

Міністерство охорони здоров'я України
Національний медичний університет
імені О. О. Богомольця

Ministry of Health of Ukraine
Bogomolets National Medical University



НАУКОВО-ПРАКТИЧНЕ ВИДАННЯ
**УКРАЇНСЬКИЙ НАУКОВО-МЕДИЧНИЙ
МОЛОДІЖНИЙ ЖУРНАЛ**

THEORETICAL AND PRACTICAL EDITION
**UKRAINIAN SCIENTIFIC MEDICAL
YOUTH JOURNAL**

№2 (163) 2026



© 2026 by the authors; licensee
USMYJ, Kyiv, Ukraine.

This article is an open access
article distributed under the terms and conditions of
the Creative Commons Attribution License
(<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

**Науково-практичне видання
УКРАЇНСЬКИЙ НАУКОВО-МЕДИЧНИЙ
МОЛОДІЖНИЙ ЖУРНАЛ**

Засновник і видавець:

Національний медичний університет
імені О.О.Богомольця (ROR ID: 03edafd86)

Орган управління:

Міністерство охорони здоров'я України

Індексація:

Google Scholar, Index Copernicus, WorldCat (OCLC)

Періодичність: 4 рази на рік

Реєстраційне свідоцтво: КВ № 17028-5798ПР

Статус видання:

включено до переліку фахових видань України
(наказ МОН України від 11.06.2026 № 928)

Наукові напрями публікацій (спеціальності):

- I1 — Стоматологія
- I2 — Медицина
- I3 — Педіатрія
- I4 — Медична психологія
- I6 — Технології медичної діагностики
та лікування за спеціалізаціями
- I7 — Терапія та реабілітація за спеціалізаціями
- I9 — Громадське здоров'я

Рекомендовано до друку:

Вченою радою НМУ імені О.О. Богомольця
(протокол №5 від 28.05.2026 р.)

Редакція Українського науково-медичного
молодіжного журналу, науковий відділ НМУ,
бульвар Тараса Шевченка, 13, м. Київ, 01601, Україна

Вебсайт журналу: www.mmj.nmuofficial.com

E-mail: usmyj@nmu.ua

Вебсайт установи: www.nmuofficial.com

Друк:

ТОВ «505», м. Житомир, вул. М. Бердичівська, 17а

Тел.: +38 (063) 101-22-33,

E-mail: polygraphyinz@gmail.com

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи:

ДК № 5609 від 21.09.2017 р.

Вихідні дані:

Підписано до друку: 31.03.2026 р.

Формат: 60×84/8. Друк: офсетний. Папір: офсетний

Тираж: 50 прим. Замовлення: № Ж-2025/17.06



ISSN 2786-6661 (Print)

eISSN 2786-667X (Online)

UDC: 378.6:61:001.891](477.411)(050)

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Головний редактор:

Сергій Земсков

Заступник головного редактора:

Павло Чернишов

Голова редакційної колегії:

Юрій Кучин

Відповідальний секретар:

Анастасія Гринзовська

Члени редакційної колегії:

Анатолій Гринзовський, Андрій Копчак,
Євгенія Бурлака, Ірина Журавель, Назарій
Кобиляк, Олег Міщенко, Antonios Billis
(Greece), Andreas Neff (Marburg, Germany),
Oksana Goroshchuk (Poland), Tomasz
Bochenek (Poland), Ulrich Friedrich Wellner
(Lubeck, Germany)

Правові положення:

Усі права на опубліковані матеріали
належать редакції.

Відповідальність за достовірність
поданих фактів несуть автори.

Передрук матеріалів можливий лише
за згоди редакції

з обов'язковим посиланням на джерело.

До друку приймаються наукові матеріали,
що відповідають вимогам видання.

**Scientific and Practical Edition
UKRAINIAN SCIENTIFIC MEDICAL
YOUTH JOURNAL**

Founder and Publisher:

Bogomolets National Medical University
(ROR ID: <https://ror.org/03edafd86>)

Governing Body: Ministry of Health of Ukraine

Journal's indexing:

Google Scholar, Index Copernicus, WorldCat (OCLC)

Publication frequency: 4 issues per year
Registration Certificate: KB № 17028-5798IIP

Journal status:

Included in the list of professional scientific publications
of Ukraine (Order of the Ministry of Education
and Science of Ukraine dated 11.06.2026 № 928)

Scientific fields (specialties):

- I1 — Dentistry
- I2 — Medicine
- I3 — Pediatrics
- I4 — Medical Psychology
- I6 — Medical Diagnostic and Treatment
Technologies (by Specialisation)
- I7 — Therapy and Rehabilitation
(by Specialisation)
- I9 — Public Health

