунковим вмістом, що складається із соляної кислоти, пепсину, в окремих випадках – жовчних кислот і жовчних солей разом із бактеріями, що містяться у шлунково-кишковому тракті (ШКТ). Пряме подразнення слизових оболонок ДШ шлунково-дуоденальним вмістом призводить до істотних макро- та мікроскопічних гістологічних змін у слизовій оболонці [23,27,28]. У цьому варіанті до основних факторів, що впливають на тяжкість ЛФР, належать склад рефлюксату, тривалість його експозиції та частота регургітацій.

Одним із головних компонентів рефлюксату, який відіграє провідну роль у запальному та канцерогенному процесі, є пепсин – протеаза, що досягає гортані при значеннях >210 нг/мл. Відомо, що повна інактивація ферменту відбувається при pH 6,5. Пепсин, хоч і не є активним при pH 7,0, залишається стабільним протягом щонайменше 24 годин при 37°C , спричиняє активацію специфічних онкогенів, клінічно пов'язаних із плоскоклітинним раком голови та шиї [29,30,31]. Крім прямого пошкодження, пепсин призводить до порушення захисних механізмів верхніх ДШ – зниження рівня білка Ser70 (білок стресу плоского епітелію), який регулює проходження інших білків через біотрансформацію ізоферменту карбоангідрази III, яка в нормі призводить до карбоангідрази-III-опосередкованої дезактивації пепсину [30,32,33]. В епітеліальних клітинах ДШ пепсин підвищує рівні мРНК муцину 5AC та глікопротеїнів завдяки MMP-9 і ядерному транскрипційному фактору NF- κ B, у такий спосіб спричиняючи гіперсекрецію слизу та потенціюючи запальний процес у ДШ [31,34].

Вплив соляної кислоти (другого постійного компонента рефлюксату) на ДШ характеризується пошкоджувальною дією на експресію трансмембранного глікопротеїну Е-кадгерину в епітеліальній тканині. Відомо, що соляна кислота спричиняє підвищену міжклітинну проникність і послаблює бар'єрну функцію слизової оболонки горла [35].

Жовчні кислоти при рефлюксі дуоденально-шлункового вмісту зумовлюють запалення та канцерогенез і при кислому, і при лужному pH. Жовч індукує епітеліально-мезенхімальний перехід у клітинах та експресію трансформувального фактора росту- β 1, зумовлюючи зниження Е-кадгерину, збільшення MMP-9 і фібронектину, що призводить до утворення рубців у гортані, ремоделювання ДШ і канцерогенезу [36]. Активація NF- κ B спричиняє пошкодження ДНК/РНК, аномальну експресію пухлинних факторів і селективні канцерогенні ефекти на слизову оболонку гіпофарингеальної ділянки [37].

Роль трипсину в патогенезі ЛФР зумовлена насамперед активацією протеїназ-активованого рецептора-2 (PAR-2), який впливає на регуляцію нижнього стравохідного сфінктера (НСС), передусім через систолічний і діастолічний механізми в циркулярній гладкій мускулатурі стравоходу. Таким чином трипсин спричиняє дисфункцію НСС [38]. Трипсин індукує інтерлейкін-8 і секрецію транзиторного рецепторного потенціалу ванілоїду (TRPV), що зумовлює дисфункцію епітеліального бар'єра верхніх ДШ [39].

Зауважимо, що при ЛФР мікроаспірації шлунковим або кишковим вмістом здійснюються через регургітацію до стра-

воходу із наступним надходженням у верхні та нижні ДШ, а це неможливо без порушення моторики стравоходу.

Традиційно вважають, що стравохід – це складна м'язова трубка, яка використовує скоординовану перистальтику та деглотуюче розслаблення верхнього та нижнього стравохідних сфінктерів для транспортування болюсу з глотки до шлунка. Стравохід людини сформований двома ділянками: верхньою (шийною) частиною, що складається переважно з поперечно-смугастих м'язів, та нижньою (грудною), що складається з гладких м'язів. Отже, нервово-м'язова організація і механізм перистальтичних скорочень у цих двох частинах істотно відрізняється. Порушення скоординованої перистальтики тіла стравоходу або ковтального розслаблення НСС може призвести до обструктивних симптомів: дисфагії, болю в грудях некардіологічного походження та регургітації [40,41].

У нормальному фізіологічному стані протидією регургітації є антирефлюксний механізм (внутрішній і зовнішній рефлюксний бар'єр) як складна взаємодія між анатомічною структурою та фізіологією. Він включає ВСС, НСС, кут Гіса, ніжку діафрагми, діафрагмально-стравохідну зв'язку, скоординовану перистальтику стравоходу (пов'язану з ковтанням), кислотостійкість і очисну здатність слизової оболонки стравоходу [42,43].

Провідна роль у складній взаємодії анатомо-фізіологічного антирефлюксного бар'єра в стравохідно-шлунковому переході належить НСС, який підтримує постійний тиск, незважаючи на зміни положення тіла або коливання внутрішньочеревного тиску. Транзиторне розслаблення НСС, яке нині визначають як основну причину ГЕРХ, може виникати й у здорових осіб із нормальним тиском НСС, але на відміну від фізіологічних умов, коли рефлюкс виявляється переважно газовим вмістом і здебільшого не має очевидних симптомів, за патологічних умов, а саме при збільшенні кількості та/або тривалості епізодів, він частіше характеризується саме кислотним вмістом. Це й спричиняє симптоматику «типового рефлюксного синдрому» при ЛФР [43,44]. Останній етап протидії рефлюксу шлункового вмісту до ДШ полягає у складній взаємодії м'язів ВСС і дистального відділу глотки, що в нормі відкриваються лише під час ковтання. Щодо патогенезу ЛФР, то, за найновішими даними, провідну роль відіграє саме порушення функції ВСС, а оскільки його також контролює блукаючий нерв, як і НСС, то дисфункція автономної нервової системи може спричинити порушення регуляції шлункової перистальтики й функцій стравохідних сфінктерів [23,45,46].

Зв'язок між ЛФР із порушеннями ВСС і моторикою стравоходу дав змогу дослідникам під час стравохідної манометрії високої роздільної здатності (HREM) точно оцінити стан сфінктера та функцію стравоходу. Порушення функції стравоходу визначено у третини пацієнтів із ЛФР або ГЕРХ, у яких доведено наявність анатомічних і манометричних аномалій [47,48].

Описуючи другий етіопатогенетичний механізм формування ЛФР периферичної або центральної гіперсенситизації з підвищеною чутливістю слизових оболонок і реалізацією нейронно-опосередкованих рефлексів, слід говорити про теорію езофаготрахеобронхіальних рефлексів. Згідно з нею, закиснення дистального відділу стравоходу може спричинити

симптомокомплекс ЛФР через прямий вплив на верхню частину стравоходу та гортаноглоткові ділянки або опосередковано – шляхом стимуляції блукаючого нерва через мікроаспірації шлункового вмісту на нижню частину стравоходу, запускаючи вагусний рефлекс [6,49].

Підтверджено, що стравохідне та бронхіальне дерева мають спільне ембріональне походження, а отже між ними є спільний вагусний рефлекторний шлях. Тому теорія полягає в тому, що рефлюксат стимулює дистальні хеморецептори слизової оболонки стравоходу, що у відповідь активують медіатори запалення, еферентні нервові закінчення вивільняють субстанцію Р, пов'язаний із геном кальцитоніну пептид та інші нейропептиди, внаслідок цього рефлекс блукаючого нерва зумовлює позастравохідні прояви. Показано, що формування цих рефлексів відбувається у зв'язку з «посиленням» сприйняття болю через периферичну та/або центральну гіперсенситизацію [6,50]. Як один з її механізмів визначають активацію чутливих нервів хімічними речовинами. Доведено роль рецепторів TRPV1, TRPA1, TRPV4, P2X3, що залучені до периферичної та центральної сенсорної передачі, їх вважають ключовими в розвитку кашльового й гортаного гіперрефлексів [51,52]. Показано також, що блокатори P2X3 значно зменшують частоту нападів у пацієнтів із рефрактерним кашлем, і тому дійшли висновку про сенсорне походження симптомів.

Отже, хронічний симптомокомплекс скарг при ЛФР можна визначити як певною мірою перебільшену захисну реакцію слизової оболонки глотки та горла, на відміну від звичайного гострого кашлю, який сам по собі є одним із головних захисних рефлексів дихальних шляхів, що спрямований на запобігання впливу шкідливих агентів на слизову оболонку. У разі подразнень, що тривають довго та надмірно, виникає порушення регуляції, запускається не тільки кашльовий рефлекс, але й відбувається аномальна активація комплексу захисних ларингофарингеальних рефлексів, як-от закриття гортані, ларингоспазм, апное, рефлекс видиху та рефлекс ковтання, що значно обтяжує стан пацієнта та ускладнює перебіг хвороби [53].

Науковці наголошують, що негативні нав'язливі симптоми, що обтяжують перебіг хвороби у пацієнтів із ЛФР, ґрунтуються в тому числі й на фізіологічних захисних рефлексах, які за нормальних умов через подразнення сенситизованих нервових рецепторів глотки кислими речовинами запускають термінові захисні механізми на закриття гортані (рефлекс аддуктора), кашльовий рефлекс, бронхоспазм, гіперсекрецію слизу, мимовільне ковтання [25]. Саме на підставі цих даних пояснюють доволі частий симптомокомплекс кашлю та прочищення горла для зменшення дискомфорту в пацієнтів із ЛФР. Однак ці дії, що тривають довго та стають стереотипними, посилюють набряк і пошкодження слизової оболонки. Це призводить до сенсорних порушень, запускає порочне коло хронічних скарг, пов'язаних із ЛФР, спричиняє формування ларингофарингеальної сенсомоторної дисфункції.

М'язовий перенавантажувальний патогенетичний варіант формування ЛФР спричинений кількома факторами: надмірним тривалим навантаженням, що часто пов'язане з професійною діяльністю (співачи, лектори, вчителі тощо), та

механічним звуженням просвіту стравоходу або порушенням його релаксації, які пов'язані з гальмуванням ковтання (як-от при гіпомотильності стравоходу, – наприклад, при ахалазії, склеродермії або ідіопатичній неефективній перистальтиці), що послаблює очисну функцію стравоходу [47,48,54,55]. Припускають, що ці розлади пов'язані з гіпертрофією та гіперскоротливістю гладких м'язів, яка виникає ще до обструкції та зумовлена механічним навантаженням на них. Механо-стресовані гладкі м'язи вивільняють цитокіни та інші молекули, що можуть залучати та мікролокалізувати тучні клітини до пучків гладких м'язів, і їхні продукти потенціюють дію один одного. Діючи паракринно, прозапальні медіатори та цитокіни індують генетичні та епігенетичні зміни в гладких м'язах, що призводить до гіперскоротливості, гіпертрофії та порушення релаксації [56,57]. У праці J. R. Lechien et al. описано поширеність ознак ЛФР серед співаків: 18,1–73,4 % в обстежених без скарг, 18,1–73,4 % серед тих, хто мав скарги на дисфонію, кашель, дискомфорт («клубок») у горлі тощо [58].

Гіпотонічно-гіпотрофічний варіант формування ЛФР пов'язаний зі зниженням тону та скоротливої здатності м'язів стравоходу як наслідок системних або метаболічних захворювань, що спричиняють дегенерацію або функціональну слабкість м'язових волокон, зокрема при міастенії, залізодефіцитній анемії, хворобі Кушинга та інших патологіях, які асоційовані з гіпотрофією м'язової тканини.

Імунне запалення визначають як важливу причину стриктур стравоходу, гіперсенситизації слизової оболонки та втрати гальмівної нейротрансмісії. Крім традиційної парадигми прямого хімічного впливу шлункового вмісту на слизову оболонку ДШ при ЛФР, вивчають концепцію імунологічної відповіді. Вона полягає в тому, що рефлюкс-езофагіт виникає не через пошкоджувальну дію кислоти та ферменту, а саме через цитокін-опосередковане запалення, де лімфоцитарна інфільтрація в підслизовій оболонці відбувається значно раніше, ніж ерозія поверхневих епітеліальних клітин. Це визначають як початкову подію та первинний механізм, і ключовими при цьому є сигнальний шлях NLRP3/IL-1 β та фактор-2 альфа (HIF-2 α), індуковані гіпоксією [59]. Щодо імунологічних аспектів впливу, то нині підтверджено порушення регуляції імунної системи слизової оболонки верхніх ДШ у відповідь на ЛФР. Зміни бар'єрної функції слизової оболонки, інфільтрацію CD8⁺ Т-клітинами, активацію клітин CD1d/NKT і високу експресію TNF- α , IL-6 та IL-8 визначають при запальних процесах, що спричинені ЛФР [60].

Рефлюкс безлічі гастродуоденальних ферментів призводить ще й до істотних змін мікробіому верхніх ДШ. Так, мікрофлора пацієнтів із ЛФР істотно відрізняється від такої у здорових людей. Згідно з результатами дослідження Н. Chen et al. мікробіоту дослідної групи становили *Streptococcus*, *Prevotella*, *Haemophilus*, *Neisseria*, *Actinobacillus*, *Fusobacterium* та *Porphyromonas* [61]. В іншому клінічному спостереженні, що здійснено за участю дітей дошкільного віку з назофарингеальними проявами ГЕРХ, контамінацію слизових оболонок зіву та носу мікрофлорою виявлено у 95,5 % випадків із превалюванням *Haemophilus influenzae*. Ба більше, у 63,6 % дітей цієї групи висівали більше ніж два мікроорганізми, що може свідчити про істотне порушення стану колонізаційної

2



Рис. 2. Схема етіопатогенетичних компонентів формування хронічного ЛФР.

резистентності в назофарингеальній зоні та агресивний вплив кислого рефлюксату на слизову оболонку [62].

Наведені на *рис. 1* чотири ймовірних варіанти пошкодження описують тільки механізми альтерації, без пояснення причин хронізації процесу, який власне й формує складну патогенетичну матрицю хвороби, різної за фенотипом, з унікальними кофакторами схильності. Наступне детальне дослідження етіопатогенезу ЛФР дало змогу окреслити ширшу концепцію його формування, що доцільно розглядати як комбінацію різних чинників, які безпосередньо пошкоджують слизову оболонку ДШ, нервову (автономну) дисрегуляцію з гуморально-метаболическими зсувами на фоні асоціації з несприятливими чинниками (поліморфізм генів, вік, стать, шкідливі звички тощо) (*рис. 2*).

Нині підтверджено взаємодію багатфакторних патофізіологічних механізмів, що беруть участь у формуванні функціональних шлунково-кишкових розладів, зокрема й ЛФР. Римський консенсус IV, опублікований у травні 2016 року, визначив їх як групу розладів, класифікованих за шлунково-кишковими симптомами, що пов'язані з будь-якою комбінацією порушень моторики, вісцеральної гіперчутливості, зміненої функції слизової оболонки та імунної системи, кишкової мікробіоти та/або обробки інформації центральною нервовою системою. Важливим стало виокремлення розділу з «Біопсихосоціальними аспектами функціональних розладів шлунково-кишкового тракту» [63].

Вважають, що ШКТ іннервується внутрішньою (ентеральною) кишковою нервовою системою та зовнішньою вегетативною (автономною) нервовою системою. Хоча для функцій ШКТ характерним є істотний автоматизм, координований ентеральною нервовою системою, центральна нервова система забезпечує зовнішні нейронні входи, вза-

ємодіючи з ентеральною через вегетативну іннервацію для регулювання, модуляції та контролю функцій ШКТ. Дисфункції парасимпатичної, симпатичної нервової систем або обох разом зумовлюють порушення комунікації між кишечником і мозком, і це може спричинити функціональні розлади, зокрема й ЛФР [64,65].

Спільна вагусна іннервація стравоходу та ДШ, конвергенція парасимпатичних аферентних шляхів у стовбурі мозку забезпечують механізм, через який рефлюксні явища, обмежені стравоходом, можуть спричинити такі реакції ДШ, як бронхоспазм і кашель. Отже, сучасна концепція патогенезу ЛФР стає складною і багатогранною. Вважають, що центральна та периферична сенситизація нервової системи має вирішальне значення для хронізації процесу, і порушення опрацювання сигналів призводить до посиленого сприйняття рефлюксних подій. Психологічні фактори, як-от тривога та стрес, посилюють сприйняття симптомів і тісно пов'язані з початком і персистенцією ЛФР, оскільки формується вищий рівень вісцеральної гіперчутливості, тривоги та депресії при ендоскопічно негативних фенотипах рефлюксу [66,67].

У результаті експериментальних досліджень патогенезу вплив стресу на функції ШКТ доведено: відбувається не тільки зміна балансу вегетативної регуляції, але безпосереднє збільшення проникності слизової оболонки стравоходу. Виявлено зв'язок між стресом і впливом кислотного пепсину на слизову оболонку верхніх ДШ, що зумовлює підвищену проникність і розширення міжклітинних просторів [68].

Сенсорну іннервацію слизової оболонки стравоходу забезпечують і блукаючі, й спінальні шляхи; спинномозкові аферентні нерви визначено як критично важливі для ноцицепції у відповідь на кислотний рефлюкс та сенсibiлізацію, спричинену запаленням. Відомо, що вагусні аферентні во-

локна можуть відігравати певну роль у модуляції больового сигналу [69], імовірно, через проєкції з nucleus tractus solitarius (NTS), що бере участь у центральній обробці болю [70]. Молекулярні механізми, які лежать в основі цієї сенсibiliзації, нині вивчають; припускають, що нейроімунні механізми відіграють важливу роль, як і інші вісцеральні больові стани [71,72,73]. Отже, ГЕРХ і ЛФР пов'язують з автономною (вегетативною) дисфункцією, яку можна ідентифікувати за допомогою моніторингу варіабельності серцевого ритму та лікувати, відновлюючи вегетативну дисфункцію за допомогою нейромодуляції [74].

Щодо несприятливих факторів, які в різних варіантах комбінуються у пацієнтів із ЛФР, варто проаналізувати найчастіші з них, які значно обтяжують його перебіг. Так, за даними багатьох дослідників, ГЕРХ / ЛФР частіше зумовлені низкою факторів, подеколи – комбінацією факторів, але ізольовано вони не можуть стати основним етіологічним чинником хронізації нозології [20,49,75].

Доведено, що генетичні фактори відіграють важливу роль у розвитку ГЕРХ і ЛФР, їхніх симптомів та ускладнень (стравохід Барретта, аденокарцинома стравоходу); за оцінками, спадковість становить 31–43 %. Виявлено численні генетичні локуси, зокрема FOXP1, MHC, CCND1 та інші, що асоціюються з підвищеним ризиком ГЕРХ. Визначено також спільні генетичні механізми для ГЕРХ і метаболічного синдрому, зокрема вплив поліморфізмів rs10419226, rs2687201, rs10852151 та rs520525, що підтверджує полігенну природу захворювання [75,76]. Встановлено, що поліморфізм гена CYP2C19 RM (швидкі метаболізатори) та UM (ультрашвидкі метаболізатори) зумовлює зниження чутливості до ІПП і є фактором схильності до рефрактерної ГЕРХ. У таких пацієнтів визначають більш виражене запалення слизової оболонки стравоходу й ендоскопічно, і гістологічно, а також частішим є гіпотонічний базальний тиск НСС, що потребує індивідуального підходу з оцінюванням дозування ІПП, що орієнтований на генотип CYP2C19, як стандарту лікування [77].

Відмінності ЛФР і ГЕРХ залежно від статі пацієнтів пов'язані зі змінною реактивністю епітелію стравоходу до гастродуоденального вмісту, впливом гормонів і залежать від фізіологічних особливостей організму. Відомо, що естроген, який регулює секрецію шару бікарбонату (HCO_3^-) слизової оболонки шлунка, відіграє ключову роль у підтримці цілісності шлунково-кишкового епітеліального бар'єра, зменшенні запальних реакцій і зміцненні фізіологічних бар'єрів. Відомо, що в жінок частіше визначають печію, регургітацію та позастравохідні симптоми, які сильніше впливають на якість життя [78,79]. Клінічно грижу стравохідного отвору частіше виявляють у жінок, а виразкова хвороба, запалення шлунка чи дванадцятипалої кишки, інфекція *Helicobacter pylori* більш поширені серед чоловіків [80].