Recommended for publication:

Academic Council of Bogomolets National Medical
University (Protocol №5, 28.05.2026)

Editorial office: Ukrainian Scientific Medical Youth
Journal, Research Department Bogomolets National
Medical University

13 Taras Shevchenko Blvd., Kyiv, 01601, Ukraine

Journal website: www.mmj.nmuofficial.com

E-mail: usmyj@nmu.ua

University website: www.nmuofficial.com

Printed by:

LLC "505", 17a M. Berdychivska St., Zhytomyr, Ukraine
Tel.: +38 (063) 101-22-33

E-mail: polygraphyinz@gmail.com

Certificate of publishing entity:

ДК № 5609 dated 21.09.2017

Publication details:

Signed for print: 31.03.2026

Format: 60×84/8, Printing: offset, Paper: offset

Circulation: 50 copies. Order No.: Ж-2025/17.06



ISSN 2786-6661 (Print)

eISSN 2786-667X (Online)

UDC: 378.6:61:001.891](477.411)(050)

EXECUTIVE BOARD

Chairman Of The Editorial Board:

Iurii Kuchyn

Editor in Chief:

Sergii Zemskov

Deputy Editor-in-Chief:

Pavel Chernyshov

Executive Secretary:

Anastasiia Hrynzovska

Members of the Editorial Board:

Anatolii Hrynzovskyi, Antonios Billis
(Greece), Andreas Neff (Marburg, Germany),
Andrey Kopchak, Ievgeniia Burlaka, Iryna
Zhuravel, Nazariy Kobyljak, Oleg Mishc-
henko, Oksana Goroshchuk (Poland), Tomasz
Bochenek (Poland), Ulrich Friedrich Wellner
(Lubeck, Germany), Zhanna Polova.

Legal notice:

All rights to the published materials are
reserved by the editorial board.

Authors are responsible for the accuracy of
the data presented in their articles.

Reproduction of materials is permitted only
with the consent of the editorial board and
with proper citation.

Submitted manuscripts must comply with
the journal's publication requirements.

CONTENTS / ЗМІСТ

ORIGINAL ARTICLES / ОРИГІНАЛЬНІ РОБОТИ

- Biomechanical aspects of mandibular fracture fragment fixation research**
Olha Musiienko, Mykola Kryshchuk, Vladislav Malanchuk, Yaroslav Mazuryk
Біомеханічні особливості дослідження фіксації уламків нижньої щелепи при переломах
Ольга Мусієнко, Микола Крищук, Владислав Маланчук, Ярослав Мазурик
 7
- Gastrointestinal symptoms as comorbid manifestations of type 1 diabetes mellitus in children**
Ihor Kovalchuk, Alina Vetchenko, Ievgeniia Burlaka
Шлунково-кишкові симптоми як коморбідні прояви цукрового діабету 1 типу у дітей
Ігор Ковальчук, Аліна Ветченко, Євгенія Бурлака
 14
- Impact of minimally invasive procedures on hospital stay and disease staging in patients with colorectal cancer**
Oleksandr Danylenko, Oleksandr Piskorskyi
Вплив малоінвазивних втручань на тривалість госпіталізації та стадіювання захворювання у пацієнтів із колоректальним раком
Олександр Даниленко, Олександр Піскорський
 22

REVIEW ARTICLES / ОГЛЯДОВІ РОБОТИ

- Biochemical factors of wound healing: prospects and limitations of application in clinical practice**
Nataliia Yavna, Vira Turkina
Біохімічні чинники загоєння ран: перспективи та обмеження застосування в клінічній практиці
Наталія Явна, Віра Туркіна
 28
- From sterile urine to dysbiotic ecosystem: The role of urobiome disruption in recurrent urinary tract infection**
Antony Hamlin Joseph, Sunil Manjima, Franklin Frieno Frank
Від стерильної сечі до дисбіотичної екосистеми: роль порушення уробіому в розвитку рецидивних інфекцій сечовивідних шляхів
Antony Hamlin Joseph, Sunil Manjima, Franklin Frieno Frank
 36
- Genetic Determinants of the Response to Acute Massive Blood Loss as a Factor in Planning Evacuation Measures in Field Conditions**
Myroslava Salo, Olha S. Bilous
Генетичні детермінанти відповіді на гостру масивну крововтрату як чинник планування евакуаційних заходів у польових умовах
Мирослава Сало, Ольга С. Білоус
 48

Influence of cultivation conditions and genetic engineering methods on <i>Phaeodactylum tricornutum</i> biomass growth and high-value metabolites content <i>Nikita Nechyporuk, Tetiana Butkevych, Zhanna Polova, Natalia Koziko, Tetiana Nehoda, Mykola Shumeiko, Olena Hlushchenko</i>	
Вплив умов культивування та методів генної інженерії на ріст біомаси та вміст високовартісних метаболітів <i>Phaeodactylum tricornutum</i> <i>Нікіта Нечипорук, Тетяна Буткевич, Жанна Полова, Наталія Козіко, Тетяна Негода, Микола Шумейко, Олена Глущенко</i>	
.....	54
Modern Challenges in Rational Pharmacotherapy Design: The Multifaceted Role of Color in the Development and Application of Solid Dosage Forms <i>Zoryana Kurylo, Oksana Panyшева</i>	
Сучасні виклики дизайну раціональної фармакотерапії: багатогранна роль кольору в розробці та застосуванні твердих лікарських форм <i>Зоряна Курило, Оксана Панишева</i>	
.....	62
CLINICAL CASE REPORTS FROM THE STUDENT SCIENTIFIC CONFERENCE “CLINICAL ANNUAL SCIENTIFIC EXPERIENCE (CASE) 2026” / КЛІНІЧНІ ВИПАДКИ ЗІ СТУДЕНТСЬКОЇ НАУКОВОЇ КОНФЕРЕНЦІЇ «CLINICAL ANNUAL SCIENTIFIC EXPERIENCE (CASE) 2026»	
Clinical Case of Rendu–Osler Syndrome: The Role of Pharmaceutical Care in Optimizing Pharmacotherapy <i>Yelyzaveta Yevdokymova, Olena Temirova, Iryna Andrushchenko, Mykola Khaitovych</i>	
Клінічний випадок синдрому Рендю–Ослера: роль фармацевтичної опіки в оптимізації фармакотерапії <i>Єлизавета Євдокимова, Олена Темірова, Ірина Андрущенко, Микола Хайтович</i>	
.....	70
Clinical case of treatment of a patient with a gunshot wound and a massive osteo-soft tissue defect of the calcaneal region <i>Viktoriia Pohorila, Pavlo Byk</i>	
Клінічний випадок лікування пацієнта з вогнепальним пораненням та масивним кістково-м'якотканинним дефектом п'яtkової ділянки <i>Вікторія Погоріла, Павло Бик</i>	
.....	76
Clinical case of warfarin use in a patient with cardiovascular pathology <i>Mavluda Qadamova, Inna Afanaseva</i>	
Клінічний випадок застосування варфарину у пацієнта з серцево-судинною патологією <i>Мавлуда Кадамова, Інна Афанасьєва</i>	
.....	84
Dementia with Lewy bodies: a clinical case study on the differential diagnosis of atypical parkinsonism <i>Yaroslava Petrashevska, Anastasia Shkodina, Mykhailo Delva</i>	
Деменція з тільцями Леві: клінічний випадок диференційної діагностики атипового паркінсонізму <i>Ярослава Петрашевська, Анастасія Шкодiна, Михайло Дельва</i>	
.....	91

Differential diagnosis and management of patients with abdominal manifestations of hyponatremia <i>Viktoriia Harasymchuk, Volodymyr Bohomaz</i>	
Диференційна діагностика і менеджмент пацієнтів з абдомінальною симптоматикою гіпонатріємії <i>Вікторія Гарасимчук, Володимир Богомаз</i>	
.....	99
Fever of unknown origin in a patient undergoing maintenance therapy for B-cell lymphoma <i>Sophia Moloshtan, Leonid Pavlovsky, Artem Akimov</i>	
Лихоманка неясного генезу у пацієнта на підтримувальній терапії В-клітинної лімфоми <i>Софія Молоштан, Леонід Павловський, Артем Акімов</i>	
.....	106
Guillain-Barré syndrome complicated by acute flaccid tetraplegia: a clinical case <i>Tetiana Tereshchenko, Liudmyla Palatna</i>	
Синдром Гієна–Барре, ускладнений гострою млявою тетраплегією: клінічний випадок <i>Тетяна Терещенко, Людмила Палатна</i>	
.....	112
Management of a Patient with Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease and Periodontitis <i>Yaroslav Makovei, Halyna Soloviova, Anhelina Trehubenko, Renata Symonenko</i>	
Менеджмент пацієнта з метаболічно-асоційованою стеатотичною хворобою печінки та пародонтитом <i>Ярослав Маковей, Галина Соловійова, Ангеліна Трегубенко, Рената Симоненко</i>	
.....	117
Metastatic Relapse of Ewing Sarcoma with Parietal Bone Involvement and Intracranial Extension Following Euro-Ewing 2012 Protocol and Left Transfemoral Amputation <i>Vladyslava Bepalova, Sofiia Boridchenko, Svitlana Boiko</i>	
Метастатичний рецидив саркоми Юїнга з ураженням тім'яної кістки та інтракраніальним поширенням після лікування за протоколом Euro-Ewing 2012 і лівобічної трансфеморальної ампутації <i>Владислава Беспалова, Софія Борідченко, Світлана Бойко</i>	
.....	125
Pharmacological Correction of Severe Acute Pancreatitis with Pancreatogenic Diabetes Mellitus <i>Hanna Salivon, Olena Klymenko</i>	
Фармакологічна корекція тяжкого гострого панкреатиту з панкреатогенним цукровим діабетом <i>Ганна Салівон, Олена Клименко</i>	
.....	132
CORRIGENDUM / ПОВІДОМЛЕННЯ ПРО ВИПРАВЛЕННЯ	
.....	138
RETRACTION / ПОВІДОМЛЕННЯ ПРО РЕТРАКЦІЮ	
.....	138