ЛФР діагностують у пацієнтів усіх вікових груп, але його частота та прояви змінюються залежно від віку. У дітей раннього віку розвиток ЛФР пов'язаний із незрілістю м'язів стравоходу (незрілістю ВСС і НСС), меншою відстанню від шлунка до горла та частим горизонтальним положенням тіла, що призводить до рефлюксу та зригання [63,81]. У дорослих ЛФР зазвичай асоціюється з такими факторами,

як ожиріння, стрес, куріння, анатомічні аномалії та розвитком грижі стравохідного отвору діафрагми [20,42,78,82]. Кількість епізодів гіпофарингеального проксимального та дистального кислотного рефлюксу стравоходу значно більша в осіб похилого віку, оскільки у старшому віці ризик ЛФР підвищується через ослаблення тону м'язів стравоходу, зміни в його структурі, супутні захворювання та збільшення ймовірності виникнення ускладнень [24,83]. Тому вік є важливим чинником, який слід брати до уваги під час діагностики ЛФР і вибору лікувальної тактики.

Куріння тютюну та вживання алкоголю – важливі несприятливі та обтяжувальні фактори розвитку ЛФР, оскільки впливають на функціонування НСС і моторну функцію ШКТ. Доведено, що куріння спричиняє зниження м'язового тону НСС через блокування холінергічних рецепторів нікотином і розслаблення його кругових м'язових волокон. Крім того, куріння зменшує секрецію слини, багатої бікарбонатами, що в стравоході є ключовим чинником нейтралізації та очищення від кислоти. Вживання алкоголю, як і куріння, знижує тиск НСС у стані спокою, порушує ефективність перистальтики стравоходу, стимулює секрецію шлункової кислоти та чинить прямий ушкоджувальний вплив на слизову оболонку стравоходу, зумовлюючи кислотне ураження та посилюючи рефлюкс [81].

ЛФР може бути опосередковано спричинений чи посилений певними лікарськими засобами – через зниження тону НСС, вплив на моторику травного тракту або посилення секреції шлункової кислоти. До таких препаратів належать антихолінергічні засоби, бензодіазепіни, кальцієві антагоністи, нестероїдні протизапальні засоби, опіоїди та гормональні препарати на основі прогестерону. Приймання цих ліків може погіршувати симптоми ЛФР, підвищуючи ризик рефлюксу шлункового вмісту. Це важливо враховувати, оцінюючи потенційний вплив призначених медикаментів, і за необхідності коригувати терапію.

Дієта та харчові звички відіграють важливу роль у патогенезі ГЕРХ і ЛФР. Так, споживання продуктів із високим вмістом жирів, ферментованих оліго-, ди-, моносахаридів і/або поліолів (FODMAP), алкоголю, кофеїну, шоколаду, гострих і кислих страв, а також пізні прийоми їжі та переїдання можуть спричинити транзиторне розслаблення НСС, впливати на рН шлунка й посилювати симптоми рефлюксу. Навіть без фармакологічних втручань модифікація дієти та харчових звичок, дотримання низькокислотної дієти, уникнення вживання FODMAP, газованих напоїв, цитрусових і продуктів із високим вмістом жиру можуть сприяти зниженню ризику і зменшенню симптомів у пацієнтів із ЛФР або у хворих, резистентних до ІПП. Отже, модифікація дієти і харчових звичок є одним із ключових компонентів у профілактиці та лікуванні ЛФР [84].

Ожиріння та надмірна маса тіла – важливі фактори формування та прогресування ЛФР і ГЕРХ. Найновіші дослідження дали підстави зробити висновок, що ожиріння є незалежним фактором ризику, і ймовірність розвитку захворювання зростає зі збільшенням індексу маси тіла [20,42,85,86,87,88]. Пацієнти з ЛФР та ожирінням частіше мають тяжкий перебіг захворювання з більшою часткою ГЕРХ і кислотної форми

ЛФР, що може потребувати інтенсивної терапії ІПП. Патологічні механізми, що пояснюють зв'язок між надмірною масою тіла, ЛФР і ГЕРХ, суперечливі, але найпоширенішою є механічна гіпотеза: вісцеральне ожиріння та носіння тісного одягу (зокрема, поясного ремня) спричиняють підвищення внутрішньочеревного та внутрішньошлункового тиску. Це підвищує ризик розвитку грижі стравохідного отвору діафрагми та прояву ГЕРХ. Інші гіпотези пов'язані зі збільшенням частоти і тривалості спонтанних релаксацій НСС у пацієнтів із надмірною масою тіла, а його низький тонус разом із моторною дисфункцією шлунка можуть бути пов'язані з дисрегуляцією автономної нервової системи.

Вагітність має подібний до вісцерального ожиріння механізм внаслідок підвищення внутрішньочеревного тиску зі зростанням плода. Крім того, гормональні зміни, зокрема підвищення рівнів естрогену та прогестерону, також знижують тонус НСС, зумовлюючи рефлюкс шлункового вмісту в стравохід і гортань [89].

ЛФР також може бути пов'язаний із різними медичними станами та поведінковими факторами, як-от синдромом Золлінгера–Еллісона (характеризується надмірною секрецією шлункової кислоти внаслідок гіперпродукції гастрину), розладами сполучної тканини (можуть послаблювати м'язи стравоходу, наприклад, при склеродермії), хітальною грижею (коли верхня частина шлунка виступає через діафрагму в грудну порожнину), положенням тіла (перебування в горизонтальному положенні після їди може спричинити рефлюкс через зниження тону НСС) тощо [90].

Отже, досі немає золотого діагностичного стандарту для підтвердження розвитку ЛФР або чіткої диференціації його від інших причин респіраторних симптомів. Найчастіше основою сучасного діагностичного процесу залишається виявлення характерних клінічних ознак та емпіричне дослідження ефективності антирефлюксних препаратів. Досі не сформовано стандартизованих протоколів діагностики чи лікування. Рекомендовані діагностичні підходи включають дуже велику кількість низько- та високоінвазивних методів, як-от визначення бікарбонатів слини, фосфату, неорганічних аніонів (Cl^- , NO_2^- , NO_3^- , SO_4^{2-} , SCN^-), органічних аніонів (ацетат, бутират), рівня пепсину в слині, ларингоскопічне дослідження, багатоканальну внутрішньопросвітну імпедансну рН-метрію (НЕМІІ-рН), манометрію, 24-годинний моніторинг рефлюксу та безпосереднє вимірювання рН, визначення складу аерозолію рідин у глотці за допомогою малоінвазивного зонда, анкетування, дослідження варіабельності серцевого ритму, аналіз імунограми тощо. Втім, увесь цей складний діагностичний комплекс не дає змоги чітко встановити діагноз та обрати ефективний клінічний протокол.

Відмінності фенотипів ЛФР, що включають неперифіковані хронічні симптоми горла, для клініцистів залишаються дилемою, оскільки на практиці фахівці мають справу з клінічною неоднозначністю та нечіткими напрямками лікування. Етіологія та патофізіологія ЛФР, незважаючи на поглиблення знань про цей стан, як і раніше мають невирішені клінічні кореляції. Сучасні дослідження частіше поляризують, а не об'єднують, а висновки подеколи суперечать клінічним таксономіям і спеціалізованим концепціям.

Отже, за результатами аналізу відомостей наукової літератури, недостатність знань про патогенез формування ЛФР, чимала кількість факторів ризику, різноманітність симптомів та ознак, обмеженість сучасних діагностичних методів і відсутність класифікації цього стану як окремого захворювання залишаються основною проблемою під час розроблення принципів його ранньої діагностики та лікування. Клінічну дилему ЛФР нині розглядають не тільки в межах окремого синдрому з власною патофізіологією та унікальними клінічними проявами – у більшості науковців складається картина патогенетичних варіантів або типових фенотипів хвороби, у яких більш-менш подібні комбінації симптомів (атипова ГЕРХ, астма, хронічний синдром кашлю у верхніх ДШ тощо) супроводжуються іноді діаметрально різними результатами лабораторних та інструментальних обстежень, асоціаціями з іншими захворюваннями та багатфакторними біопсихосоціальними впливами.

Вважаємо, що чітке розрізнення окремих патогенетичних варіантів ЛФР, що матимуть високоспецифічні морфологічні, структурні, функціональні, біохімічні, інструментальні та психометричні характеристики, сприятиме розробленню нових інтегративних та ефективних фармакологічних підходів до лікування, крім цільової терапії рефлюксу.

Висновки

1. ЛФР є однією з найскладніших і соціально найактуальніших проблем сучасної медицини. Значна варіабельність чинників розвитку ЛФР не дає змоги сформулювати єдиний діагностичний алгоритм, а складний розгалужений патогенез обґрунтовує доцільність індивідуалізованого підходу до програми лікування.

2. Розрізнення окремих патогенетичних варіантів або типових фенотипів ЛФР зі специфічними кластерами морфологічних, структурних, функціональних, біохімічних, інструментальних і психометричних характеристик сприятиме розробленню високоефективних інтегративних фармакологічних підходів до лікування.

Перспективи подальших досліджень полягають у розробці алгоритмів діагностики, що ґрунтуватимуться на фенотипі ларингофагеального рефлюксу та враховуватимуть індивідуальні особливості пацієнтів (генетичні маркери, стан автономної нервової системи та показники кислотного і некислотного рефлюксу).

Фінансування

Дослідження здійснено в рамках НДР Запорізького державного медико-фармацевтичного університету на тему: «Удосконалення діагностичного алгоритму ларингофарингеального рефлюксу» за програмою наукових досліджень і розробок, що фінансується за кошти виконавців, державний реєстраційний № 0124U004506 (2024–2028).

Відомості про авторів:

Криштал В. М., аспірант каф. патологічної фізіології з курсом нормальної фізіології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет; лікар-отоларинголог Навчально-наукового медичного центру «Університетська клініка» Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, Україна.
ORCID ID: 0000-0002-3836-514X

Мельнікова О. В., канд. мед. наук, доцент каф. патологічної фізіології з курсом нормальної фізіології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.
ORCID ID: 0000-0002-6807-8440

Хоролець О. В., д-р філософії, старший викладач каф. патологічної фізіології з курсом нормальної фізіології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.
ORCID ID: 0009-0006-4499-3165

Ганчева О. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. патологічної фізіології з курсом нормальної фізіології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.
ORCID ID: 0000-0001-7339-7078

Information about the authors:

Kryshchal V. M., MD, PhD Student of the Department of Pathological Physiology with the Course of Normal Physiology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University; Otolaryngologist at the Medical Educational and Scientific Center "University Clinic" of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

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

Khorolets O. V., MD, PhD, Senior Lecturer of the Department of Pathological Physiology with the Course of Normal Physiology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Hancheva O. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pathological Physiology with the Course of Normal Physiology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.



Ольга Ганчева (Olha Hancheva)
gancheva_olga@i.ua

References

- Mishra P, Agrawal D, Chauhan K, Kaushik M. Prevalence of Laryngopharyngeal Reflux Disease in Indian Population. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2022;74(Suppl 2):1877-81. doi: [10.1007/s12070-020-01882-1](https://doi.org/10.1007/s12070-020-01882-1)
- Li CF, Zhang LH, Wang WL, Cao J, Wang YG, Zhao YX. [The prevalence and relationship between laryngopharyngeal reflux disease, anxiety and depression in otolaryngology outpatients]. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi.* 2020;55(3):241-8. Chinese. doi: [10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2020.03.010](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2020.03.010)
- Lechien JR, Vaezi MF, Chan WW, Allen JE, Karkos PD, Saussez S, et al. The Dubai Definition and Diagnostic Criteria of Laryngopharyngeal Reflux: The IFOS Consensus. *Laryngoscope.* 2024;134(4):1614-24. doi: [10.1007/s12070-020-01882-110.1002/lary.31134](https://doi.org/10.1007/s12070-020-01882-110.1002/lary.31134)
- Yadlapati R, Kaizer AM, Sikavi DR, Greytak M, Cai JX, Carroll TL, et al. Distinct Clinical Physiologic Phenotypes of Patients With Laryngeal Symptoms Referred for Reflux Evaluation. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022;20(4):776-86.e1. doi: [10.1016/j.cgh.2021.05.025](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.05.025)
- Lechien JR, Akst LM, Hamdan AL, Schindler A, Karkos PD, Barillari MR, et al. Evaluation and Management of Laryngopharyngeal Reflux Disease: State of the Art Review. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019;160(5):762-82. doi: [10.1177/0194599819827488](https://doi.org/10.1177/0194599819827488)
- Lee JS, Jung AR, Park JM, Park MJ, Lee YC, Eun YG. Comparison of Characteristics According to Reflux Type in Patients With Laryngopharyngeal Reflux. *Clin Exp Otorhinolaryngol.* 2018;11(2):141-5. doi: [10.21053/ceo.2017.00577](https://doi.org/10.21053/ceo.2017.00577)
- Wu Y, Wang J, Huang Q, Peng T, Zhao L, Feng G, et al. The Relationship Between Gastroesophageal Reflux Disease and Laryngopharyngeal Reflux Based on pH Monitoring. *Ear Nose Throat J.* 2021;100(4):249-53. doi: [10.1177/0145561320971915](https://doi.org/10.1177/0145561320971915)
- Jing W, Luo W, Lou L. Diagnostic utility of salivary pepsin in laryngopharyngeal reflux: a systematic review and meta-analysis. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2023;89(2):339-47. doi: [10.1016/j.bjorl.2022.10.050](https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2022.10.050)
- Lien HC, Wang CC, Kao JY, Yeh HZ, Hsu JY, Lee SW, et al. Distinct physiological characteristics of isolated laryngopharyngeal reflux symptoms. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18(7):1466-74.e4. doi: [10.1016/j.cgh.2019.08.064](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.08.064)
- Shilpa C, Sandeep S, Chandresh S, Grampurohit A, Shetty TS. Laryngopharyngeal reflux and GERD: correlation between reflux symptom index and reflux finding score. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019;71(Suppl 1):684-8. doi: [10.1007/s12070-018-1480-7](https://doi.org/10.1007/s12070-018-1480-7)
- Liu CP, Jiang AY, Chen F, Wu J, Wang SY, Cao L, et al. Predictive value of laryngeal mucosa pepsin in therapeutic response of laryngopharyngeal reflux. *J Voice.* 2024;38(6):1412-8. doi: [10.1016/j.jvoice.2022.05.013](https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2022.05.013)
- Lechien JR, Bobin F. Variability and accuracy of multiple saliva pepsin measurements in laryngopharyngeal reflux patients. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2023;52(1):66. doi: [10.1186/s40463-023-00670-5](https://doi.org/10.1186/s40463-023-00670-5)
- Carroll TL, Werner A, Nahikian K, Dezube A, Roth DF. Rethinking the laryngopharyngeal reflux treatment algorithm: evaluating an alternate empiric dosing regimen and considering up-front, pH-impedance, and manometry testing to minimize cost in treating suspect laryngopharyngeal reflux disease. *Laryngoscope.* 2017;127(Suppl 6):S1-13. doi: [10.1002/lary.26806](https://doi.org/10.1002/lary.26806)
- Duricek M, Banovcin P Jr, Halickova T, Hyrdel R, Kollarik M. Comprehensive analysis of acidic pharyngeal reflux before and after proton pump inhibitor treatment in patients with suspected laryngopharyngeal reflux. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2020;32(2):166-74. doi: [10.1097/MEG.0000000000001584](https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001584)
- O'Hara J, Stocken DD, Watson GC, Fouweather T, McGlashan J, MacKenzie K, et al. Use of proton pump inhibitors to treat persistent throat symptoms: multicentre, double blind, randomised, placebo controlled trial. *BMJ.* 2021;372:m4903. doi: [10.1136/bmj.m4903](https://doi.org/10.1136/bmj.m4903)
- Tseng WH, Hsu WC, Yang TL, Hsiao TY, Wu JF, Lee HC, et al. Proton Pump Inhibitor-unresponsive Laryngeal Symptoms Are Associated With Psychological Comorbidities and Sleep Disturbance: A Manometry and Impedance-pH Monitoring Study. *J Neurogastroenterol Motil.* 2023;29(3):314-25. doi: [10.5056/jnm22099](https://doi.org/10.5056/jnm22099)
- Liu K, Krause A, Yadlapati R. Quality of Life and Laryngopharyngeal Reflux. *Dig Dis Sci.* 2023;68(9):3527-33. doi: [10.1007/s10620-023-08027-8](https://doi.org/10.1007/s10620-023-08027-8)
- Yadlapati R, Kaizer AM, Sikavi DR, Greytak M, Cai JX, Carroll TL, et al. Distinct Clinical Physiologic Phenotypes of Patients With Laryngeal Symptoms Referred for Reflux Evaluation. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022;20(4):776-786.e1. doi: [10.1016/j.cgh.2021.05.025](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.05.025)
- Wang L, Wang G, Li L, Fan X, Liu H, Sun Z, et al. Relationship between laryngopharyngeal reflux disease and gastroesophageal reflux disease based on synchronous esophageal and oropharyngeal Dx-pH monitoring. *Am J Otolaryngol.* 2020;41(3):102441. doi: [10.1016/j.amjoto.2020.102441](https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2020.102441)
- Lechien JR, Bobin F, Muls V, Saussez S, Hans S. Laryngopharyngeal Reflux Disease is More Severe in Obese Patients: A Prospective Multicenter Study. *Laryngoscope.* 2021;131(11):E2742-8. doi: [10.1002/lary.29676](https://doi.org/10.1002/lary.29676)
- Kröger K, Holzinger F, Trauth J, Koch M, Heintze C, Gehrke-Beck S. Chronic cough. *Dtsch Arztebl Int.* 2022;119(5):59-65. doi: [10.3238/arztebl.m2021.0396](https://doi.org/10.3238/arztebl.m2021.0396)
- Koufman JA, Aviv JE, Casiano RR, Shaw GY. Laryngopharyngeal reflux: position statement of the committee on speech, voice, and swallowing disorders of the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002;127(1):32-5. doi: [10.1067/mhn.2002.125760](https://doi.org/10.1067/mhn.2002.125760)
- Lechien JR, Saussez S, Mayo-Yanez M, Iannella G, Vaira LA. Reflux symptoms may develop in cases of throat mucosa injury, stress and related-autonomic nerve dysfunction. *Am J Otolaryngol.* 2023;44(1):103687. doi: [10.1016/j.amjoto.2022.103687](https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2022.103687)
- Kuzy J, Marshall C, Ranjbar PA, Alnouri G, Omari AA, Sethi HK, et al. Characterization of Laryngopharyngeal Reflux in the Elderly Population. *J Voice.* 2024:S0892-1997(23)00366-1. doi: [10.1016/j.jvoice.2023.11.005](https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2023.11.005)
- Lee JS, Jung AR, Park JM, Park MJ, Lee YC, Eun YG. Comparison of Characteristics According to Reflux Type in Patients With Laryngopharyngeal Reflux. *Clin Exp Otorhinolaryngol.* 2018;11(2):141-5. doi: [10.21053/ceo.2017.00577](https://doi.org/10.21053/ceo.2017.00577)
- Kikuchi A, Kawamoto R, Mizumoto J, Akase T, Ninomiya D, Kumagi T. A case of laryngopharyngeal reflux-associated chronic cough: misinterpretation of treatment efficacy causes diagnostic delay. *J Gen Fam Med.* 2020;21(6):258-60. doi: [10.1002/jgf2.348](https://doi.org/10.1002/jgf2.348)
- Lechien JR, Bobin F, Muls V, Horoi M, Thill MP, Dequanter D, et al. Patients with acid, high-fat and low-protein diet have higher laryngopharyngeal reflux episodes at the impedance-pH monitoring. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020;277(2):511-20. doi: [10.1007/s00405-019-05711-2](https://doi.org/10.1007/s00405-019-05711-2)
- Li Y, Xu G, Zhou B, Tang Y, Liu X, Wu Y, et al. Effects of acids, pepsin, bile acids, and trypsin on laryngopharyngeal reflux diseases: physiopathology and therapeutic targets. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2022;279(6):2743-52. doi: [10.1007/s00405-021-07201-w](https://doi.org/10.1007/s00405-021-07201-w)

29. Kowalik K, Krzeski A. The role of pepsin in the laryngopharyngeal reflux. *Otolaryngol Pol.* 2017;71(6):7-13. doi: [10.5604/01.3001.0010.7194](#)
30. Doukas PG, Vageli DP, Sasaki CT, Judson BL. Pepsin promotes activation of epidermal growth factor receptor and downstream oncogenic pathways, at slightly acidic and neutral pH, in exposed hypopharyngeal cells. *Int J Mol Sci.* 2021;22(8):4275. doi: [10.3390/ijms22084275](#)
31. Yin CY, Zhang SS, Zhong JT, Zhou SH. Pepsin and laryngeal and hypopharyngeal carcinomas. *Clin Exp Otorhinolaryngol.* 2021;14(2):159-68. doi: [10.21053/ceo.2020.00465](#)
32. Samuels TL, Blaine-Sauer S, Yan K, Plehova K, Coyle C, Johnston N. Topical alginate protection against pepsin-mediated esophageal damage: E-cadherin proteolysis and matrix metalloproteinase induction. *Int J Mol Sci.* 2023;24(9):7932. doi: [10.3390/ijms24097932](#)
33. Zubčić Ž, Mendeš T, Včeva A, Mihalić H, Bogović V, Milanković SG. Presence of pepsin in laryngeal tissue and saliva in benign and malignant neoplasms. *Biosci Rep.* 2020;40(11):BSR20200216. doi: [10.1042/BSR20200216](#)
34. Choi YS, Na HG, Bae CH, Song SY, Kim YD. Pepsin exposure in a non-acidic environment upregulates mucin 5AC (MUC5AC) expression via matrix metalloproteinase 9 (MMP9)/nuclear factor κ B (NF- κ B) in human airway epithelial cells. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2021;11(5):894-901. doi: [10.1002/alf.22685](#)
35. Im NR, Lee DY, Kim B, Kim J, Jung KY, Kim TH, Baek SK. Role of matrix metalloproteinases 7 in the pathogenesis of laryngopharyngeal reflux: Decreased E-cadherin in acid-exposed primary human pharyngeal epithelial cells. *Int J Mol Sci.* 2019;20(21):5276. doi: [10.3390/ijms20215276](#)
36. Aldahrani A, Powell J, Ladak S, Ali M, Ali S, Verdon B, Pearson J, Ward C. The potential role of bile acids in acquired laryngotracheal stenosis. *Laryngoscope.* 2018;128(9):2029-33. doi: [10.1002/lary.27105](#)
37. Sasaki CT, Doukas SG, Costa J, Vageli DP. Biliary reflux as a causal factor in hypopharyngeal carcinoma: New clinical evidence and implications. *Cancer.* 2019;125(20):3554-65. doi: [10.1002/cncr.32369](#)
38. Xiaopeng B, Tanaka Y, Ihara E, Hirano K, Nakano K, Hirano M, Oda Y, Nakamura K. Trypsin induces biphasic muscle contraction and relaxation via transient receptor potential vanilloid 1 and neurokinin receptors 1/2 in porcine esophageal body. *Eur J Pharmacol.* 2017;797:65-74. doi: [10.1016/j.ejphar.2017.01.004](#)
39. Bai X, Tanaka Y, Ihara E, Hirano K, Nakano K, Hirano M, et al. Trypsin induces biphasic muscle contraction and relaxation via transient receptor potential vanilloid 1 and neurokinin receptors 1/2 in porcine esophageal body. *Eur J Pharmacol.* 2017;797:65-74. doi: [10.1016/j.ejphar.2017.01.004](#)
40. Patel DA, Yadlapati R, Vaezi MF. Esophageal motility disorders: current approach to diagnostics and therapeutics. *Gastroenterology.* 2022;162(6):1617-34. doi: [10.1053/j.gastro.2022.162\(6\):1617-34](#)
41. Goyal RK, Rattan S. Role of mechanoregulation in mast cell-mediated immune inflammation of the smooth muscle in the pathophysiology of esophageal motility disorders. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2024;326(4):G398-G410. doi: [10.1152/ajpgi.00258.2023](#)
42. Yadlapati R, Kahrilas PJ, Fox MR, Bredenoord AJ, Prakash Gyawali C, Roman S, et al. Esophageal motility disorders on high-resolution manometry: Chicago classification version 4.0. *Neurogastroenterol Motil.* 2021;33(1):e14058. doi: [10.1111/nmo.14058](#). Erratum in: *Neurogastroenterol Motil.* 2024;36(2):e14179. doi: [10.1111/nmo.14179](#)
43. Savarino E, Bredenoord AJ, Fox M, Pandolfino JE, Roman S, Gyawali CP; International Working Group for Disorders of Gastrointestinal Motility and Function. Expert consensus document: Advances in the physiological assessment and diagnosis of GERD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;14(11):665-76. doi: [10.1038/nrgastro.2017.130](#)
44. Katzka DA, Kahrilas PJ. Advances in the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology.* 2020;158(5):1250-63. doi: [10.1053/j.gastro.2020.01.047](#)
45. Wang AM, Zhang Z, Zhang YJ, Wu H, Zhang WD, Ye M, et al. Association between laryngopharyngeal reflux disease and autonomic nerve dysfunction. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2019;276(8):2283-7. doi: [10.1007/s00405-019-05482-w](#)
46. Hutaurok SM, Kasim RS, Yusuf I. Autonomic nerve dysfunction in patient with laryngopharyngeal reflux: the study of heart rate variability findings. *Am J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2022;5(2):1175. doi: [10.1007/s00405-019-05482-w](#)
47. Benjamin T, Zackria S, Lopez R, Richter J, Thota PN. Upper esophageal sphincter abnormalities and high-resolution esophageal manometry findings in patients with laryngopharyngeal reflux. *Scand J Gastroenterol.* 2017;52(7):816-21. doi: [10.1080/00365521.2017.1322139](#)
48. Balouch B, Vaid A, Vontela S, Alnouri G, Sataloff RT. Anatomic and manometric abnormalities of the upper and lower esophageal sphincters in patients with reflux disease. *J Voice.* 2024;38(3):746-53. doi: [10.1016/j.jvoice.2021.11.008](#)
49. Wang Z, Chen Y, Sun H, Xiong J, Zeng Y, Chen Y, et al. Laryngopharyngeal reflux disease: Updated examination of pathophysiology and management. *World J Gastroenterol.* 2024;30(16):2209-28. doi: [10.3748/wjg.v30.i16.2209](#)
50. Phua SY, McGarvey LP, Ngu MC, Ing AJ. Patients with gastro-oesophageal reflux disease and cough have impaired laryngopharyngeal mechanosensitivity. *Thorax.* 2005;60:488-92. doi: [10.1136/thx.2004.026125](#)
51. Healey CA, O'Hara K, Lødrup AB, Boesby S, Drewes AM, Krarup AL. Esophageal submucosal injection of capsaicin but not acid elicits chest pain: demonstrating the presence and function of TRPV1 receptors in human esophagus. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2021;320(3):G350-6. doi: [10.1152/ajpgi.00438.2020](#)
52. Smith JA, McGarvey LPA, Sher MR, Holt K, Birring SS. Efficacy and tolerability of gefapixant for treatment of refractory or unexplained chronic cough: dose-response meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA.* 2023;329(5):412-21. doi: [10.1001/jama.2023.0205](#)
53. Ludlow CL. Laryngeal reflexes: physiology, technique, and clinical use. *J Clin Neurophysiol.* 2015;32(4):284-93. doi: [10.1097/WNP.0000000000000187](#)
54. Bianchi BL, Song PC, Amin MR, Branski RC. Quantifying laryngopharyngeal reflux in singers: perceptual and oropharyngeal pH monitoring data. *J Voice.* 2017;31(4):496.e1-496.e6. doi: [10.1016/j.jvoice.2016.10.014](#)
55. Jung DH, Park H. Is Gastroesophageal Reflux Disease and Achalasia Coincident or Not? *J Neurogastroenterol Motil.* 2017;23(1):5-8. doi: [10.5056/jnm16121](#)
56. Yip JKL, Balasuriya GK, Spencer SJ, Hill-Yardin EL. The role of intestinal macrophages in gastrointestinal homeostasis: Heterogeneity and implications in disease. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2021;12(5):1701-18. doi: [10.1016/j.jcmgh.2021.08.021](#)
57. Joshi V, Strege PR, Farrugia G, Beyder A. Mechanotransduction in gastrointestinal smooth muscle cells: role of mechanosensitive ion channels. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2021;320(5):G897-G906. doi: [10.1152/ajpgi.00481.2020](#)
58. Lechien JR, Briganti G. Reflux Disease in Singers: A Systematic Review. *J Voice.* 2024;S0892-1997(24)00415-6. doi: [10.1016/j.jvoice.2024.11.032](#)
59. Tan JJ, Dai YF, Wang F, Lv ZH, Huang LJ, Peng LY, et al. Pepsin-mediated inflammation in laryngopharyngeal reflux via the ROS/NLRP3/IL-1 β signaling pathway. *Cytokine.* 2024;178:156568. doi: [10.1016/j.cyt.2024.156568](#)
60. Liu D, Qian T, Sun S, Jiang JJ. Laryngopharyngeal reflux and inflammatory responses in mucosal barrier dysfunction of the upper aerodigestive tract. *J Inflamm Res.* 2021;13:1291-304. doi: [10.2147/JIR.S282809](#)
61. Chen H, Wang H, Yang F, Wang M, Chen X. Distinct microbiota dysbiosis in patients with laryngopharynx reflux disease compared to healthy controls. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2022;279(7):3569-79. doi: [10.1007/s00405-022-07327-5](#)
62. Hrebenuik LV. Improvement of the prevention and treatment of nasopharyngeal signs of gastroesophageal reflux disease in children [dissertation]. Zaporizhzhia: Zaporizhzhia State Medical University; 2021.
63. Drossman DA, Hasler WL. Rome IV-Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology.* 2016;150(6):1257-61. doi: [10.1053/j.gastro.2016.03.035](#)
64. Duan H, Cai X, Luan Y, Yang S, Yang J, Dong H, et al. Regulation of the Autonomic Nervous System on Intestine. *Front Physiol.* 2021;12:700129. doi: [10.3389/fphys.2021.700129](#)
65. Ali MK, Saha S, Milkova N, Liu L, Sharma K, Huizinga JD, Chen JH. Modulation of the autonomic nervous system by one session of spinal low-level laser therapy in patients with chronic colonic motility dysfunction. *Front Neurosci.* 2022;16:882602. doi: [10.3389/fnins.2022.882602](#)
66. Wong MW, Liu TT, Yi CH, Lei WY, Hung JS, Cock C, Omari T, Gyawali CP, Liang SW, Lin L, Chen CL. Oesophageal hypervigilance and visceral anxiety relate to reflux symptom severity and psychological distress but not to acid reflux parameters. *Aliment Pharmacol Ther.* 2021;54(7):923-30. doi: [10.1111/apt.16561](#)
67. Wu YP, Zhou JX, Wu HB, Wu DP, Qin LZ, Qin B, et al. Clinical characteristics and risk factors of esophageal reflux hypersensitivity: A multicenter study. *World J Gastroenterol.* 2025;31(17):105281. doi: [10.3748/wjg.v31.i17.105281](#)

68. Jagers RM, DiSabato DJ, Loman BR, Kontic D, Spencer KD, Allen JM, et al. Stressor-Induced Reduction in Cognitive Behavior is Associated with Impaired Colonic Mucus Layer Integrity and is Dependent Upon the LPS-Binding Protein Receptor CD14. *J Inflamm Res.* 2022;15:1617-35. doi: [10.2147/JIR.S332793](https://doi.org/10.2147/JIR.S332793)
69. Gottfried-Blackmore A, Habtezion A, Nguyen L. Noninvasive vagal nerve stimulation for gastroenterology pain disorders. *Pain Manag.* 2021;11(1):89-96. doi: [10.2217/pmt-2020-0067](https://doi.org/10.2217/pmt-2020-0067)
70. Page AJ, Li H. Meal-Sensing Signaling Pathways in Functional Dyspepsia. *Front Syst Neurosci.* 2018;12:10. doi: [10.3389/fnsys.2018.00010](https://doi.org/10.3389/fnsys.2018.00010)
71. Ustaoglu A, Woodland P. Esophageal afferent innervation and its role in gastro-esophageal reflux disease symptoms. *Curr Opin Gastroenterol.* 2021;37(4):372-7. doi: [10.1097/MOG.0000000000000749](https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000749)
72. Klein Wolterink RG, Wu GS, Chiu IM, Veiga-Fernandes H. Neuroimmune Interactions in Peripheral Organs. *Annu Rev Neurosci.* 2022;45:339-360. doi: [10.1146/annurev-neuro-111020-105359](https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-111020-105359)
73. Vanuytsel T, Bercik P, Boeckxstaens G. Understanding neuroimmune interactions in disorders of gut-brain interaction: from functional to immune-mediated disorders. *Gut.* 2023;72(4):787-98. doi: [10.1136/gutjnl-2020-320633](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-320633)
74. Fikree A, Byrne P. Management of functional gastrointestinal disorders. *Clin Med.* 2021;21(1):44-52. doi: [10.7861/clinmed.2020-0980](https://doi.org/10.7861/clinmed.2020-0980)
75. Lam C, Liu WF, Bel RD, Chan K, Miller L, Brown MC, et al. Polymorphisms of the FOXP1 and MHC locus genes in individuals undergoing esophageal acid reflux assessments. *Dis Esophagus.* 2017;30(2):1-7. doi: [10.1111/dote.12456](https://doi.org/10.1111/dote.12456)
76. van Nistelrooij AM, van der Korput HA, Broer L, van Marion R, van Berge Henegouwen MJ, van Noesel CJ, et al. Single nucleotide polymorphisms in CRTC1 and BARX1 are associated with esophageal adenocarcinoma. *J Carcinog.* 2015;14:5. doi: [10.4103/1477-3163.157441](https://doi.org/10.4103/1477-3163.157441)
77. Tai CC, Medwid S, McIntosh K, Chande N, Kim RB, Gregor J. Impact of CYP2C19 metabolizer status on esophageal mucosal inflammation, acid exposure, and motility among patients on chronic proton-pump inhibitor therapy with refractory symptoms of gastroesophageal reflux disease. *J Can Assoc Gastroenterol.* 2024;10:7(3):238-45. doi: [10.1093/jcag/gwae005](https://doi.org/10.1093/jcag/gwae005)
78. Lechien JR, Huet K, Khalife M, Fourneau AF, Finck C, Delvaux V, et al. Gender differences in the presentation of dysphonia related to laryngopharyngeal reflux disease: a case-control study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2018;275(6):1513-24. doi: [10.1007/s00405-018-4951-2](https://doi.org/10.1007/s00405-018-4951-2)
79. Honda J, Iijima K, Asanuma K, Ara N, Shiroki T, Kondo Y, et al. Estrogen enhances esophageal barrier function by potentiating occludin expression. *Dig Dis Sci.* 2016;61(4):1028-38. doi: [10.1007/s10620-015-3980-6](https://doi.org/10.1007/s10620-015-3980-6)
80. Abu-Freha N, Gat R, Philip A, Yousef B, Ben Shoshan L, Yardeni D, et al. Indications and findings of upper endoscopies in males and females, are they the same or different? *J Clin Med.* 2021;10(8):1620. doi: [10.3390/jcm10081620](https://doi.org/10.3390/jcm10081620)
81. Mantegazza C, Mallardo S, Rossano M, Meneghin F, Ricci M, Rossi P, et al. Laryngeal signs and pH-multichannel intraluminal impedance in infants and children: The missing ring: LPR and MII-pH in children. *Dig Liver Dis.* 2020;52(9):1011-6. doi: [10.1016/j.dld.2020.05.001](https://doi.org/10.1016/j.dld.2020.05.001)
82. Wang YG, Guo YH, Li CF, Zhu JL, Chi YY, Zhao YX, et al. [Investigation of laryngopharyngeal reflux prevalence and risk factors in otolaryngology]. *J Clin Otorhinolaryngol Head Neck Surg.* 2020;34(1):33-5. Chinese. doi: [10.13201/j.issn.1001-1781.2020.01.008](https://doi.org/10.13201/j.issn.1001-1781.2020.01.008)
83. Liu Z, Zhang C, Wang X, Zhang J, Liu L, Wang J, et al. Characteristics of laryngopharyngeal reflux in patients of different genders and ages. *J Voice.* 2022;S0892-1997(22)00387-3. doi: [10.1016/j.jvoice.2022.11.035](https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2022.11.035)
84. Lakananurak N, Pitisuttithum P, Susantitaphong P, Patcharatrakul T, Gonlacharvit S. The efficacy of dietary interventions in patients with gastroesophageal reflux disease: A systematic review and meta-analysis of intervention studies. *Nutrients.* 2024;16(3):464. doi: [10.3390/nu16030464](https://doi.org/10.3390/nu16030464)
85. Zhao YX, Zhang LH, Li CF, Wang WL, Wang YG. [Analysis of related factors of laryngopharyngeal reflux disease in teachers]. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi.* 2022;57(7):874-9. Chinese. doi: [10.3760/cma.j.cn115330-20211104-00715](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn115330-20211104-00715)
86. He J, Wang C, Li W. Laryngopharyngeal reflux in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome: an updated meta-analysis. *Nat Sci Sleep.* 2022;14:2189-201. doi: [10.2147/NSS.S390272](https://doi.org/10.2147/NSS.S390272)
87. Yang XP, Xie Q, Xie J, Chen X. [Analysis of upper airway morphology and laryngopharyngeal reflux in obese patients with OSA]. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi.* 2022;57(7):874-9. Chinese. doi: [10.3760/cma.j.cn115330-20211104-00715](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn115330-20211104-00715)
88. Mitchell DR, Derakhshan MH, Wirz AA, Ballantyne SA, McColl KEL. Abdominal compression by waist belt aggravates gastroesophageal reflux, primarily by impairing esophageal clearance. *Gastroenterology.* 2017;152(8):1881-8. doi: [10.1053/j.gastro.2017.02.036](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.02.036)
89. Le YT, Luu MN, Mai LH, Hoang AT, Nguyen TT, Quach DT. Prevalence and characteristics of gastroesophageal reflux disease in pregnant women. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed).* 2023;88(4):341-6. doi: [10.1016/j.rgmex.2022.06.012](https://doi.org/10.1016/j.rgmex.2022.06.012)
90. Nykonenko AO, Haidarzhil YE, Kiosov OM. Endoscopic signs of gastroesophageal reflux disease with different hiatal hernias types. *Pathologia.* 2022;19(1):58-64. doi: [10.14739/2310-1237.2022.1.252191](https://doi.org/10.14739/2310-1237.2022.1.252191)

Hypertensive disorders in pregnancy: current evidence, short-term and long-term outcomes

I. Yu. Hanzhyi^{1,A,D,E,F}, V. A. Vizir^{1,B,C,E}, O. V. Demidenko^{1,B,C,E}, N. Yu. Bohuslavskya^{2,B,C,E}, O. M. Kuchkovskiy^{1,A,E,F}

¹Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine, ²Non-Commercial Enterprise “Zaporizhzhia Regional Clinical Children’s Hospital” of Zaporizhzhia Regional Council, Ukraine

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

Keywords:

pregnancy, hypertension, hypertensive disorders in pregnancy, preeclampsia, gestational hypertension, endothelial dysfunction, cardiovascular diseases, long-term outcomes, prevention, COVID-19, postpartum follow-up, literature review.

Ключові слова:

вагітність, гіпертензивні розлади, гіпертензивні розлади у вагітних, прееклампсія, гестаційна гіпертензія, ендотеліальна дисфункція, серцево-судинні захворювання, віддалені наслідки, профілактика, COVID-19, післяпологове спостереження, огляд літератури.

Hypertensive disorders during pregnancy remain a leading cause of maternal and perinatal morbidity and mortality worldwide and represent a significant challenge in contemporary obstetrics. Despite advances in diagnostics, treatment, and screening programs, their prevalence continues to rise, driven by sociodemographic and medical factors such as higher maternal age and increasing rates of comorbidities.

Aim: to analyze current scientific literature on the prevalence short-term and long-term outcomes of hypertensive disorders during pregnancy, with a particular focus on preeclampsia, and to identify promising strategies for prevention and postpartum follow-up in women affected by these complications.