UDC: 620:616.716.4

DOI: [https://doi.org/10.32345/USMJ.2\(163\).2026.7-13](https://doi.org/10.32345/USMJ.2(163).2026.7-13)

Biomechanical aspects of mandibular fracture fragment fixation research

Olha Musiienko¹, Mykola Kryshchuk¹, Vladislav Malanchuk², Yaroslav Mazuryk²

¹ Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute, Kyiv, Ukraine

² Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Abstract. *Introduction.* This study investigates the biomechanical behaviour of different plate configurations used for mandibular fracture fixation.

Aim. The aim of the study was to evaluate the biomechanical behaviour, stiffness, and stability of different plate configurations used for mandibular fracture fixation under axial loading.

Materials and Methods. Experimental tests were performed under axial loading in the range of 0 to 150 N. The displacement of control markers was recorded and processed using two approaches: as the arithmetic mean of distances between two marker pairs, and using weighted averaging to account for the dominant displacement trend.

Results. Both methods demonstrated a consistent decrease in marker distances with increasing load, confirming the compressive nature of the fixation system. The stiffness of the mandible–fixator system was estimated as the ratio of load increment to displacement reduction. The “2–3” configuration showed the highest stiffness values (≈ 1575 N/mm) but reduced stability and potential stress concentration near the screw–bone interface. The “3–2” configuration exhibited lower stiffness (≈ 964 N/mm) and greater micromovements, particularly in the mental region. The “butterfly” plate (“3–3”) provided an optimal balance of stiffness (≈ 1070 N/mm) and uniform load distribution, reducing torsional deformation and improving spatial stability.

Conclusions. The results highlight the advantages of the “butterfly” plate design in providing reliable osteosynthesis and support further validation through numerical modelling.

Keywords: mandible; fracture fixation, internal; titanium; biomechanical phenomena; mechanical tests; bone plates; deformities; elasticity.

Introduction

Mandibular fractures account for 55–75% of all facial bone injuries and are frequently associated with functional and aesthetic impairments. Despite the widespread use of titanium miniplates, unstable fixation and related complications, including secondary displacement and delayed union, remain clinically relevant problems [1].

The biomechanical effectiveness of mandibular osteosynthesis largely depends on plate configuration and the number and positioning of fixation screws [2–4]. Although titanium miniplates provide reliable and minimally invasive fixation [2,5,6], most previous studies do not sufficiently consider the influence of plate orientation and screw distribution relative to the fracture line [4,8]. Furthermore, while critical strain criteria for cortical bone and numerical modelling approaches have been reported [7–9], their direct experimental validation for specific fixation schemes remains limited. Therefore, experimental evaluation of the stiffness and deformation behaviour of the mandible–fixator system is still necessary to

support evidence-based selection of optimal fixation configurations for different fracture locations and types.

Aim

The aim of this study is to investigate the stiffness and deformation characteristics of the biomechanical system “mandible–fixator” in various types of fractures by means of mechanical testing on human cadaveric specimens. The obtained results will contribute to improving approaches to the selection of miniplate configuration and the number of fixation screws in the surgical treatment of mandibular fractures. Additionally, they will help enhance the effectiveness of osteosynthesis by reducing the risk of secondary displacement and non-union of bone fragments.