Materials and methods. A literature search was conducted in PubMed, Scopus, Web of Science, Medline, and UpToDate using the keywords: hypertensive disorders in pregnancy, gestational hypertension, preeclampsia, eclampsia, long-term outcomes, short-term outcomes, maternal cardiovascular risk, offspring, neurodevelopment, postpartum follow-up, cardiovascular prevention. Publications from 2020–2025 were prioritized. The review included systematic reviews, meta-analyses, cohort studies, and clinical guidelines. After exclusions, 70 publications meeting the criteria for relevance, evidence level, and clinical significance were analysed.

Results. The review summarizes the main clinical forms of hypertensive disorders during pregnancy – gestational hypertension, preeclampsia, and eclampsia – and highlights an upward trend in prevalence, particularly for gestational hypertension. The impact of the COVID-19 pandemic on incidence patterns is noted. Reported long-term maternal consequences – including cardiovascular, metabolic, and neurological disorders – as well as for their children, who may experience neurodevelopmental and psycho-emotional disturbances.

Conclusions. Hypertensive disorders during pregnancy carry substantial short- and long-term health risks for both mother and child. Women with a history of these conditions require structured postpartum follow-up and targeted preventive measures. Children born from such pregnancies may face elevated cardiovascular and neurodevelopmental risks, warranting ongoing monitoring. Implementation of early risk identification, patient education, and a multidisciplinary preventive approach is essential for reducing adverse outcomes.

Modern medical technology. 2025;17(3):217-223

Надійшла до редакції /
Received: 02.07.2025

Після доопрацювання /
Revised: 20.08.2025

Схвалено до друку /
Accepted: 25.08.2025

Конфлікт інтересів:
відсутній.

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

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

Гіпертензивні розлади під час вагітності: актуальні дані, короткострокові та віддалені наслідки

I. Ю. Ганжий, В. А. Візір, О. В. Деміденко, Н. Ю. Богуславська, О. М. Кучковський

Гіпертензивні розлади у вагітних – одна з найактуальніших проблем сучасного акушерства, оскільки вони залишаються однією з провідних причин материнської та перинатальної захворюваності й смертності у світі. Незважаючи на вдосконалення діагностики та лікування, оптимізації скринінгових програм, поширеність цих станів збільшується, що зумовлено соціально-демографічними змінами, підвищенням середнього віку вагітних, зростанням поширеності ожиріння, метаболічного синдрому та інших коморбідних станів.

Мета роботи – проаналізувати відомості сучасної наукової літератури щодо поширеності короткострокових і віддалених наслідків гіпертензивних розладів у вагітних, зокрема прееклампсії, а також визначити перспективні напрями профілактики та післяпологового спостереження.

Матеріали і методи. Пошук джерел здійснено у базах PubMed, Scopus, Web of Science, Medline та UpToDate за ключовими словами: hypertensive disorders in pregnancy, gestational hypertension, preeclampsia, eclampsia, long-term outcomes, short-term outcomes, maternal cardiovascular risk, offspring, neurodevelopment, postpartum follow-up, cardiovascular prevention. До аналізу включено 70 публікацій (2020–2025 pp.), серед них – систематичні огляди, метааналізи, когортні дослідження та клінічні рекомендації.

Результати. Розглянуто основні форми гіпертензивної патології під час вагітності, зокрема гестаційну гіпертензію, прееклампсію, еклампсію. В останнє десятиліття встановлено тенденцію до збільшення їхньої

поширеності, особливо гестаційної гіпертензії. Особливу увагу приділено впливу пандемії COVID-19 на динаміку гіпертензивних ускладнень. Узагальнено дані про віддалені наслідки для жінок, як-от про підвищення ризику хронічної артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця, інсульту, серцевої недостатності, метаболічних і неврологічних розладів. У дітей, народжених від таких вагітностей, встановлено більшу ймовірність виникнення серцево-судинної патології, порушень нейророзвитку та психоемоційного стану.

Висновки. Гіпертензивні розлади під час вагітності асоціюються з високим рівнем ускладнень у короткостроковій та віддаленій перспективі для матері та дитини. Післяпологове спостереження, раннє виявлення ризиків, інформування пацієнток і міждисциплінарний підхід до профілактики є ключовими для зниження негативних наслідків і покращення прогнозу.

Сучасні медичні технології. 2025. Т. 17, № 3(66). С. 217-223

Hypertensive disorders (HDs) during pregnancy represent a significant challenge in modern obstetrics, remaining one of the leading causes of maternal and perinatal morbidity and mortality. This group includes gestational hypertension, preeclampsia (PE), eclampsia, chronic arterial hypertension, and HELLP (Hemolysis, Elevated Liver enzymes, and Low Platelet count) syndrome. Despite advances in medicine, the incidence of these conditions has been increasing over the past three decades, which may be associated with various factors, including the rising average maternal age, increased prevalence of obesity, metabolic syndrome, diabetes, and other endocrine disorders [1,2,3,4]. Adverse outcomes include maternal complications such as liver rupture, stroke, pulmonary edema, and acute kidney injury, as well as stillbirth, fetal growth restriction, and iatrogenic preterm birth [5].

HDs are diagnosed in approximately 5 % to 15 % of all pregnancies [6,7,8,9,10]. According to a global epidemiological analysis conducted within the framework of the Global Burden of Disease Study, the estimated number of HDs cases worldwide increased from 31.3 million in 1990 to 36.1 million in 2021, corresponding to a 15.2 % relative increase. The age-standardized incidence rate (ASIR) rose from 15662.9 to 18050.1 per 100 000 pregnancies over the same period. Particularly notable is the substantial rise in the prevalence of gestational hypertension, which grew from 6.15 million to 36.1 million cases over the past three decades. However, despite this significant increase in absolute numbers, the overall trend demonstrates an annual net decrease in the growth rate (net drift: 0.755 % per year) [11,12].

The geographic distribution of HDs shows considerable variation. In countries with a high Social Demographic Index (SDI), the prevalence of HDs is approximately 1200–1400 per 100,000 pregnancies, whereas in regions with a low SDI – such as South Asia, Sub-Saharan Africa, and Latin America – it can reach up to 13,000 cases. At the same time, many countries with medium to high SDI levels have demonstrated stabilization or even a slight decline in prevalence over recent decades, largely due to the implementation of screening programs and early intervention strategies [11].

A detailed analysis of trends in the prevalence of hypertensive complications in recent years is particularly noteworthy. According to a study conducted in the United States, the rate of HDs increased from 13.0 % in 2017 to 16.3 % in 2019, reaching 17.6 % by 2021. The authors attribute this rise to multiple factors, including increasing maternal age, more frequent detection of early forms of HDs, and the impact of the COVID-19 pandemic [13].

Undoubtedly, the COVID-19 pandemic has had a significant impact on the dynamics of HDs prevalence. While large prospective studies (e. g., an analysis of 22,438 pregnancies in

2021) did not confirm a direct increase in the risk of HDs among pregnant women with SARS-CoV-2 infection [14], several other studies point to an association between severe COVID-19 and an elevated risk of developing PE and HELLP syndrome. Inflammatory changes, hypercoagulation, and endothelial dysfunction are considered key pathophysiological links between COVID-19 and hypertensive complications [15,16].

The group of HDs encompasses several clinically distinct conditions. One of these is gestational hypertension, defined as elevated blood pressure diagnosed after 20 weeks of gestation in the absence of pathological proteinuria or other signs of organ dysfunction characteristic of preeclampsia. Its prevalence in the general population is approximately 2.7 %, but among primiparous women it can reach as high as 18.6 % [17,18,19].

Preeclampsia (PE) is a type of hypertensive disorder in pregnancy characterized by the combination of hypertension with proteinuria or signs of organ dysfunction. According to various estimates, it occurs in 2 % to 8 % of pregnancies, although in certain populations – particularly among adolescent mothers – its frequency can reach 6.7 %. Eclampsia, a severe complication of PE accompanied by generalized seizures in the context of organ dysfunction, occurs in 0.1–0.3 % of pregnancies in countries with a high standard of medical care, whereas in regions with a low SDI, its prevalence can be as high as 1.4 % [20,21].

Currently, in addition to the distinction between PE, gestational hypertension, and superimposed PE (PE developing in the context of chronic hypertension), PE is also classified according to the presence or absence of severe features [22]. Depending on the gestational age at onset, PE is further categorized as early-onset (before 34 weeks of gestation) or late-onset (after 34 weeks) [23]. To date, PE remains a leading cause of both maternal and fetal morbidity and mortality [24,25,26].

Aim

To analyse current scientific literature on the prevalence, short-term and long-term outcomes of hypertensive disorders during pregnancy, with a particular focus on preeclampsia, and to identify promising strategies for prevention and postpartum follow-up in women affected by these complications.

Materials and methods

This literature review involved a comprehensive search and analysis of publications indexed in major scientific databases:

PubMed, Scopus, Web of Science, Medline, and UpToDate. The search strategy involved the use of combined queries with logical operators “AND” and “OR”. The following keywords were included in the search: hypertensive disorders in pregnancy, gestational hypertension, preeclampsia, eclampsia, long-term outcomes, short-term outcomes, maternal cardiovascular risk, chronic hypertension, offspring, neurodevelopment, postpartum follow-up, cardiovascular prevention, placental dysfunction, endothelial dysfunction, pathogenesis of preeclampsia. The search was conducted between April and May 2025. No language restrictions were applied; however, preference was given to publications in English.

The analysis included articles published primarily between 2020 and 2025 that addressed the epidemiology, pathogenesis, and clinical outcomes (including long-term consequences) of HDs during pregnancy, as well as approaches to their prevention and postpartum management. Eligible sources comprised systematic reviews, meta-analyses, prospective and retrospective cohort studies, and clinical guidelines issued by leading international professional organizations, including the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP), the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO), the American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), and the World Health Organization (WHO).

During the selection process, consideration was given to the year of publication, study design, methodology, sample size, objectivity of the reported findings, and their clinical relevance. Particular attention was paid to high-quality evidence sources, including multicenter studies and meta-analyses. Publications lacking a clearly defined methodology or consisting solely of narrative overviews without a scientific evidence base were excluded from the final analysis.

As a result of the search, a total of 743 scientific publications were identified that matched the predefined keywords and thematic criteria. After preliminary screening of titles and abstracts to remove duplicates, irrelevant topics, and studies not meeting the inclusion criteria (such as editorials, case reports, and narrative reviews lacking evidence synthesis), 264 publications remained for full-text review.

During the full-text analysis, additional exclusions were made for studies focused exclusively on laboratory or experimental models without a clinical component, as well as for articles discussing pregnancy complications unrelated to arterial hypertension.

Ultimately, 70 scientific sources were included in the final review. These sources met the established criteria for quality, relevance, and level of evidence, and consisted primarily of systematic reviews, meta-analyses, prospective cohort studies, and clinical guidelines published over the past decade.

Results

The relevance of addressing HDs is further underscored by the fact that cardiovascular diseases (CVDs) are among the three leading causes of mortality worldwide. CVDs are the primary cause of death among women, accounting for approximately one-third of all female deaths [27,28,29]. Hypertension, as the leading risk factor for CVD-related mortality, affects more than 1.1 billion adults globally [27,28,29,30].

Globally, hypertension remains a major cause of maternal and fetal morbidity and mortality, both in the short and long term [4]. Regarding short-term outcomes in women with hypertensive disorders, it has been established that blood pressure in the postpartum period is often higher than during pregnancy, which creates a sustained risk of cerebrovascular hemorrhage. Poorly controlled hypertension is a common cause of postpartum readmission [31,32]. HDs during pregnancy can worsen or newly develop in the postpartum period and account for up to 44 % of pregnancy-related deaths within the first six days after delivery [33].

Adverse pregnancy outcomes, including hypertensive disorders during pregnancy, gestational diabetes, preterm birth, and low birth weight – which affect up to 30 % of pregnant women – increase the risk of developing cardiovascular disease [29]. The consequences of HDs for both the mother and her offspring are well documented. These include an increased risk of recurrent PE or eclampsia, stroke, heart failure, pulmonary edema, acute kidney injury, placental abruption, and maternal death, as well as a heightened risk of preterm birth, fetal growth restriction, and perinatal fetal death [34,35].

Women with a history of HDs have an increased risk of developing CVDs compared to women with normotensive pregnancies. Specifically, these patients face a higher future risk of hypertension, ischemic heart disease, heart failure, peripheral vascular disease, stroke, and CVD-related mortality. The elevated long-term risk of CVD among women who experienced HDs during pregnancy has been confirmed by multiple meta-analyses. Notably, the relative risk is highest within the first year postpartum, and cardiovascular risks in this population persist for decades after pregnancy [32,36,37,38].

Women with HDs have a significantly higher likelihood of developing hypertension, ischemic heart disease, heart failure in later life, and mortality compared to women with uncomplicated pregnancies. The risk of future hypertension is greatest within the first five years postpartum [6,39,40]. In addition, during the months or even years following delivery, women who experienced gestational hypertension, PE, or eclampsia are at increased risk of neurological disorders, including migraine, headache, epilepsy, and sleep disturbances. It is worth noting that women with a history of eclampsia have a fivefold higher risk of developing epilepsy [41].

To date, three main hypotheses have been proposed to explain the increased risk of CVD in women with a history of PE: a positive family genetic history, epigenetic changes during pregnancy, and placental development abnormalities [4]. The correlation between the history of PE and premature CVD appears to be strongest in cases of early-onset or severe PE and subsequent long-term CVD. Thus, PE, as a common pregnancy complication worldwide, is now recognized as a novel risk factor for CVD. Key concerns related to CVD risk associated with PE include early onset and more severe cardiovascular manifestations in women with a history of PE and in their offspring, especially male offspring [42].

PE has been associated with an approximately 75 % higher risk of CVD-related mortality compared to women without a history of PE [43]. Complicated pregnancies, including PE, are also

linked to an increased risk of developing chronic kidney disease later in life. A similar risk exists for gestational hypertension, although the association is less pronounced than that observed with PE [44,45,46]. Numerous studies have demonstrated an elevated risk of future cardiovascular or cerebrovascular events, diabetes, and dyslipidemia in women diagnosed with PE [47,48,49,50,51,52].

One question that remains under discussion is whether HDs during pregnancy, including PE, contribute to developmental disorders in offspring. Clearly, well-designed multicenter studies are needed to examine the complex interrelationships between preconception and early pregnancy factors, fetal and placental characteristics, maternal factors, and other variables [24]. Epidemiological research increasingly recognizes the importance of the Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) paradigm and suggests that early-life exposures may be transmitted across generations [53]. Numerous studies have indicated an association between complicated pregnancies, particularly HDs, and the risk of disease in offspring [54,55,56,57,58,59,60].

Children born to mothers with HDs, especially those with a maternal history of CVD or diabetes, have an increased risk of general and certain type-specific CVDs with early onset in the first decades of life [61]. Preclinical data have highlighted several pathways through which early-life exposures alter physiology and influence blood pressure. PE, gestational diabetes, maternal undernutrition, and antenatal corticosteroid exposure – among others – have all been shown to exert physiological effects on fetal growth, development, and function, ultimately impacting blood pressure [59]. Evidence from systematic reviews and meta-analyses supports an association between HDs and elevated blood pressure levels in offspring [62]. Moreover, exposure to HDs during pregnancy may be linked to an increased risk of congenital heart defects in children [60]. A systematic review and meta-analysis of observational studies, along with multiple individual studies, indicate that in utero exposure to HDs during pregnancy may be a risk factor for autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder in offspring [63].

Current evidence indicates an association between PE and adverse health outcomes in offspring. Identified associations include increased risks of CVDs, renal dysfunction, general vascular disorders, endocrine diseases, immune dysregulation, and neurodevelopmental adverse outcomes. However, since HDs are often associated with preterm birth and fetal growth restriction, it may be challenging to determine the contribution of each condition to the increased risk observed in offspring [64].

In women with a history of pregnancy complications, CVDs tend to develop earlier than in women without such complications, further confirming the significance of pregnancy complications as a CVD risk factor [65]. Epidemiological studies have demonstrated that the history of HDs is associated with an increased risk of chronic conditions, particularly CVDs. Therefore, HDs should not be regarded solely as a maternal and perinatal health issue, but also as a long-term health issue with implications for later life [66]. According to a systematic review and meta-analysis, the risk of developing hypertension within two years postpartum is six times higher in women who have experienced preeclampsia [7].

Furthermore, a strong association has been established between the recurrence of PE in subsequent pregnancies and an additional increased risk of developing CVD and hypertension later in life, compared with women who had only one episode of PE [9]. Therefore, a complicated pregnancy course – particularly HDs during pregnancy – may serve as an early indicator of future metabolic and cardiovascular risks. This knowledge is crucial for developing targeted screening and preventive strategies [37].

International guidelines on the prevention, diagnosis, and management of hypertensive disorders during pregnancy recognize the significant complications associated with undiagnosed and untreated conditions. They also emphasize the potential for improved outcomes through a combination of preventive measures, timely diagnosis, prompt treatment, and delivery when indicated [67]. Given that the majority of CVD-related deaths and disabilities caused by modifiable risk factors can be reduced or prevented, preventive measures remain a key priority for global healthcare systems [27].

However, studies have shown that women often lack sufficient awareness of these risks and may miss necessary follow-up care [68]. Postpartum management of women with cardiovascular risks can be enhanced through active education and awareness campaigns, improved follow-up, and related measures [69]. The development of a structured screening tool for postpartum follow-up has the potential to improve long-term monitoring after preeclampsia, enhance the effectiveness of cardiovascular disease prevention, and contribute to improving population health outcomes [70]. Identifying risk factors for future CVD may encourage early lifestyle modifications and disease prevention. Furthermore, the development of CVD after pregnancy can contribute to increased perinatal morbidity in subsequent pregnancies [50].

Conclusions

1. Hypertensive disorders during pregnancy remain one of the most pressing challenges in modern obstetrics, as they continue to be a leading cause of maternal and perinatal morbidity and mortality worldwide. The increasing incidence of these conditions is associated with global demographic shifts, rising maternal age, and the growing prevalence of risk factors such as obesity, metabolic syndrome, and comorbid extragenital diseases.

2. Hypertensive disorders are accompanied by a high risk of severe complications for both the mother and the fetus, as well as long-term consequences that elevate the likelihood of developing cardiovascular, metabolic, and neurological disorders in mothers.

3. The established association between a history of hypertensive disorders during pregnancy and an increased risk of chronic hypertension, ischemic heart disease, and stroke underscores the need for implementing targeted postpartum follow-up and preventive programs.

4. Effective screening, timely diagnosis, and a multidisciplinary approach to managing patients with hypertensive disorders during pregnancy are essential prerequisites for minimizing potential adverse outcomes.

Prospects for further research. Promising directions for further research include an in-depth investigation of the pathophysiological mechanisms linking hypertensive disorders during pregnancy

to the development of cardiovascular and other chronic diseases later in life, with particular attention to the role of endothelial dysfunction and endotheliosis. Clarifying the significance of genetic and epigenetic factors remains highly relevant, as does improving strategies for the early identification of high-risk groups and the long-term follow-up of these women. In addition, further analysis of the impact of hypertensive disorders during pregnancy on the health of offspring across different stages of life is essential for building a robust evidence base to enhance preventive measures and to ensure comprehensive, high-quality interdisciplinary care.

Funding

The study is a fragment of scientific research work of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University on the topic "Prediction and prevention of gestation complications in women with comorbid states", state registration No. 0121U112325 (2021–2025).

Information about the authors:

Hanzhyi I. Yu., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

ORCID ID: 0009-0008-2490-5222

Vizir V. A., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Internal Medicine No. 2, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0002-5486-2963

Demidenko O. V., MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Internal Medicine 2, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0001-8431-037X

Bohuslavska N. Yu., MD, PhD, Deputy Medical Director of the Municipal Non-Commercial Enterprise "Zaporizhzhia Regional Clinical Children's Hospital" of the Zaporizhzhia Regional Council, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0001-5401-3999

Kuchkovskiy O. M., PhD, Senior Lecturer of the Department of Pharmacology and Medical Formulation with the Course of Normal Physiology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0002-0548-0029

Відомості про авторів:

Ганжий І. Ю., д-р мед. наук, професор, каф. акушерства і гінекології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

Візір В. А., д-р мед. наук, професор каф. внутрішніх хвороб 2, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

Деміденко О. В., канд. мед. наук, доцент, зав. каф. внутрішніх хвороб 2, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

Богуславська Н. Ю., канд. мед. наук, заступник медичного директора Комунального некомерційного підприємства «Запорізька обласна клінічна дитяча лікарня» Запорізької обласної ради, Україна.

Кучковський О. М., канд. мед. наук, старший викладач каф. фармакології та медичної рецептури з курсом нормальної фізіології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.



Ірина Ганжий (Iryna Hanzhyi)
ganzhyiiryna@gmail.com

References

- Radparvar AA, Vani K, Fiori K, Gupta S, Chavez P, Fisher M, et al. Hypertensive Disorders of Pregnancy: Innovative Management Strategies. *JACC Adv*. 2024;3(3):100864. doi: [10.1016/j.jacadv.2024.100864](https://doi.org/10.1016/j.jacadv.2024.100864)
- Sun S, Li W, Zhang X, Aziz AUR, Zhang N. Trends in global and regional incidence and prevalence of hypertensive disorders in pregnancy (1990–2021): an age-period-cohort analysis. *Sci Rep*. 2025;15(1):1513. doi: [10.1038/s41598-025-85819-0](https://doi.org/10.1038/s41598-025-85819-0). Erratum in: *Sci Rep*. 2025;15(1):16334. doi: [10.1038/s41598-025-00192-2](https://doi.org/10.1038/s41598-025-00192-2)
- World Health Organization, UNICEF, UNFPA, World Bank Group, UNDESA/Population Division. Trends in maternal mortality estimates 2000 to 2023: estimates by WHO, UNICEF, UNFPA, World Bank Group and UNDESA/Population Division. Geneva: World Health Organization; 2025. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240108462>
- Rubio Gonzalez E, Huerta Arroyo AM, Garcia Benasach F, Gijon Conde T. Hypertensive states of pregnancy. *Hipertens Riesgo Vasc*. 2024;41(2):118–31. doi: [10.1016/j.hipert.2023.11.006](https://doi.org/10.1016/j.hipert.2023.11.006)
- Hurrell A, Sparkes J, Duhig K, Seed PT, Myers J, Battersby C, et al. Placental growth factor Repeat sampling for Reduction of adverse perinatal Outcomes in women with suspected pre-eclampsia: study protocol for a randomised controlled trial (PARROT-2). *Trials*. 2022;23(1):722. doi: [10.1186/s13063-022-06652-8](https://doi.org/10.1186/s13063-022-06652-8)
- Sukmanee J, Liabsuetrakul T. Risk of future cardiovascular diseases in different years postpartum after hypertensive disorders of pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2022;29,101(30):e29646. doi: [10.1097/MD.00000000000029646](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000029646)
- Giorgione V, Ridder A, Kalafat E, Khalil A, Thilaganathan B. Incidence of postpartum hypertension within 2 years of a pregnancy complicated by pre-eclampsia: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2021;128(3):495–503. doi: [10.1111/1471-0528.16545](https://doi.org/10.1111/1471-0528.16545)
- Giorgione V, Cauldwell M, Thilaganathan B. Pre-eclampsia and Cardiovascular Disease: From Pregnancy to Postpartum. *Eur Cardiol*. 2023;7(18):e42. doi: [10.15420/ecr.2022.56](https://doi.org/10.15420/ecr.2022.56)
- Haßdenteufel K, Müller M, Gutsfeld R, Goetz M, Bauer A, Wallwiener M, et al. Long-term effects of preeclampsia on maternal cardiovascular health and postpartum utilization of primary care: an observational claims data study. *Arch Gynecol Obstet*. 2023;307(1):275–84. doi: [10.1007/s00404-022-06561-w](https://doi.org/10.1007/s00404-022-06561-w)
- Dayan N, Smith G, Nedelchev A, Abenhaim H, Brown R, Da Costa D, et al. Study protocol for the sheMATTERS study (imProving cArdiovascular healTh in new moThERS): a randomized behavioral trial assessing the effect of a self-efficacy enhancing breastfeeding intervention on postpartum blood pressure and breastfeeding continuation in women with hypertensive disorders of pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2023;26,23(1):68. doi: [10.1186/s12884-022-05325-3](https://doi.org/10.1186/s12884-022-05325-3)
- Tang Z, Ma C, Liu J, Liu C. Global, regional, and national trends and burden of hypertensive disorders in pregnancy among women of childbearing age from 1990 to 2021. *Front Glob Womens Health*. 2025;6:1533843. doi: [10.3389/fgwh.2025.1533843](https://doi.org/10.3389/fgwh.2025.1533843)
- Hu Q, Liao H, Yu H. Global, regional, and national burden of maternal hypertensive disorder: 1990–2021 analysis and future projections. *BMC Public Health*. 2025 Jul 2;25(1):2276. doi: [10.1186/s12889-025-23528-z](https://doi.org/10.1186/s12889-025-23528-z)
- Admon LK, Ford ND, Ko JY, Ferre C, Kroelinger CD, Kozhimannil KB, et al. Trends and Distribution of In-Hospital Mortality Among Pregnant and Postpartum Individuals by Pregnancy Period. *JAMA Netw Open*. 2022;5(7):e2224614. doi: [10.1001/jamanetworkopen.2022.24614](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.24614). Erratum in: *JAMA Netw Open*. 2022;5(8):e2232512. doi: [10.1001/jamanetworkopen.2022.32512](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.32512)
- Sahin D, Tanacan A, Erol SA, Yucel Yetiskin FD, Besimoglu B, Ozden Tokalioglu E, et al. Management of pregnant women with COVID-19: A tertiary pandemic center experience on 1416 cases. *J Med Virol*. 2022;94(3):1074–84. doi: [10.1002/jmv.27423](https://doi.org/10.1002/jmv.27423)
- Mendoza M, Garcia-Ruiz I, Maiz N, Rodo C, Garcia-Manau P, Serrano B, et al. Pre-eclampsia-like syndrome induced by severe COVID-19: a prospective observational study. *BJOG*. 2020;127(11):1374–80. doi: [10.1111/1471-0528.16339](https://doi.org/10.1111/1471-0528.16339)
- Conde-Agudelo A, Romero R. SARS-CoV-2 infection during pregnancy and risk of preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;226(1):68–89.e3. doi: [10.1016/j.ajog.2021.07.009](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.07.009)
- Mathew R, Devanesan BP, Srijana, Sreedevi NS. Prevalence of hypertensive disorders of pregnancy, associated factors and pregnancy complications in a primigravida population. *Gynecol Obstet Clin Med*. 2023;3(2):119–23. doi: [10.1016/j.gocm.2023.01.002](https://doi.org/10.1016/j.gocm.2023.01.002)
- Traub A, Sharma A, Gongora MC. Hypertensive disorders of pregnancy: a literature review – pathophysiology, current management, future perspectives, and healthcare disparities. *US Cardiol*. 2024;18:e03. doi: [10.15420/usc.2023.01](https://doi.org/10.15420/usc.2023.01)
- Lin J, Feng H, Horswell R, Chu S, Shen Y, Hu G. Trends in the Incidence of Hypertensive Disorders of Pregnancy Among the Medicaid Population before and During COVID-19. *Womens Health Rep (New Rochelle)*. 2024;5(1):641–9. doi: [10.1089/whr.2024.0045](https://doi.org/10.1089/whr.2024.0045)

20. Macedo TC, Montagna E, Trevisan CM, Zaia V, de Oliveira R, Barbosa CP, et al. Prevalence of preeclampsia and eclampsia in adolescent pregnancy: A systematic review and meta-analysis of 291,247 adolescents worldwide since 1969. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020;248:177-86. doi: [10.1016/j.ejogrb.2020.03.043](https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.03.043)
21. MacDonald TM, Walker SP, Hannan NJ, Tong S, Kaitu'u-Lino TJ. Clinical tools and biomarkers to predict preeclampsia. *EBioMedicine.* 2022;75:103780. doi: [10.1016/j.ebiom.2021.103780](https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103780)
22. Turbeville HR, Sasser JM. Preeclampsia beyond pregnancy: long-term consequences for mother and child. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2020;318(6):F1315-26. doi: [10.1152/ajprenal.00071.2020](https://doi.org/10.1152/ajprenal.00071.2020)
23. Ministry of Health of Ukraine. Yedyniy klinichnyi protokol pervynnoi, vtor ynnoi (spetsializovanoi) ta tret ynnoi (vysokospetsializovanoi) medychnoi dopomohy «Hipertenzivni rozlady pid chas vahitnosti, polohiv ta v pislapologoviy period» [Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care: Hypertensive disorders during pregnancy, childbirth and postpartum period. Order dated 2022 Jan 24 No. 151]. 2022 [cited 2025 Jun 26]. Available from: <https://www.dec.gov.ua/mtd/gipertenzivni-rozklady-y-vagitynyh/>
24. Korzeniewski SJ, Sutton E, Escudero C, Roberts JM. The Global Pregnancy Collaboration (CoLab) symposium on short- and long-term outcomes in offspring whose mothers had preeclampsia: A scoping review of clinical evidence. *Front Med (Lausanne).* 2022;30:9:984291. doi: [10.3389/fmed.2022.984291](https://doi.org/10.3389/fmed.2022.984291)
25. Campbell N, Solise D, Deer E, LaMarca B. Sex Differences in Offspring of Preeclamptic Pregnancies. *Curr Opin Physiol.* 2023;34:100688. doi: [10.1016/j.cophys.2023.100688](https://doi.org/10.1016/j.cophys.2023.100688)
26. Scholz AS, Hassdenteufel K, Gutsfeld R, Müller M, Goetz M, Bauer A, et al. Observational database study on preeclampsia and postpartum medical care up to 7.5 years after birth. *Sci Rep.* 2022;8,12(1):21230. doi: [10.1038/s41598-022-25596-2](https://doi.org/10.1038/s41598-022-25596-2)
27. Muehlschlegel C, Kyriacou H, Al-Mohammad A, Foster-Davies LA, Simons-Jones F, Oliver-Williams C. The risk of cardiovascular disease in women after miscarriage, stillbirth, and therapeutic abortion: a protocol for a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev.* 2020;9(1):234. doi: [10.1186/s13643-020-01444-0](https://doi.org/10.1186/s13643-020-01444-0)
28. Dehghan A, Rezaei F, Aune D. A comparative assessment between Globorisk and WHO cardiovascular disease risk scores: a population-based study. *Sci Rep.* 2023;30,13(1):14229. doi: [10.1038/s41598-023-40820-3](https://doi.org/10.1038/s41598-023-40820-3)
29. Quesada O. Reproductive risk factors for cardiovascular disease in women. *Menopause.* 2023;1,30(10):1058-60. doi: [10.1097/GME.0000000000002264](https://doi.org/10.1097/GME.0000000000002264)
30. Sehgal A, Alexander BT, Morrison JL, South AM. Fetal Growth Restriction and Hypertension in the Offspring: Mechanistic Links and Therapeutic Directions. *J Pediatr.* 2020;224:115-123.e2. doi: [10.1016/j.jpeds.2020.05.028](https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.05.028)
31. Knight M, Bunch K, Tuffnell D, Patel R, Shakespeare J, Kotnis R, Kenyon S, Kurinczuk JJ, editors. Saving Lives, Improving Mothers' Care – Lessons learned to inform maternity care from the UK and Ireland Confidential Enquiries into Maternal Deaths and Morbidity 2017-19. Oxford: National Perinatal Epidemiology Unit, University of Oxford; 2021. Available from: https://www.npeu.ox.ac.uk/assets/downloads/mbrace-uk/reports/maternal-report-2021/MBRRACE-UK_Maternal_Report_2021_-_FINAL_-_WEB_VERSION.pdf
32. Wu P, Green M, Myers JE. Hypertensive disorders of pregnancy. *BMJ.* 2023;381:e071653. doi: [10.1136/bmj-2022-071653](https://doi.org/10.1136/bmj-2022-071653)
33. Farahi N, Oluyadi F, Dotson AB. Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Am Fam Physician.* 2024;109(3):251-60.
34. Greene MF, Williams WW. Treating Hypertension in Pregnancy. *N Engl J Med.* 2022;386(19):1846-7. doi: [10.1056/NEJMe2203388](https://doi.org/10.1056/NEJMe2203388)
35. Battarbee AN, Sinkey RG, Harper LM, Oparil S, Tita AT. Chronic hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;222(6):532-41. doi: [10.1016/j.ajog.2019.11.1243](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.11.1243)
36. Okoth K, Chandan JS, Marshall T, Thangaratnam S, Thomas GN, Nirantharakumar K, Adderley NJ. Association between the reproductive health of young women and cardiovascular disease in later life: umbrella review. *BMJ.* 2020;371:m3502. doi: [10.1136/bmj.m3502](https://doi.org/10.1136/bmj.m3502). Erratum in: *BMJ.* 2020;371:m3963. doi: [10.1136/bmj.m3963](https://doi.org/10.1136/bmj.m3963)
37. Xie Y, Zhang J, Ni S, Li J. Assessing the causal association of pregnancy complications with diabetes and cardiovascular disease. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024;15:1293292. doi: [10.3389/fendo.2024.1293292](https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1293292)
38. Theodoris M, Edmonds J, Sino S, Lyons MS, Ramlakhan JU, Nerenberg K, et al. Developing a question prompt tool to prevent and manage early cardiovascular disease after hypertensive pregnancy: qualitative interviews with women and clinicians. *BMC Womens Health.* 2024;24(1):597. doi: [10.1186/s12905-024-03436-x](https://doi.org/10.1186/s12905-024-03436-x)
39. Benagiano M, Mancuso S, Brosens JJ, Benagiano G. Long-Term Consequences of Placental Vascular Pathology on the Maternal and Offspring Cardiovascular Systems. *Biomolecules.* 2021;11(11):1625. doi: [10.3390/biom11111625](https://doi.org/10.3390/biom11111625)
40. Mai TD, Katsuragawa S, McDougall A, Nguyen PY, Romero L, Vogel J, et al. Self-Care Interventions for Preventing Cardiovascular Diseases After Hypertensive Pregnancy Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BJOG.* 2025;132(10):1350-61. doi: [10.1111/1471-0528.18152](https://doi.org/10.1111/1471-0528.18152)
41. Friis T, Bergman L, Hesselman S, Lindström L, Junus K, Cluver C, et al. Gestational Hypertension, Preeclampsia, and Eclampsia and Future Neurological Disorders. *JAMA Neurol.* 2025;82(2):142-51. doi: [10.1001/jamaneurol.2024.4426](https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2024.4426)
42. Yang C, Baker PN, Granger JP, Davidge ST, Tong C. Long-Term Impacts of Preeclampsia on the Cardiovascular System of Mother and Offspring. *Hypertension.* 2023;80(9):1821-33. doi: [10.1161/HYPERTENSIONA.123.21061](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONA.123.21061)
43. Staff AC, Costa ML, Dechend R, Jacobsen DP, Sugulle M. Hypertensive disorders of pregnancy and long-term maternal cardiovascular risk: bridging epidemiological knowledge into personalized postpartum care and follow-up. *Pregnancy Hypertens.* 2024;36:101127. doi: [10.1016/j.pregphy.2024.101127](https://doi.org/10.1016/j.pregphy.2024.101127)
44. Barrett PM, McCarthy FP, Evans M, Kublickas M, Perry IJ, Stenvinkel P, et al. Hypertensive disorders of pregnancy and the risk of chronic kidney disease: A Swedish registry-based cohort study. *PLoS Med.* 2020;17(8):e1003255. doi: [10.1371/journal.pmed.1003255](https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003255)
45. Barrett PM, McCarthy FP, Kublickiene K, Cormican S, Judge C, Evans M, et al. Adverse Pregnancy Outcomes and Long-term Maternal Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2020;3(2):e1920964. doi: [10.1001/jamanetworkopen.2019.20964](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.20964)
46. Crump C, Sundquist J, Sundquist K. Adverse pregnancy outcomes and long-term risk of chronic kidney disease in women: national cohort and co-sibling study. *Am J Obstet Gynecol.* 2024;230(5):563.e1-563.e20. doi: [10.1016/j.ajog.2023.10.008](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2023.10.008)
47. Dall'Asta A, D'Antonio F, Saccone G, Buca D, Mastantuoni E, Liberati M, et al. Cardiovascular events following pregnancy complicated by preeclampsia with emphasis on comparison between early- and late-onset forms: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021;57(5):698-709. doi: [10.1002/uog.22107](https://doi.org/10.1002/uog.22107)
48. Pittara T, Vyrides A, Lamnisis D, Giannakou K. Pre-eclampsia and long-term health outcomes for mother and infant: an umbrella review. *BJOG.* 2021;128(9):1421-30. doi: [10.1111/1471-0528.16683](https://doi.org/10.1111/1471-0528.16683)
49. Ackerman-Banks CM, Lipkind HS, Palmsten K, Ahrens KA. Association between hypertensive disorders of pregnancy and cardiovascular diseases within 24 months after delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2023;229(1):65.e1-65.e15. doi: [10.1016/j.ajog.2023.04.006](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2023.04.006)
50. Simon E, Bechraoui-Quantin S, Tapia S, Cottenet J, Mariet AS, Cottin Y, et al. Time to onset of cardiovascular and cerebrovascular outcomes after hypertensive disorders of pregnancy: a nationwide, population-based retrospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol.* 2023;229(3):296.e1-296.e22. doi: [10.1016/j.ajog.2023.03.021](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2023.03.021)
51. Brohan MP, Daly FP, Kelly L, McCarthy FP, Khashan AS, Kublickiene K, et al. Hypertensive disorders of pregnancy and long-term risk of maternal stroke—a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2023;229(3):248-68. doi: [10.1016/j.ajog.2023.03.034](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2023.03.034)
52. Lailier G, Grave C, Gabet A, Joly P, Regnault N, Deneux-Tharaux C, et al. Early Mortality, Cardiovascular, and Renal Diseases in Women's Lives Following Hypertensive Disorders of Pregnancy: The Prospective Nationwide Study CONCEPTION. *J Am Heart Assoc.* 2024;13(8):e033252. doi: [10.1161/JAHA.123.033252](https://doi.org/10.1161/JAHA.123.033252)
53. Tan J, Zhang Z, Yan LL, Xu X. The developmental origins of health and disease and intergenerational inheritance: a scoping review of multigenerational cohort studies. *J Dev Orig Health Dis.* 2024;15:e1. doi: [10.1017/S2040174424000035](https://doi.org/10.1017/S2040174424000035)
54. Li P, Xiong T, Hu Y. Hypertensive disorders of pregnancy and risk of asthma in offspring: protocol for a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2020;10(4):e035145. doi: [10.1136/bmjopen-2019-035145](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-035145)
55. Karatza AA, Dimitriou G. Preeclampsia Emerging as a Novel Risk Factor for Cardiovascular Disease in the Offspring. *Curr Pediatr Rev.* 2020;16(3):194-9. doi: [10.2174/1573396316666191224092405](https://doi.org/10.2174/1573396316666191224092405)