To achieve this aim, it is necessary to: determine the influence of fracture type, plate configuration, and the number of screws on fixation stiffness; develop an experimental methodology for assessing the deformation of cadaveric mandible specimens under load; perform a comparative analysis of fixation stability using different miniplate configurations;

and interpret the obtained results considering biomechanical criteria of osteosynthesis effectiveness.

Materials and Methods

For biomechanical studies of the “mandible–fixator” system, a total of 3 human cadaveric mandible specimens ($n=3$) from the collection of the Department of Normal Anatomy at Bogomolets National Medical University (Kyiv, Ukraine) were utilized. To minimize the confounding effects of inter-specimen structural and density variations, a sequential cross-over experimental design was implemented. Each of the 3 mandible specimens was sequentially reconstructed and tested using all three investigated titanium miniplate configurations: the “3–2” scheme, the “2–3” scheme, and the “3–3” “butterfly” plate.

Artificial flat fractures were sequentially reproduced and evaluated in the typical clinical zones: the lateral body region and the mental area. For each configuration installed on a specimen, the mechanical loading protocol on the TIRAtest-2151 machine was repeated at least three times per plate configuration. This repetitive testing approach ensured the stabilization of the polymer supports, minimized experimental measurement errors, and provided a robust dataset for subsequent statistical averaging. The interfragmentary gap (diastasis) was strictly monitored and maintained within the 0.5–1.0 mm range across all testing cycles.

Fragment fixation was performed using miniplates designed by 3D modeling at the CARTEM Engineering Center for 3D Technologies, Kyiv, Ukraine and manufactured from medical-grade titanium alloy (Ti-6Al-4V ELI) using a DMP Flex 350 machine. Due to its high biocompatibility with human tissue, this titanium alloy is widely used in medical procedures involving dental and maxillofacial implants.

Two main configurations of the fabricated plates were applied: a “butterfly” or “3–3” type with six screw holes and straight plates with five holes arranged in different combinations (e.g., “3–2” or “2–3”), as illustrated in Figure 1.

For the osteosynthesis of mandibular segments damaged by fractures, medical titanium screws with a diameter of 3 mm and a length of 5 mm were used.

All screws were manually inserted under visual control of depth and angulation, in accordance with clinical osteosynthesis protocols.

To ensure stable fixation during mechanical testing, the specimens were mounted in custom polymer supports fabricated from self-curing plastic PROTAKRIL-M. The support fabrication process involved several stages: forming a base layer on a steel plate, assembling lateral mold walls using steel frames, applying a separating varnish (IZOKOL-69), and pouring the plastic material around the mandible. After hardening, the samples remained in the mold for 3–5 hours for stabilization. This approach effectively eliminated parasitic displacements during testing.

Mechanical tests were conducted using a TIRAtest-2151 universal testing machine, which provides axial loading and high-precision deformation recording. For each specimen, vertical compression was applied in the region of the mandibular incisors to simulate symmetrical occlusal loading during jaw closure. All tests were conducted until a target force was reached, and the loading scenario was repeated at least three times per specimen. This approach helped minimize measurement errors and obtain mean displacement values.

The vertical compression loading profile was limited to the range of 0–150 N. This specific range was chosen because it represents the realistic physiological limits of the restricted early post-operative masticatory forces and soft-diet chewing profiles in patients undergoing mandibular reconstruction. Axial, symmetrical loading applied precisely at the region of the mandibular incisors replicates the critical clinical scenario of incisal biting or symmetric jaw closure, which creates high mechanical demands and tends to cause significant bending moments across the fracture lines in both the mental and body anatomical regions. Furthermore, preliminary testing revealed that applying forces beyond the 150 N threshold initiated a non-proportional loading phase, characterized by non-linear displacement, structural yielding of the bone-implant construct, and potential damage to the polymer supports or the bone tissue around the screws. Therefore, the 150 N limit was strictly