56. Ashraf UM, Hall DL, Rawls AZ, Alexander BT. Epigenetic processes during preeclampsia and effects on fetal development and chronic health. *Clin Sci (Lond)*. 2021;135(19):2307-27. doi: [10.1042/CS20190070](https://doi.org/10.1042/CS20190070)
57. Li P, Xiong T, Hu Y. Hypertensive disorders in pregnancy and risk of asthma in offspring: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2021;11(9):e046769. doi: [10.1136/bmjopen-2020-046769](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-046769)
58. Chen KR, Yu T, Kang L, Lien YJ, Kuo PL. Childhood neurodevelopmental disorders and maternal hypertensive disorder of pregnancy. *Dev Med Child Neurol*. 2021;63(9):1107-13. doi: [10.1111/dmcn.14893](https://doi.org/10.1111/dmcn.14893)
59. South AM, Allen NB. Antenatal Programming of Hypertension: Paradigms, Paradoxes, and How We Move Forward. *Curr Hypertens Rep*. 2022;24(12):655-67. doi: [10.1007/s11906-022-01227-z](https://doi.org/10.1007/s11906-022-01227-z)
60. Zhang S, Qiu X, Wang T, Chen L, Li J, Diao J, et al. Hypertensive Disorders in Pregnancy Are Associated With Congenital Heart Defects in Offspring: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:842878. doi: [10.3389/fcvm.2022.842878](https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.842878)
61. Huang C, Li J, Qin G, Liew Z, Hu J, László KD, et al. Maternal hypertensive disorder of pregnancy and offspring early-onset cardiovascular disease in childhood, adolescence, and young adulthood: A national population-based cohort study. *PLoS Med*. 2021;18(9):e1003805. doi: [10.1371/journal.pmed.1003805](https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003805)
62. Yu H, Li W, Mao Z, Luo L, He N, Dong W, et al. Association between hypertensive disorders during pregnancy and elevated blood pressure in offspring: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2022;24(11):1397-404. doi: [10.1111/jch.14577](https://doi.org/10.1111/jch.14577)
63. Brand JS, Lawlor DA, Larsson H, Montgomery S. Association Between Hypertensive Disorders of Pregnancy and Neurodevelopmental Outcomes Among Offspring. *JAMA Pediatr*. 2021;117(6):577-585. doi: [10.1001/jamapediatrics.2020.6856](https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.6856)
64. Koulouraki S, Paschos V, Pervanidou P, Christopoulos P, Gerede A, Eleftheriades M. Short- and Long-Term Outcomes of Preeclampsia in Offspring: Review of the Literature. *Children (Basel)*. 2023;10(5):826. doi: [10.3390/children10050826](https://doi.org/10.3390/children10050826)
65. Täufer Cederlöf E, Lundgren M, Lindahl B, Christersson C. Pregnancy Complications and Risk of Cardiovascular Disease Later in Life: A Nationwide Cohort Study. *J Am Heart Assoc*. 2022;18,11(2):e023079. doi: [10.1161/JAHA.121.023079](https://doi.org/10.1161/JAHA.121.023079)
66. Oishi M, Tanaka K, Ishihara K, Iino K, Ito A, Yokoyama Y. Current status of long-term follow-up system for women with a history of hypertensive disorders of pregnancy: the HDP-PPAP study (HDP-Postpartum in Aomori prefecture study). *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2023;36(1):2183757. doi: [10.1080/14767058.2023.2183757](https://doi.org/10.1080/14767058.2023.2183757)
67. Sinkey RG, Battarbee AN, Bello NA, Ives CW, Oparil S, Tita AT. Prevention, Diagnosis, and Management of Hypertensive Disorders of Pregnancy: a Comparison of International Guidelines. *Curr Hypertens Rep*. 2020;22(9):66. doi: [10.1007/s11906-020-01082-w](https://doi.org/10.1007/s11906-020-01082-w)
68. Aldridge E, Pathirana M, Wittwer M, Sierp S, Roberts CT, Dekker GA, et al. Women's awareness of cardiovascular disease risk after complications of pregnancy. *Women Birth*. 2023;36(3):e335-e340. doi: [10.1016/j.wombi.2022.09.010](https://doi.org/10.1016/j.wombi.2022.09.010)
69. Reilingh AY, Burger RJ, Bachiri SE, McCarthy S, Gordijn SJ, Ganzevoort W, et al. Cardiovascular risk management after hypertensive disorders and diabetes during pregnancy, in a multi-ethnic population: A qualitative study among women and healthcare providers. *Pregnancy Hypertens*. 2025;39:101203. doi: [10.1016/j.preghy.2025.101203](https://doi.org/10.1016/j.preghy.2025.101203)
70. Voskamp LW, Rousian M, Koerts JJ, Steegers-Theunissen RP, Danser AH, Verdonk K. Risk factors for chronic hypertension 5 years after a pregnancy complicated by preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*. 2025;43(6):939-48. doi: [10.1097/HJH.0000000000003995](https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003995)

Rare embryonal tumor of the central nervous system in newborns: case report and comparative clinical analysis

A. S. Panina^{1, A, B, C, D, F}, P. V. Kuzyk^{1, 2, C, E, F}, T. V. Savchuk^{1, B, C, E},
V. A. Zhovniir^{1, 2, E, F}, A. Zh. Sadykova^{3, E, F}

¹Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine, ²National Research Center for Radiation Medicine, Hematology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, ³S. D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan

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:

embryonal neoplasms,
central nervous system,
newborn, pathology, autopsy.

Ключові слова:

ембріональні
новоутворення, центральна
нервова система,
новонароджені, патологія,
аутопсія.

Надійшла до редакції /
Received: 21.05.2025

Після доопрацювання /
Revised: 06.07.2025

Схвалено до друку /
Accepted: 14.07.2025

Конфлікт інтересів:
відсутній.

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

Aim: to conduct a clinical and morphological analysis of a case of central nervous system (CNS) embryonic tumor not otherwise specified (NOS) and to determine its key pathogenetic features.

Materials and methods. A retrospective analysis was conducted of an autopsy case involving a deceased premature female neonate diagnosed with a CNS embryonal tumor, NOS. The material was obtained from the Division of Pathological Anatomy of the National Specialized Children's Hospital "Ohrmatdyt" of the Ministry of Health of Ukraine. The morphological diagnosis was established based on macroscopic and microscopic examination.

Results. The findings indicate an intrauterine origin of the CNS embryonal tumor NOS and the presence of characteristic morphological features that correlate with aggressive tumor behavior, including multiple necroses, hemorrhages, and pseudorosettes formations composed of poorly differentiated cells. The study emphasizes the importance of fetal magnetic resonance imaging in complex cases of prenatal hydrocephalus as a diagnostic tool and for determining further pregnancy management strategies.

Conclusions. The presented case highlights the need for an interdisciplinary approach to the diagnosis and care of newborns with CNS embryonal tumors and the creation of prognostic models for delivery outcomes in the presence of this pathology.

Modern medical technology. 2025;17(3):224-229

Рідкісна ембріональна пухлина центральної нервової системи в новонароджених: власний випадок і аналіз клінічних аналогів

A. С. Паніна, П. В. Кузик, Т. В. Савчук, В. А. Жовнір, А. Ж. Садикова

Мета роботи – проаналізувати клініко-морфологічний випадок ембріональної пухлини центральної нервової системи (ЦНС), що не визначена до інших категорій (NOS), та навести її ключові патогенетичні особливості.

Матеріали і методи. Здійснили ретроспективний аналіз випадку аутопсії померлої недоношеної новонародженої дитини жіночої статі з ембріональною пухлиною ЦНС NOS. Матеріал отримано у відділенні патологічної анатомії Національної дитячої спеціалізованої лікарні «Охматдит» МОЗ України. Морфологічний діагноз встановлено на підставі результатів макро- та мікроскопічного дослідження.

Результати. Результати дали змогу зробити висновок про внутрішньоутробне походження ембріональної пухлини ЦНС NOS і виявити характерні морфологічні особливості, що корелюють з агресивним перебігом пухлинного процесу (множинні некрози, крововиливи, псевдорозетки з низькодиференційованих клітин). Підтверджено доцільність застосування магнітно-резонансної томографії у складних випадках пренатальної гідроцефалії як засобу уточнення діагнозу та для визначення наступної тактики ведення вагітності.

Висновки. Наведений клінічний випадок акцентує на необхідності міждисциплінарного підходу до діагностики та лікування новонароджених з ембріональними пухлинами ЦНС, а також створення прогностичних моделей перебігу пологів, коли діагностовано цю патологію.

Сучасні медичні технології. 2025. Т. 17, № 3(66). С. 224-229

Embryonal tumors of the central nervous system (CNS), not elsewhere classified (NEC), are a rare, diagnostically challenging, and clinically aggressive category of pediatric neoplasms. According to the 2021 World Health Organization (WHO) Classification of Tumors of the Central Nervous System (5th edition), CNS embryonal tumour NEC/NOS is a tumour arising in the CNS with embryonal morphology and immunophenotype and either lacking an alteration that would classify it as one of the molecularly defined CNS embryonal tumours (not elsewhere classified; NEC) or not susceptible to further analysis (not otherwise specified, NOS) [1]. These tumors are characterized by rapid growth, high cellularity, pronounced mitotic activity, and multiple areas of necrosis [2,3].

The overall survival rate of newborns with this rare tumor is generally low. Thus, the five-year overall survival rate recorded in retrospective cohorts ranges from 25 % to 30 %, reflecting the aggressive nature of these tumors and the difficulties in their treatment [4]. Such mortality rates are particularly associated with the frequent development of complications such as hydrocephalus due to obstruction of the cerebrospinal fluid outflow pathways, intracranial hemorrhages, neurological disorders due to mass effect or infiltration, and early dissemination in the CNS [2,5].

There is a notable correlation between histological features and clinical manifestations: tumors with higher mitotic indices and extensive necrosis tend to cause more rapid development of neurological symptoms [6]. However, the inability to assess the latter in fetuses complicates the clinical diagnosis of tumors which develop during the intrauterine period and are mainly found during autopsy. The consistency of clinical and morphological data is limited, so pathological observations play a critical role in refining the diagnosis and management tactics.

Aim

To conduct a clinical and morphological analysis of a case of central nervous system embryonic tumor not otherwise specified and to determine its key pathogenetic features.

Materials and methods

We retrospectively analyzed an autopsy case of a deceased premature female neonate diagnosed with a CNS embryonal tumor, NOS. The material was obtained from the Division of Pathological Anatomy of the National Specialized Children's Hospital "Ohmatdyt" of the Ministry of Health of Ukraine in accordance with a cooperation agreement between the university and the healthcare institution. No immunohistochemical or molecular studies were performed in this case. The diagnosis was established within the limits of available methods, based on macroscopic and microscopic findings using hematoxylin and eosin staining. The morphological diagnosis was made to the extent possible in the absence of immunohistochemical and molecular confirmation.

This retrospective study was approved by the Medical Ethics Committee of the National Research Center for Radiation Medicine, Hematology and Oncology, National Academy of Medical Sciences of Ukraine (Protocol No. 9, July 15, 2025). The study was conducted in accordance with national legislation, institutional regulations, and the principles of the Declaration

of Helsinki. Human samples were obtained as by-products of routine diagnostic autopsies. Due to the retrospective design and complete anonymization of data, written informed consent from the parents was not required under applicable national and institutional guidelines.

Results

Child K. was born to a 35-year-old woman during her second pregnancy. The first pregnancy ended with the birth of a healthy child. The current pregnancy initially proceeded without complications, but in the first trimester, mild toxicosis and iron deficiency anemia developed, for which oral iron therapy was prescribed. Routine ultrasound screening at 20 weeks of gestation revealed no structural anomalies or intrauterine growth restrictions.

At 26 weeks of gestation, the woman presented with clinical signs of severe gestosis, including arterial hypertension (BP 160/100 mmHg), generalized edema, and proteinuria. She was hospitalized to the department of pregnancy pathology for close monitoring. During her hospital stay, a repeat prenatal ultrasound revealed significant bilateral hydrocephalus with ventricular dilatation up to 25 mm, polyhydramnios, and signs of fetal distress. Fetal echocardiography and Doppler studies indicated a reduced cerebroplacental ratio and abnormal umbilical artery flow (absent end-diastolic flow). No extracranial anomalies were detected.

Laboratory tests ruled out maternal infections, including TORCH-infections (*Toxoplasma gondii*, Rubella virus, Cytomegalovirus, Herpes simplex virus types I and II). Serological testing for HIV, hepatitis B and C, and syphilis was also negative.

At 29 weeks of gestation, due to the worsening maternal condition – including uncontrolled hypertension (BP 180/110 mmHg), elevated liver enzymes, thrombocytopenia, and signs of hemolysis – severe preeclampsia with impending HELLP syndrome was diagnosed. An emergency cesarean section was performed to save the mother's life.

A premature female neonate was delivered via lower-segment cesarean section. The newborn weighed 2550 g, measured 46 cm in length, and had Apgar scores of 2 at 1 minute and 3 at 5 minutes. The newborn was pale, hypotonic, and bradycardic at birth, with weak spontaneous respiratory effort. Immediate neonatal resuscitation was initiated according to international neonatal life support protocols. This included positive-pressure ventilation with oxygen, endotracheal intubation, external cardiac massage, and administration of epinephrine. Despite maximal supportive measures, the newborn's condition did not stabilize, and spontaneous cardiac activity ceased at 30 minutes of life.

The infant was referred for autopsy with the clinical diagnosis: congenital malformation (internal hydrocephalus, suspected holoprosencephaly), multiple organ failure syndrome, and prematurity.

Pathological examination. Skin is pale blue, with petechial hemorrhages in the area of lower extremities. The subcutaneous fat layer is satisfactorily developed and swollen. The umbilical cord remnant is tied with a ligature. The head is round in shape, enlarged in volume, with a circumference of 37 cm, a large fontanelle measuring 6 × 6 cm, and a sagittal suture that has separated, causing the medial edges of the parietal bones of the skull to be 3 cm apart. The brain tissue is significantly thinned to

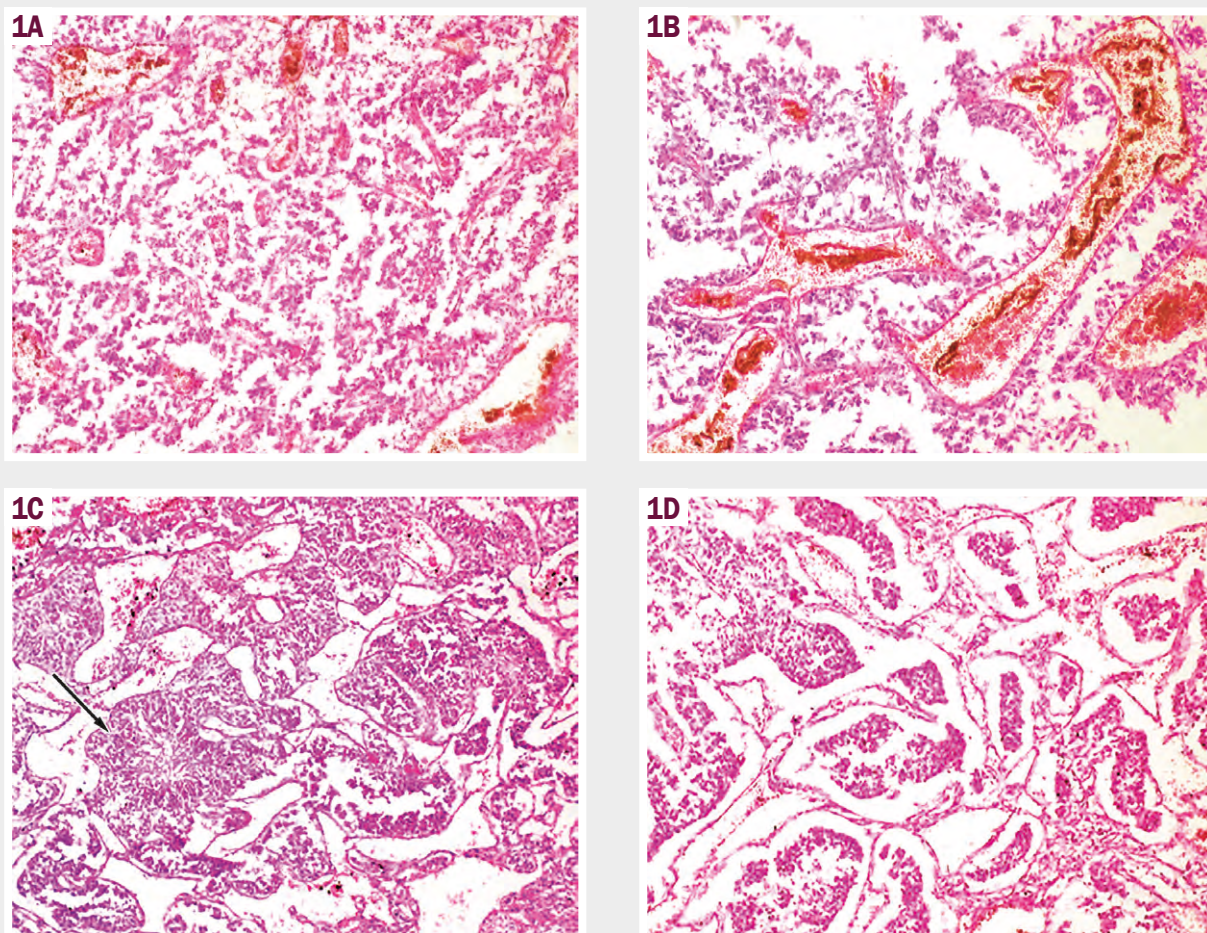


Fig. 1. Histopathological examination of an embryonal CNS tumor NOS; structural polymorphism observed in different fields of view (**A–D**). **A, B:** cords of atypical cells with sinusoid-like dilated stromal vessels; **C:** formation of pseudorosettes (arrow); **D:** alveolar structures and nests of atypical cells surrounded by delicate stromal septa, H & E. **A:** $\times 40$; **B, C, D:** $\times 200$.

1–2 mm, swollen, pale blue, without differentiation into gray and white matter. The superior sagittal sinus has no lumen from the crista galli to its middle part, and from the middle part to the confluens sinuum, the sinus is sharply widened to 1.5 cm. Expanded: confluens sinuum up to 3 cm, sinus transversus sinister and sinus sigmoideus sinister up to 1 cm in diameter. At the site of expansion of the superior sagittal sinus, fusion between it and the brain tissue is noted along the upper edge of the large hemispheres. In this place and on the medial surface of the hemispheres, the brain tissue is bluish-pink in color, with hemorrhages, soft-elastic consistency, and differed from normal tissue. The surface of the hemispheres with smoothed convolutions and sulci. Ependyma includes brownish deposits.

The structures of the corpus callosum, thalamus, and walls of the third ventricle are not differentiated. The brain stem is flaccid in consistency, with enlarged cavities of the fourth ventricle and cerebral aqueduct. The vascular plexuses are full of blood. The lateral ventricles are greatly enlarged and filled with liquid blood. The internal organs are pale, without any peculiarities. There is a large amount of transparent yellowish content in the pleural cavities. There is a small amount of transparent yellowish fluid in the abdominal cavity.

Microscopic examination. Thinning of the brain substance of the large hemispheres with violation of histoarchitectonics due to the predominance of glial elements, an increase in the number of vessels in one field of view. Perivascular and pericellular edema, necrotic and necrobiotic changes, perivascular-focal lymphoid infiltration were observed. The tumor had a polymorphic structure, consisting of poorly differentiated cells, which formed alveolar structures in some places, focal clusters of atypical cells surrounded by thin stromal bridges with a large number of dilated vessels, while in other fields of view there were strands of atypical cells, a large number of dilated vessels, multiple necroses, and pseudorosettes (Fig. 1). Diagnosis: embryonic CNS tumor, NOS.

Thymus. Lobular structure and division into layers are preserved, inversion of layers, delymphatization and Hassall's corpuscles located in the cortical and medullary layers are observed; conclusion: accidental involution of the thymus, stage III.

Discussion

Embryonal CNS tumors, NOS, are usually localized in the frontal or parietal lobes of the cerebral hemispheres, less commonly in the brain stem and spinal cord. In 25–30 % of cases,

these neoplasms are associated with tumor implants (mainly in the subarachnoid space) [7,8,9].

Macroscopically, these tumors usually appear as solid gray-pink formations that are not clearly demarcated from normal brain tissue. Large lesions with cystic or necrotic areas are common [10,11,12]. Microscopically, they appear as hypercellular lesions consisting of poorly differentiated cells with round or oval nuclei with banded chromatin, high mitotic index, and frequent apoptotic bodies [7,8]. Sometimes they can also form pseudorosettes. Molecular drivers for this diverse group of tumors are still not understood, either because the molecular profile does not fit a defined CNS WHO diagnostic entity (NEC) or molecular classification cannot be performed (NOS).

Due to this, according to the 2021 World Health Organization (WHO) Classification of Tumors of the Central Nervous System (5th edition), when molecular analysis of CNS embryonal tumors fails to detect an alteration that allows specific classification or is unsuccessful, the designations “not elsewhere classified (NEC)” or “not otherwise specified (NOS)”, respectively, should be applied [1].

Our clinical and pathological observation concerns a premature girl born at 29 weeks of gestation who died within the first 30 minutes of life due to severe respiratory failure. Pathologically, the tumor was localized in the frontal lobes of the brain and had grown into the superior sagittal sinus, leading to obliteration of its lumen and the development of hydrocephalus; it was not possible to determine the clear boundaries of the tumor. Most likely, the tumor invaded the structures of the corpus callosum, thalamus, and walls of the third ventricle, which explained the inability to verify these structures at autopsy. Hemorrhages in the lateral ventricles indicated invasion of the cerebral vessels and were the cause of anemia detected at autopsy. Morphologically, the tumor met the criteria for an embryonic CNS tumor NOS according to the WHO classification – it consisted of undifferentiated cells with a high mitotic index, pronounced polymorphism, pseudorosettes, and multiple areas of necrosis. These morphological characteristics allow us to verify a highly malignant neuroepithelial tumor. In general, the morphological picture of the tumor we describe is typical for an embryonic CNS tumor NOS.

The discrepancy between the clinical and pathological diagnoses in this case could be due to the difficulty of diagnosing the neoplasm based on insufficient clinical data (ultrasound, which revealed hydrocephalus), as well as the difficulty of differentiating the diagnosis of an embryonic CNS tumor NOS from other pathologies that can cause hydrocephalus (e. g., TORCH infections, meningitis, or congenital defects of the cerebrospinal fluid pathways). In this case, due to the extreme degree of malignancy of the neoplasm (grade IV), the discrepancy between the clinical and pathological diagnoses was not clinically significant, but it further emphasized the importance of using alternative imaging methods, such as magnetic resonance imaging (MRI), for a more accurate differential diagnosis of fetal pathologies. Thus, hydrocephalus together with macrocephaly or polyhydramnios are often the first ultrasound markers that can be indications for a more detailed MRI examination [13].

A comparative analysis of our observation with similar cases from the literature allows us to identify key clinical and mor-

phological patterns and differences. In the case described by E. Cambruzzi et al. [14], a premature newborn girl (gestational age 22 weeks) had a 0.9 cm tumor located in the right lateral ventricle. Microscopically, it was a high-grade malignant neoplasm with marked atypia, a solid pattern, and a high mitotic index (Ki-67 – 90 %). Despite high proliferative activity, this case, unlike ours and the case reported by R. Kapoor et al. [15], was not accompanied by significant hydrocephalus or massive mass effect, probably due to the smaller size of the tumor and earlier gestational age at the time of death. However, the presence of a thrombus in the right lateral and third ventricles may indicate hemorrhage, which is an indirect sign of potential tumor aggressiveness.

Another similar observation reported by R. Kapoor et al. [15] concerns a newborn girl who was found to have a large echogenic formation in the supratentorial region at 24–25 weeks of gestation, and later, at 35 weeks, an enlarged fetal head and a heterogeneous mass in the left hemisphere of the brain with multiple cystic areas were detected. In this case, right-sided hydrocephalus, associated polyhydramnios, placentomegaly, pericardial and pleural effusion were observed. Morphologically, the tumor consisted of proliferating neoplastic cells located perivascularly with the formation of focal pseudorosettes and focal necrosis. Mitotic activity was minimal, but the tumor showed rapid growth. The child died after spontaneous premature delivery.

Common clinical and morphological patterns identified in our observation and described by other authors indicate several important features of CNS embryonal tumors, NOS. All described cases concern premature babies (from 22 to 29 weeks of gestation), which confirms the intrauterine origin of these tumors and their early clinical onset in the perinatal period. Morphologically, the tumors show signs of high malignancy: pronounced cell undifferentiation, the presence of pseudorosettes, multiple areas of necrosis and hemorrhages in the brain parenchyma and ventricular cavities. These characteristics were present in our case and in studies conducted by other authors, which correlates with the aggressive course of the disease [16,17,18]. At the same time, in the case described by E. Cambruzzi et al., a high mitotic index was observed, but the absence of massive necrosis and hemorrhages, as well as the smaller size of the tumor, could have led to the absence of hydrocephalus [14].

Among the main complications, hydrocephalus is the most common that typically result from ventricular system compression by a tumor or due to hemorrhage. This complication occurs in approximately 17.3 % of newborns with CNS tumors and causes increased intracranial pressure with subsequent damage to brain tissue [19,20]. In our case and in the observation by R. Kapoor et al. [15], hydrocephalus was one of the leading manifestations, while in the case of E. Cambruzzi et al. [14], it was not recorded.

Additionally, such systemic manifestations of the tumor as polyhydramnios and non-immune hydrops fetalis, which were noted in our own observation and in the case reported by R. Kapoor et al., deserve particular attention. These conditions were accompanied by pericardial and pleural effusion, ascites, and were probably caused by both hypothalamic dysfunction and high cardiac output [21,22]. Non-immune hydrops fetalis can also cause “mirror syndrome” (Ballantyne syndrome), described in the observation by R. Kapoor et al. [15], in which the mother’s

condition “mirrors” the hydrops condition of the fetus, manifested by edema, hypertension, and proteinuria, which must be differentiated from preeclampsia [23]. This syndrome is an important trigger for termination of pregnancy and/or delivery for medical reasons [24].

Thus, the described case supports the inclusion of embryonal CNS tumors in the differential diagnosis of prenatally detected anomalies, particularly hydrocephalus, polyhydramnios, fetal hydrops, and cases of sudden neonatal death. Such cases highlight the critical role of pathological examination in verifying prenatal hypotheses and determining the causes of fatal outcomes. Multidisciplinary collaboration between perinatologists, neonatologists, neuropathologists, pediatric oncologists, and prenatal diagnostics specialists is essential to ensure accurate diagnosis and optimal management of such pregnancies. A comprehensive approach to monitoring high-risk pregnancies is a key for reducing neonatal morbidity and mortality, especially in the context of limited access to specialized perinatal monitoring programs [24].

Systematization of clinical and morphological data on CNS embryonal tumors, NOS is necessary for improving morphological classification, refining diagnostic criteria, developing prognostic approaches, and implementing effective clinical algorithms in neonatal neurooncology. Given the exceptional rarity and diagnostic complexity of embryonal CNS tumors in neonates, there is a clear need for multicenter collection and systematic analysis of such cases. The accumulated data will contribute to future updates in tumor classification, facilitate prenatal detection, and support the development of standardized management protocols in neonatal oncology and perinatal care.

Conclusions

1. CNS embryonal tumors, NOS, are the ones of intrauterine origin, as confirmed by their detection predominantly in premature infants. This indicates an early onset of the pathological process and its significant impact on the course of pregnancy and neonatal prognosis.

2. These tumors are characterized by high-grade malignancy, an undifferentiated cellular structure, the presence of pseudorosettes, extensive necrosis, and hemorrhages – features that reflect their aggressive behavior and poor prognosis.

3. The most common complications include hydrocephalus, intracranial hemorrhage, and non-immune hydrops fetalis (manifested by polyhydramnios, ascites, pericardial, and pleural effusions), which largely determine the severity of the clinical course and contribute to early neonatal mortality.

4. Given the limited specificity of standard prenatal ultrasonography, fetal MRI should be considered in cases of hydrocephalus of unknown etiology. Prenatal MRI may become the gold standard for detecting intracranial tumors. Effective management of such cases requires interdisciplinary collaboration among specialists in prenatal diagnostics, perinatology, neuropathology, and pediatric oncology.

5. Considering the rarity, aggressive clinical behavior, and diagnostic complexity of CNS embryonal tumors, NOS, multicenter case collection is crucial for advancing tumor classification and improving prenatal detection strategies in neonatal neuro-oncology.

Funding

The study was performed without financial support.

Information about the authors:

Panina A. S., MD student, Faculty of Medicine No. 1, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

ORCID ID: 0009-0004-7830-444X

Kuzyk P. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy, Bogomolets National Medical University; Pathologist at the National Research Center for Radiation Medicine, Hematology and Oncology, National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv.

ORCID ID: 0000-0001-9352-4513

Savchuk T. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0002-7218-0253

Zhovnir V. A., MD, PhD, DSc, Acting General Director of National Research Center for Radiation Medicine, Hematology and Oncology, National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv.

ORCID ID: 0000-0002-6290-342X

Sadykova A. Zh., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Childhood Diseases, S. D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan.

ORCID ID: 0000-0002-7780-6243

Відомості про авторів:

Паніна А. С., здобувачка магістерського рівня вищої освіти медичного факультету № 1, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

Кузик П. В., канд. мед. наук, доцент каф. патологічної анатомії, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця; лікар-патологоанатом, ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини, гематології та онкології Національної академії медичних наук України», м. Київ.

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

Жовнір В. А., д-р мед. наук, т. в. о. генерального директора, ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини, гематології та онкології Національної академії медичних наук України», м. Київ.

Садикова А. Ж., канд. мед. наук, доцент ЗВО каф. дитячих хвороб, Казахський національний медичний університет імені С. Д. Асфендіярова, м. Алмати, Республіка Казахстан.



Альона Паніна (Alona Panina)
panina0511@nmu.ua

References

1. International Agency for Research on Cancer. WHO classification of tumours of the central nervous system: Who classification of tumours. 5th ed. Who Classification of Tumours Editorial Board, editor. IARC; 2022. Available from: <https://publications.iarc.fr/601>
2. Rezaei N, Hanaei S, editors. Human brain and spinal cord tumors: From bench to bedside. Volume 2: The path to bedside management. Cham: Springer International Publishing; 2023. doi: 10.1007/978-3-031-23705-8
3. Santosh V, Rao S, Dasgupta A, Gupta T. Diagnosis and management of central nervous system embryonal tumors in the molecular era: A contemporary review. *Int J Neurooncology*. 2021;4(Suppl 1):S190-205. doi: 10.4103/ijno.ijno_427_21
4. Guidi M, Giunti L, Buccoliero AM, Santi M, Spacca B, De Masi S, et al. Use of high-dose chemotherapy in front-line therapy of infants aged less than 12 months treated for aggressive brain tumors. *Front Pediatr*. 2020;8. doi: 10.3389/fped.2020.00135
5. Kram D, Henderson J, Baig M, Chakraborty D, Gardner M, Biswas S, et al. Embryonal Tumors of the Central Nervous System in Children: The Era of Targeted Therapeutics. *Bioengineering*. 2018;5(4):78. doi: 10.3390/bioengineering5040078
6. Kwon SM, Kim JH, Kim YH, Hong SH, Cho YH, Kim CJ, et al. Clinical Implications of the Mitotic Index as a Predictive Factor for Malignant Trans-

- formation of Atypical Meningiomas. *J Neurosurg Soc.* 2022;65(2):297-306. doi: [10.3340/jkns.2021.0114](https://doi.org/10.3340/jkns.2021.0114)
7. Pietsch T. [Neuropathology of medulloblastomas and other CNS embryonal tumors: Precision diagnostics through the integration of genetic markers]. *Die Pathologie.* 2019;40(2):140-7. German. doi: [10.1007/s00292-019-0580-9](https://doi.org/10.1007/s00292-019-0580-9)
 8. Pickles JC, Hawkins C, Pietsch T, Jacques TS. CNS embryonal tumours: WHO 2016 and beyond. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2018;44(2):151-62. doi: [10.1111/nan.12443](https://doi.org/10.1111/nan.12443)
 9. Stensvold E, Krossnes BK, Lunder T, Due-Tønnessen BJ, Frič R, Due-Tønnessen P, et al. Outcome for children treated for medulloblastoma and supratentorial primitive neuroectodermal tumor (CNS-PNET)—a retrospective analysis spanning 40 years of treatment. *Acta Oncol.* 2017;56(5):698-705. doi: [10.1080/0284186x.2017.1301679](https://doi.org/10.1080/0284186x.2017.1301679)
 10. Hwang EI, Kool M, Burger PC, Capper D, Chavez L, Brabetz S, et al. Extensive Molecular and Clinical Heterogeneity in Patients With Histologically Diagnosed CNS-PNET Treated as a Single Entity: A Report From the Children's Oncology Group Randomized ACNS0332 Trial. *J Clin Oncol.* 2018;36(34):3388-95. doi: [10.1200/jco.2017.76.4720](https://doi.org/10.1200/jco.2017.76.4720)
 11. Ai R, Li J, Lai M, Cai L. RADT-27. Report of 9 Cases of Embryonal Tumors of The Central Nervous System with Multilayered Rosettes (ETMR). *Neuro Oncol.* 2024;26(Supplement_8):viii78. doi: [10.1093/neuonc/noae165.0311](https://doi.org/10.1093/neuonc/noae165.0311)
 12. Friedrich C, Warmuth-Metz M, von Bueren AO, Nowak J, Bison B, von Hoff K, et al. Primitive neuroectodermal tumors of the brainstem in children treated according to the HIT trials: clinical findings of a rare disease. *J Neurosurg.* 2015;15(3):227-35. doi: [10.3171/2014.9.peds14213](https://doi.org/10.3171/2014.9.peds14213)
 13. Bedei IA, Huisman TA, Whitehead W, Axt-Fliedner R, Belfort M, Sanz Cortes MS. Fetal Brain Tumors, a Challenge in Prenatal Diagnosis, Counselling, and Therapy. *J Clin Med.* 2022;12(1):58. doi: [10.3390/jcm12010058](https://doi.org/10.3390/jcm12010058)
 14. Cambruzzi E, Pêgas KL, Nascimento GB, da Silva JN, Zandoná NB, Medeiros MS. Autopsy report and review of the 2016 WHO classification of congenital supratentorial embryonal tumors, not otherwise specified. *Interdiscip Neurosurg.* 2021;23:100913. doi: [10.1016/j.inat.2020.100913](https://doi.org/10.1016/j.inat.2020.100913)
 15. Kapoor R, Bansal A, Aggarwal AK, Aggarwal A, Chaddha V, Kapoor S. A Rare Aggressive Fetal Intracranial Tumor. *J Fetal Med.* 2015;2(2):91-5. doi: [10.1007/s40556-015-0046-y](https://doi.org/10.1007/s40556-015-0046-y)
 16. Kim SY, Tang M, Chih SY, Sallavanti J, Gao Y, Qiu Z, et al. Involvement of p38 MAPK and MAPKAPK2 in promoting cell death and the inflammatory response to ischemic stress associated with necrotic glioblastoma. *Cell Death Amp Dis.* 2025;16(1). doi: [10.1038/s41419-025-07335-3](https://doi.org/10.1038/s41419-025-07335-3)
 17. Yee PP, Li W. Tumor necrosis: A synergistic consequence of metabolic stress and inflammation. *BioEssays.* 2021;43(7):2100029. doi: [10.1002/bies.202100029](https://doi.org/10.1002/bies.202100029)
 18. Karsch-Bluman A, Benny O. Necrosis in the Tumor Microenvironment and Its Role in Cancer Recurrence. In: Birbrair A, editor. *Tumor Microenvironment. Advances in Experimental Medicine and Biology.* Cham: Springer; 2020. doi: [10.1007/978-3-030-35727-6_6](https://doi.org/10.1007/978-3-030-35727-6_6)
 19. Al Shoufy M, Kafa G, Ibrahim B, Ibrahim H, Dakour A, Haidar A, et al. Exploring neonatal brain tumors: a narrative review about epidemiology, classification, and management. *Ann Med Amp Surg.* 2025;87(5):2838-46. doi: [10.1097/ms9.0000000000003229](https://doi.org/10.1097/ms9.0000000000003229)
 20. Tully HM, Dobyns WB. Infantile hydrocephalus: a review of epidemiology, classification and causes. *Eur J Med Genet.* 2014 Aug;57(8):359-68. doi: [10.1016/j.ejmg.2014.06.002](https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2014.06.002)
 21. Toniutti M, Sasso AL, Carai A, Colafati GS, Piccirilli E, Del Baldo G, et al. Central nervous system tumours in neonates: what should the neonatologist know? *Eur J Pediatr.* 2024;183(4):1485-97. doi: [10.1007/s00431-023-05404-3](https://doi.org/10.1007/s00431-023-05404-3)
 22. Khairudin D, Alfirevic Z, Mone F, Navaratnam K. Non-immune hydrops fetalis: a practical guide for obstetricians. *Obstet Gynaecol.* 2023;25(2):110-20. doi: [10.1111/tog.12862](https://doi.org/10.1111/tog.12862)
 23. Albar OH, Maghfuri LM, Alhadri HY, Albahli FH, Omairah MH, Albahli HM, et al. Innovations in maternal-fetal medicine and neonatology: A multidisciplinary approach to enhancing care for high-risk pregnancies and premature infants. *J Ecohmanism.* 2024;3(8):12904-14. doi: [10.62754/joe.v3i8.6155](https://doi.org/10.62754/joe.v3i8.6155)
 24. Malachynska M, Kuzyk P, Diegtiar O. Promoting healthy births and reducing infant mortality through national health system. *Int J Health Sci.* 2021;5(3):449-60. doi: [10.53730/ijhs.v5n3.1905](https://doi.org/10.53730/ijhs.v5n3.1905)

Досвід покращення результатів лікування дефектів скальпа методом FUE з DHI

О. А. Гиндич 

ДУ «Національний науковий центр хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова» НАМН України, м. Київ

Ключові слова:

рубцева алопеція, реконструкція скальпу, пересадка волосся, FUE, DHI, графт, волоссяний фолікул.

Keywords:

alopecia cicatrisata, scalp reconstruction, hair transplantation, FUE, DHI, graft, hair follicle.

Надійшла до редакції /
Received: 18.06.2025

Після доопрацювання /
Revised: 18.08.2025

Схвалено до друку /
Accepted: 28.08.2025

Конфлікт інтересів:
відсутній.

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

Мета роботи – покращення результатів лікування дефектів скальпа шляхом використання технології пересадки волосся методом FUE з DHI.

Матеріали і методи. Пацієнт віком 50 років звернувся зі скаргами на мультифокальну післяопікову алопецію скальпа та лівої брови. Відновлення волоссяного покриву здійснили, виконавши трансплантацію волосся методом FUE (Follicular Unit Extraction) з DHI (Direct Hair Implantation). Під час оцінювання результатів використано об'єктивний (відсоток приживлення волосся) і суб'єктивний (визначення задоволеності пацієнта результатом за шкалою сумарних оцінок – шкалою Лайкерта, що адаптована відповідно до завдань дослідження) критерії.

Результати. Кінцевий результат оцінили через 1 рік після пересадки волосся. Пацієнт оцінив результат як прийнятний (4 бали). Здійснили повторну сесію пересадки волосся в проміжки між вже пророслими графтами для досягнення рівномірного ефекту.

Висновки. Пересадка волосся може бути доцільною для відновлення волоссяного покриву скальпа, коли використання місцевих клаптів і тканинної екстензії обмежене (мультифокальні рубцеві та післяопераційні алопеції), а також як вторинна процедура після основного закриття дефекту невазуляризованими шкірними трансплантатами або дистанційними клаптями. Пересадка волосся методом FUE з DHI дає змогу відновити природний кут і напрямок росту волосся навіть у складних з естетичного погляду ділянках (на передній лінії росту волосся, маківці, бровах), а також досягти щільності росту волосся, що майже ідентична природній.

Сучасні медичні технології. 2025. Т. 17, № 3(66). С. 230-234

Experience in improving the results of treating scalp defects using the FUE method with DHI

О. А. Hyndych

Aim. Improvement of scalp defect treatment results using hair transplantation technology by follicular unit extraction and direct hair implantation methods.

Materials and methods. A 50-year-old patient complained of multifocal post-burn alopecia of the scalp and left eyebrow. Hair restoration was performed using hair transplantation using the FUE (Follicular Unit Extraction) method with DHI (Direct Hair Implantation). The results were evaluated using an objective criterion (percentage of hair engraftment), as well as the subjective criterion of patient satisfaction with the result using a total score scale (Likert scale), which was adapted according to the tasks of the work.

Results. The final result was evaluated one year after hair transplantation. The patient noted an acceptable result (4 points). A second session of hair transplantation was performed in the intervals between the already grown grafts to achieve a uniform effect.

Conclusions. Hair transplantation can be used to restore scalp hair in cases where the use of local flaps and tissue extension is limited (multifocal scarring and postoperative alopecia), as well as a secondary procedure after primary closure of the defect with non-vascularized skin grafts or distance flaps. FUE hair transplant with DHI allows you to restore the natural angle and direction of hair growth, even in aesthetically difficult areas such as the front hairline, crown, eyebrows, and achieve hair growth density that is almost identical to natural.