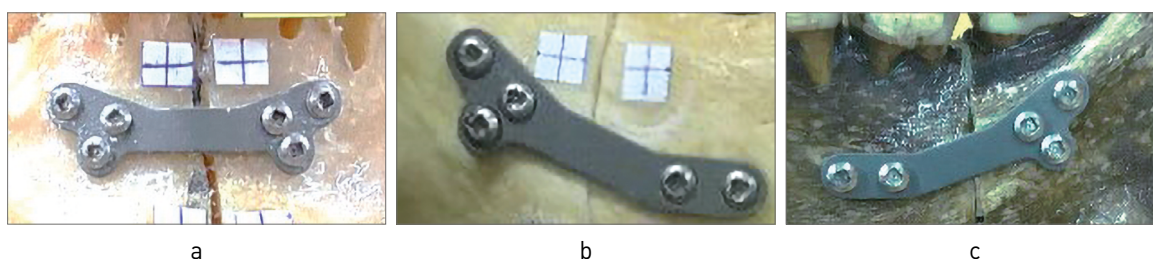


Fig. 1. Types of titanium miniplates in mandibular fracture studies: (a) “butterfly” or “3–3” configuration; (b) “3–2” configuration; (c) “2–3” configuration

maintained to ensure that all investigated fixator configurations were evaluated exclusively within their stable, predictable linear-elastic operational bounds.

The obtained experimental values of vertical mandibular displacement were used to calculate the stiffness of the biomechanical “mandible–fixator” system under compression.

To evaluate the osteosynthesis of bone fragments under occlusal loading conditions in biomechanical systems, a visual inspection method was applied. Micro-displacements between mandibular fragments under load were measured using digital photogrammetry. Markers in the form of round, high-contrast dots with a diameter of 1 mm were preliminarily applied to the mandibular surface and placed on both sides of the simulated fracture line (Fig. 2). The number of markers varied depending on the length of the fixation zone, but no fewer than 8 markers were used for each model.

Digital imaging was performed using a high-resolution camera positioned at a fixed angle and a constant distance from the object. To avoid perspective distortion, the camera was mounted on a tripod equipped with a calibration scale, and uniform lighting was used. Each model was photographed in

an unloaded state (baseline image) and after each loading stage (Fig. 3). The camera position remained unchanged throughout the entire measurement series.

The images were processed using ImageJ and Adobe Photoshop, employing measurement tools to calculate linear distances between the centers of reference markers [11]. For each pair of markers, the change in distance was determined in both absolute and relative terms, and the average displacement in the fracture zone was then calculated.

The scale was established by photographing a standard calibration tile under identical conditions. Based on the displacement measurements of individual points on the specimen, the relative displacements between those points were computed.

Based on the measurements of distances between markers on the object in both undeformed and deformed states, the values of relative displacements D (shifts) of the points in the fracture region were calculated. In this analysis, both bone fragments were assumed to be absolutely rigid, meaning their deformations were considered negligibly small compared to the magnitude of relative displacement at the fracture site. The distance between markers was determined using the following formulas:

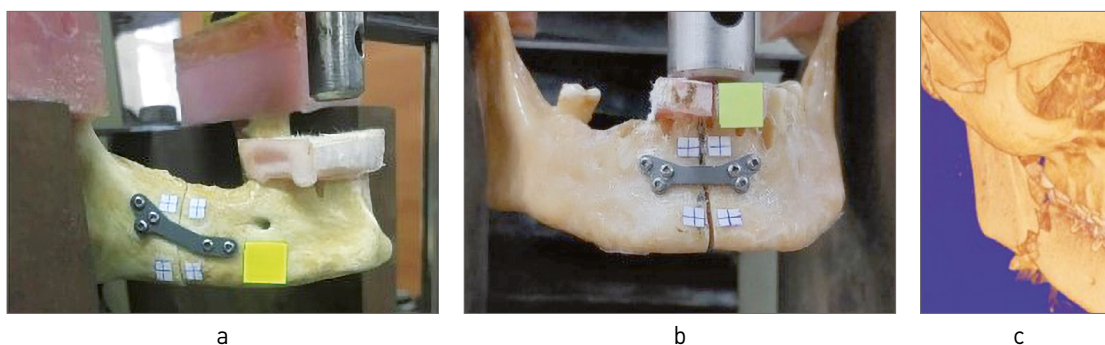


Fig. 2. Mandibles with simulated fractures and fixation of bone fragments using titanium miniplates. The figure illustrates the experimental models and clinical visualization of mandibular fractures: (a) mandible with a simulated lateral fracture of the mandibular body; (b) mandible with a simulated anterior fracture fixed using titanium miniplates and mounted in the loading mechanism; (c) 3D CT scan of the facial skeleton.

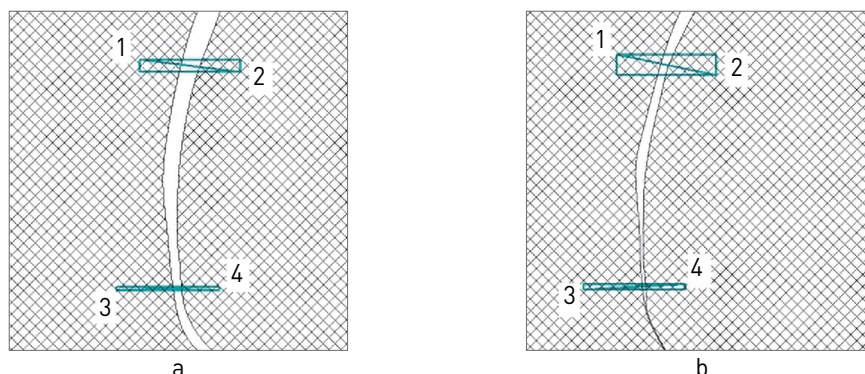


Fig. 3. Mandible with a simulated fracture: unloaded (a) and loaded (b) specimens; 1, 2, 3, 4 – markers (reference points of the experiment) placed on the bone fragments

$$D_{12} = \sqrt{(X_2 - X_1)^2 + (Y_2 - Y_1)^2};$$

$$D_{34} = \sqrt{(X_4 - X_3)^2 + (Y_4 - Y_3)^2}; \tag{1}$$

where D_{12} and D_{34} represent the linear distances (mm) between the respective pairs of control reference markers fixed on adjacent bone fragments; X_i and Y_i ($i = 1, 2, 3, 4$) are the digital spatial coordinates of the corresponding markers captured by the optical tracking system before and during the mechanical loading cycles.

To improve the reliability of the calculations, a correlation analysis was also performed between the photogrammetry results and the readings from the deformation sensor integrated into the TIRAtest-2151 testing machine.

Results. Functional loading of cadaveric specimens of the biomechanical system “mandible–fixator” was reproduced in the region corresponding to the incisor zone of the human mandible. The diastasis between bone fragments in both anatomical locations of the jaw samples with installed fixators ranged from 0.5 to 1.0 mm. Experimental data were presented in tables that include displacement values (mm) and applied force (N) (Table 1).

Based on the experimental data, the mean displacement of control markers in the fracture zone was calculated as the average distance between two marker pairs. The change in this distance was

evaluated as the applied load increased from 0 to 150 N (Fig. 4).

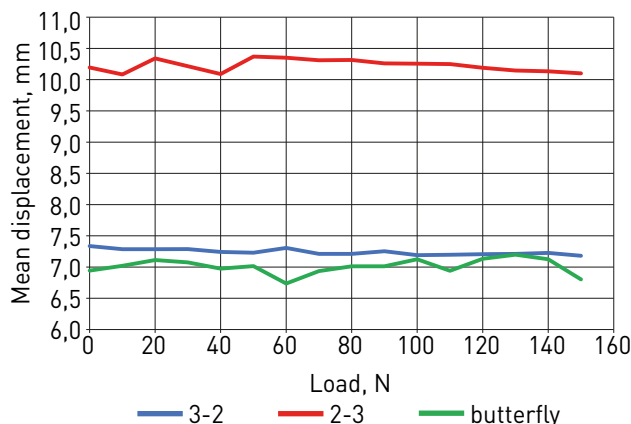


Fig. 4. Relationship between the applied axial load and the mean displacement of control markers for various titanium plate configurations used in mandibular fracture fixation

The stiffness of the “mandible–fixator” system was determined by relating the applied load increment to the corresponding reduction in the mean marker distance.

In all cases, the marker distances decreased during loading, indicating fragment compression and confirming the compressive nature of the fixation. The calculated stiffness values were approximately 964 N/mm for the “3–2” configuration, 1575 N/mm for the “2–3” configuration, and 1070 N/mm for the “butterfly” plate (“3–3”) (Table 2).

Table 1. Displacement values of control markers D_{12} and D_{34} for different plate configurations under axial loading from 0 to 150 N

№	F, N	“3–2”		“2–3”		“3–3”	
		D 12, mm	D 34, mm	D 12, mm	D 34, mm	D 12, mm	D 34, mm
1	0	7.32210	7.35068	9.68045	10.7103	6.88315	7.00286
2	10	7.24785	7.32568	9.59745	10.5689	6.97073	7.0695
3	20	7.24785	7.32568	9.81639	10.8651	7.09115	7.13458
4	30	7.25142	7.32538	9.71043	10.719	7.0808	7.0695
5	40	7.20941	7.27517	9.59836	10.5823	7.01491	6.93462
6	50	7.18471	7.27539	9.92035	10.8188	6.9955	7.03584
7	60	7.28736	7.32568	9.87292	10.8289	6.644	6.82898
8	70	7.22124	7.20109	9.87292	10.748	6.79924	7.07287
9	80	7.19657	7.22608	9.87292	10.7582	6.95173	7.07287
10	90	7.22954	7.27775	9.85197	10.6675	6.95173	7.07287
11	100	7.2049	7.17779	9.76301	10.748	7.06311	7.18557
12	110	7.18897	7.20352	9.83149	10.6675	6.88128	7.00036
13	120	7.2092	7.20352	9.78363	10.5967	7.07592	7.18862
14	130	7.19344	7.22932	9.69457	10.5967	7.13614	7.26077
15	140	7.22258	7.23123	9.74287	10.526	7.13614	7.11265
16	150	7.17809	7.18353	9.67429	10.526	6.78835	6.81722