Modern medical technology. 2025;17(3): 230-234

Сучасна (новітня) хірургія скальпа сформувалась на основі досвіду Першої та Другої світових війн, коли порятунок життя був найпершим завданням, а косметичні аспекти стали другорядними або взагалі не були важливими.

Протягом останніх десятиріч деталізація знань щодо кровопостачання місцевих клаптів, накопичення досвіду в екстензії тканин і розвиток техніки мікросудинної пересадки складних комплексів тканин істотно розширили можливості пластичних реконструктивних хірургічних втручань для закриття дефектів скальпа [1,2]. Проте якщо раніше прагнули до власне закриття дефекту, то нині все більшого значення набуває естетичний аспект реконструкції, оскільки завдяки волоссяному покриву скальп набуває унікальних характеристик, які не притаманні жодній іншій частині тіла [3].

Отже хірургічне лікування алопецій, що виникли внаслідок реконструктивних втручань, залишається складною проблемою, якій спеціалісти приділяють окрему увагу, оскільки вона має складні наслідки – естетичні й фізіологічні [4,5,6,7,8].

Мета роботи

Покращення результатів лікування дефектів скальпа шляхом використання технології пересадки волосся методом FUE з DHI.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження здійснили, дотримуючись принципів Гельсінської декларації (протокол № 06/06/25 засідання комісії з медичної етики Державної установи «Національний науковий центр хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова Національної академії медичних наук України від 6 червня 2025 року).

Пацієнт Б. віком 50 років звернувся зі скаргами на мультифокальну алопецію внаслідок опіку полум'ям і закриття дефектів скальпа за допомогою повношарових шкірних трансплантатів, а також через повну відсутність лівої брови. Під час огляду визначено, що ділянки алопеції розташовані у візуально помітних зонах – на передній лінії росту волосся, тім'яних зонах, маківці. Оскільки алопеція була мультифокальною та мала специфічну локалізацію, імплантація експандера не доцільна через дефіцит здорових тканин, які доступні для розтягнення, а прогнозований напрямок росту волосся при переміщенні ротаційних клаптів змінився б більше ніж на 45° і призвів до естетичного «розриву» передньої лінії росту волосся (рис. 1).

Обов'язкові умови для пересадки волосся – «зрілий» нормотрофічний рубець, давністю не менше ніж 1 рік, не менше ніж 1 рік після оперативного втручання, задовільна якість тканин (без ознак запалення та дефіциту м'яких тканин). Пересадку волосся виконано методом FUE. Перед процедурою здійснили розмітку донорської зони, у межах якої надалі вилучали графти, та розмітку реципієнтної ділянки із зазначенням напрямку росту волосся.

Як донорські зони використано потиличні та скроневі ділянки суміжних із алопецією зон, які повністю вистригали (рис. 2).

Екстракцію волосся виконано під місцевим знеболюванням розчином Кляйна. Після вилучення фолікули імплантували безпосередньо в зону «зрілих» рубців і повношарових аутодермотрансплантатів. За одну сесію пересаджено 3200 графтів. Необхідну кількість графтів визначили, керуючись тим, що при візуальному підрахунку в нормі в середньому в 1 см² скальпа кількість волоссяних трансплантатів становить 60–70 одиниць, а отже, за умови зниженого кровопостачання та підвищеної жорсткості тканин ушкоджених ділянок для га-



Рис. 1. Мультифокальна алопеція тім'яних, правої скроневої ділянки з «розривом» передньої лінії росту волосся після аутодермопластики опіку скальпа.

рантованого приживлення кількість графтів, пересаджених за перший сеанс, має бути вдвічі меншою, тобто в середньому 30–35 графтів на 1 см². Калібр графтів становив $0,8 \pm 0,2$ мм.

Залежно від поставлених завдань розрізняли монофолікулярні (до складу входить 1 фолікул) та поліфолікулярні (2 і більше фолікулів) графти (рис. 3).

Для відновлення природного волоссяного покриву скальпа тім'яних і потиличних зон використано поліфолікулярні графти для максимальної густоти. У зонах скронь й особливо на передній лінії росту волосся, бровах, де волосся фізіологічно тонше та росте по одному фолікулу, використано монофолікулярні графти.

Імплантацію графтів здійснили за методикою DHI (direct hair implantation), застосували ручку Choi. Під час імплантації дотримувались розмітки для відновлення природного

кута та напрямку росту волосся. Це особливо важливо в зоні маківки, де волосся змінює напрямок росту – по спіралі на 360° (рис. 4).

У пацієнта використано техніку пересадки волосся зі зменшенням впливу фактора жорсткості рубцевої тканини шляхом використання імплантерів калібром не більше ніж 0,8 мм. Вдалося збільшити щільність імплантації, що становила 45 ± 5 графтів на 1 см²; це дещо перевищувало середній показник (25–35 на 1 см²), за даними інших авторів [9] (рис. 5).

Результати оцінювали за об'єктивним (відсоток приживлення волосся) і суб'єктивним (задоволеність пацієнта результатом) критеріями. Для цього використано шкалу сумарних оцінок (шкала Лайкерта), що адаптована до завдань дослідження. За допомогою цієї шкали пацієнт мав змогу

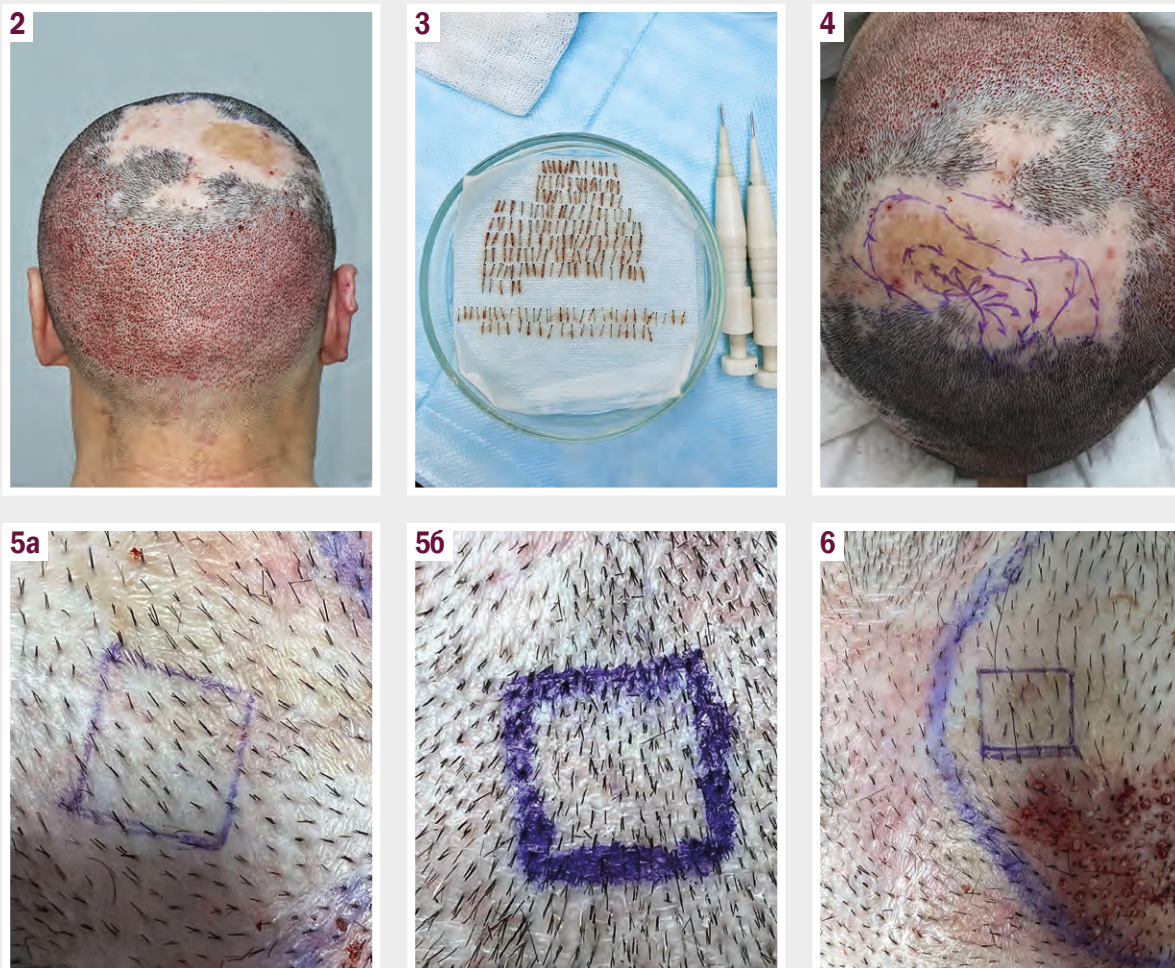


Рис. 2. Донорська зона відразу після екстракції графтів.

Рис. 3. Розподіл графтів на моно- та поліфолікулярні.

Рис. 4. Розмітка напрямку росту волосся в зоні маківки перед імплантацією.

Рис. 5. Порівняння щільності росту волосся у пацієнта. **а:** через 1 рік після пересадки методом FUE DHI в зону аутодермотрансплантату; **б:** фізіологічна щільність росту волосся у пацієнта в здоровій потиличній ділянці.

Рис. 6. Повторна сесія пересадки волосся для збільшення щільності росту волосся.

оцінити власний психологічний стан до та після лікування за твердженнями: «абсолютно незадоволений, постійна депресія» – 1 бал; «незадоволений, періодичне відчуття пригнічення» – 2; «сумнівний результат» – 3; «прийнятний, непоганий результат» – 4; «задоволений» – 5 балів.

Результати

Для порівняння слід зауважити, що до лікування пацієнт оцінив свій психологічний стан не більше ніж 2 балами за шкалою Лайкерта. Кінцевий результат оцінювали через 1 рік після пересадки волосся. Пацієнт визначив результат як прийнятний (4 бали), пояснивши таку оцінку недостатньою щільністю та ростом волосся в зоні маківки, хоча приживлення графтів становило 90 %. Тому через 1 рік після першої проведено повторну сесію пересадки волосся. Для досягнення рівномірного ефекту пересаджено ще 500 графтів у проміжки між вже пророслими (рис. 6).

Через рік після повторної сесії пересадки пацієнт оцінив результат як відмінний, не було необхідності в додаткових сесіях пересадки (рис. 7).

Обговорення

Нині є кілька стратегій для відновлення волосистої частини голови, найчастіше йдеться про транспозицію місцевих ротаційних клаптів і пересадку волоссяних фолікулів [10].

Основним способом хірургічного відновлення волоссяного покриву є використання місцевих клаптів [3,11]. Проте використання цього методу супроводжується зміною напрямку росту волосся після переміщення клаптя, що в окремих випадках призводить до естетичного «розриву» передньої лінії росту волосся. Проблемним є відновлення зони маківки, де напрямок росту волосся проходить по спіралі та змінюється

на 360°. Крім того, можливості ротаційних клаптів обмежені розмірами, що пов'язано з кількістю доступних суміжних тканин. Для вирішення цієї проблеми пропонують виконувати тканинну екстензію [4]. Проте цей метод зазвичай застосовують за певних умов, зокрема коли імплантація тканинного експандера потребує достатньої кількості здорових суміжних тканин (>50 % поверхні скальпа). Тому цей метод майже не застосовують, якщо є численні рубці скальпа, крім того, в рідкісних випадках він призводить до зменшення щільності росту волосся або його випадіння [2,12].

Новітні методи зовнішньої тракції тканин скальпа дають змогу досягти закриття дефекту без імплантації експандера – шляхом зовнішніх апаратів розтягнення тканин [13,14]. Проте застосування цих методів також може спричинити зменшення густоти росту волосся через тракцію, зміщення передньої лінії росту волосся, а також не вирішує проблему численних рубців або множинних рубцевих алопецій.

У таких випадках пересадка волосся, на наш погляд, може стати корисною опцією. Крім того, у разі реконструкції дефектів скальпа за допомогою невазкуляризованих шкірних трансплантатів або вільної мікросудинної пересадки клаптів, що неминуче призводить до розвитку алопеції, пересадка волосся може значно покращити результат лікування, враховуючи сучасні вимоги пацієнтів до якості життя.

Аналіз сучасної наукової літератури показав чималу кількість публікацій, що присвячені лікуванню різних видів алопецій за допомогою пересадки волосся. Проте переважна більшість із них стосується відновлення волоссяного покриву при андрогенетичній алопеції. Що ж до публікацій, присвячених пересадці волосся з реконструктивною метою при вторинних рубцевих алопеціях, то їхня кількість точно недостатня. Здебільшого у них йдеться про досвід роботи з невеликими рубцевими післяопіковими алопеціями з обмеженою кількістю використаних графтів (у середньому 288) [7,9,15]. Лише



Рис. 7. Пацієнт через 1 рік після пересадки волосся в зону рубців та аутодермотрансплантатів.

кілька праць присвячено пересадці волосся у клапті після реконструкції дефектів скальпа. За даними M. W. Han et al., у середньому пересаджено відносно невелику кількість графтів (1000–1500) за кілька (2–3) сеансів [10].

Щодо методу взяття графтів, то нині, як і раніше, використовують FUT-метод, що передбачає висічення смужки шкіри та нарізання її на окремі графти. Проте після застосування цього методу завжди залишається рубець, часто досить помітний (в одному випадку ми проводили імплантацію волосся саме в такий рубець). Щодо імплантації, то використовували технічно простий метод нанесення насічок скальпелем із наступною імплантацією графтів за допомогою пінцетів. Згідно з результатами попередніх досліджень, щільність росту волосся після пересадки в таких випадках недостатня [10].

Описаний досвід пересадки волосся після попередніх реконструктивних втручань підтверджує ефективність поєднання методу FUE з DHI-імплантацією, оскільки відсоток приживлення відповідає даним сучасної фахової літератури, навіть коли збільшити кількість графтів, пересаджених за одну сесію [7,9,15]. Імовірно, це пов'язано саме з використанням DHI, коли волоссяному фолікулу, що захищений зовні голкою імплантера, відразу задають певну глибину та напрямок імплантації порівняно з використанням пінцету, коли можлива травматизація незахищеного фолікула під час занурення у жорсткі рубцеві тканини. Вжиті заходи дали змогу отримати відмінні результати без додаткових рубців і за меншу кількість сесій.

Висновки

1. Пересадка волосся може бути доцільною для відновлення волоссяного покриву скальпа, коли використання місцевих клаптів і тканинної екстензії обмежене (мультифокальні рубцеві та післяопераційні алопеції), а також як вторинна процедура після основного закриття дефекту невазкуляризованими шкірними трансплантатами або дистанційними клаптями.

2. Пересадка волосся методом FUE з DHI дає змогу відновити природний кут та напрямок росту волосся навіть у складних з естетичного погляду ділянках (на передній лінії росту волосся, маківці, бровах), а також досягти щільності росту волосся, що майже ідентична природній.

Фінансування

Дослідження виконано без фінансової підтримки.

Відомості про автора:

Гиндич О. А., канд. мед. наук, науковий співробітник відділу мікросудинної, пластичної та відновлювальної хірургії, ДУ «Національний науковий центр хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова» НАМН України, м. Київ.
ORCID ID: 0000-0002-4606-1111

Information about the author:

Hyndych O. A., MD, PhD, Research Fellow of the Department of Microvascular, Plastic and Reconstructive surgery, SI "National Scientific Center of Surgery and Transplantation named after O. O. Shalimov to National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.



Ольга Гиндич (Olha Hyndych)
olgahyndych@gmail.com

References

- Krishna D, Khan MM, Dubepuria R, Chaturvedi G, Cheruvu VP. Reconstruction of Scalp and Forehead Defects: Options and Strategies. *Cureus*. 2023;15(7):e41479. doi: [10.7759/cureus.41479](https://doi.org/10.7759/cureus.41479)
- Namin AW, Tassone PT, Galloway TL, Renner GJ, Chang CW. Scalp and Forehead Injury: Management of Acute and Secondary Defects. *Facial Plast Surg*. 2021;37(4):454-62. doi: [10.1055/s-0041-1722914](https://doi.org/10.1055/s-0041-1722914)
- Trott S, Hellums R, Wax MK. Scalp Reconstruction. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2025;33(1):85-93. doi: [10.1016/j.fsc.2024.07.006](https://doi.org/10.1016/j.fsc.2024.07.006)
- Mohamed Mohamed ME, Kotb MOA. Tissue Expanders for Hair Restoration in the Scalp: Overexpansion Does Matter. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2024;12(10):e6222. doi: [10.1097/GOX.0000000000006222](https://doi.org/10.1097/GOX.0000000000006222)
- Jiang W, Chen L, Jia L, Wang M, Wang B. Corrective strategies for poor appearance after tissue expansion for temporal and sideburn cicatricial alopecia. *J Cosmet Dermatol*. 2021;20(12):4001-4. doi: [10.1111/jocd.14067](https://doi.org/10.1111/jocd.14067)
- Yoo H, Moh J, Park JU. Treatment of Postsurgical Scalp Scar Deformity Using Follicular Unit Hair Transplantation. *Biomed Res Int*. 2019;2019:3423657. doi: [10.1155/2019/3423657](https://doi.org/10.1155/2019/3423657)
- Evin N, Guray Evin S. Camouflage of Postburn Scarring Alopecia Using Nanofat Grafting and Follicular Unit Hair Transplantation. *Plast Reconstr Surg*. 2024;154(1):207-15. doi: [10.1097/PRS.00000000000010759](https://doi.org/10.1097/PRS.00000000000010759)
- Jin F, Wang Y, Wang Y, Qi H, Wang J. Treatment of scarring alopecia in children using follicular unit hair transplantation. *Pediatr Dermatol*. 2022;39(2):333-7. doi: [10.1111/pde.14928](https://doi.org/10.1111/pde.14928)
- Nuri T, Abe N, Sakamoto A, Tsushima A, Kasai Y, Narui Y, et al. Treatment of scarring alopecia from trauma and surgical procedures in young patients using follicular unit hair transplantation. *Pediatr Dermatol*. 2021;38(3):721-3. doi: [10.1111/pde.14553](https://doi.org/10.1111/pde.14553)
- Han MW, Moh J, Park JU. Hair Transplantation on the Baldness Region with Free Latissimus Dorsi Flap for Scalp Reconstruction: A Case Report. *Arch Plast Surg*. 2024;52(1):36-40. doi: [10.1055/s-0044-1787186](https://doi.org/10.1055/s-0044-1787186)
- Sahin B. Reconstruction of large alopecia with old technique: V-Y-S plasty. *Int Wound J*. 2016;13(5):984-5. doi: [10.1111/iwj.12259](https://doi.org/10.1111/iwj.12259)
- Di Mascio D, Sapino G, De Maria F. Telogen Effluvium as a complication of scalp reconstruction with tissue expander: a case report. *Acta Biomed*. 2021;92(S1):e2021431. doi: [10.23750/abm.v92iS1.12066](https://doi.org/10.23750/abm.v92iS1.12066)
- Shikara M, Waghmare S, Vakharia KT. Closure of a Large Scalp Defect Using External Tissue Expansion. *J Craniofac Surg*. 2023;34(1):e34-e36. doi: [10.1097/SCS.00000000000008911](https://doi.org/10.1097/SCS.00000000000008911)
- Zhang Q, Xu L, Liu Y, Tang X, Wang J, Deng Y, et al. Application of Skin-stretching Device for Closing Scalp Defect. *J Craniofac Surg*. 2023;34(1):374-80. doi: [10.1097/SCS.00000000000008856](https://doi.org/10.1097/SCS.00000000000008856)
- Dai JJ, Wang L, Qiu HY, Huang XY, Tian YX, Peng Q, et al. [Clinical effects of autologous follicular unit extraction transplantation in the treatment of small area secondary cicatricial alopecia after burns]. *Zhonghua Shao Shang Yu Chuang Mian Xiu Fu Za Zhi*. 2022;38(6):532-7. Chinese. doi: [10.3760/cma.j.cn501120-20210224-00064](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn501120-20210224-00064)