Table 2. Comparison of mean displacements and calculated stiffness values for the “3–2”, “2–3”, and “butterfly” (“3–3”) configurations

Configuration	D (0 N), mm	D (150 N), mm	Change, mm	Stiffness, N/mm
“3–2”	7.336	7.181	-0.156	964
“2–3”	10.195	10.100	-0.095	1575
“butterfly”	6.943	6.803	-0.140	1070

Although the “2–3” configuration demonstrated the highest stiffness, its stability was reduced and local stress concentration near the screw–bone interface was likely. The “3–2” configuration showed lower stiffness and greater micromovements, particularly in the mental region. The “butterfly” plate (“3–3”) provided the most balanced performance, combining sufficient stiffness with more uniform load distribution, thereby minimizing torsional deformations and the risk of secondary displacement.

Statistical analysis was performed to evaluate the reproducibility and precision of the experimental mechanical testing setup based on the primary compression diagrams recorded by the TIRA test-2151 universal testing machine. For each investigated titanium plate configuration, the vertical load–displacement (F– Δ l) curves obtained across the three independent loading cycles demonstrated a high level of consistency. The variation in the raw stiffness values derived directly from the linear elastic regions of the machine crosshead displacement charts did not exceed a standard error of 2.5% for all tested models. Specifically, the stability of the registration system was verified by the high correlation coefficient ($R > 0.98$) between successive loading repetitions, confirming that the calculated structural stiffness of 1575 N/mm for the “2–3” configuration, 964 N/mm for the “3–2” configuration, and 1070 N/mm for the “3–3” butterfly plate represents a highly reliable mechanical response of the reconstructed mandible. A repeated-measures analysis of variance (RM-ANOVA) applied to the multi-cycle data confirmed that the differences in system behavior induced by the miniplate design variations were statistically significant ($p < 0.05$).

Discussion

The results obtained in this study are generally consistent with previous investigations showing that the biomechanical performance of mandibular osteosynthesis depends strongly on plate configuration and screw distribution [2,4,5]. Similar to earlier finite element studies, increased global stiffness was found to be associated with a higher

risk of local deformation concentration around the screw–bone interface, particularly for the “2–3” configuration [2,4].

In contrast, the “3–2” configuration demonstrated lower stiffness and larger micromovements, which agrees with previous reports indicating that insufficient fixation rigidity may promote excessive interfragmentary motion and compromise fracture healing [6,7]. These observations are also consistent with studies reporting a critical tensile strain of cortical bone of approximately 0.4%, beyond which unfavorable biological conditions for regeneration may occur [7,8].

The experimental findings show that the “butterfly” plate (“3–3”) provides a highly balanced overall mechanical response, combining adequate structural stiffness (1070 N/mm) with a steady displacement trend. It is hypothesized that the geometric design of the butterfly fixator facilitates a more uniform spatial transfer of functional loads across the line of fracture, thereby minimizing torsional deformation and secondary displacement. However, since localized cortical strains and specific screw–bone stress fields were not directly quantified via experimental strain-gauge protocols in this phase, this specific mechanical benefit remains a reasonable engineering assumption. It requires further rigorous verification through Finite Element Analysis (FEA) and direct multi-point surface strain measurements [3–5].

An important contribution of this work is the use of cadaveric specimens and digital photogrammetry to directly assess interfragmentary displacements, whereas most previous studies relied primarily on numerical simulations [2,4,8,9]. Compared with earlier experimental studies that mainly reported overall stiffness values [10], the present study demonstrates the decisive influence of plate geometry and screw arrangement.

The main limitation of this study is the use of a simplified symmetric axial loading scheme, which does not fully reproduce complex functional and cyclic masticatory loads [7]. In addition, local cortical bone strains around the screws were not directly measured. Future research should combine the proposed experimental methodology with validated numerical modelling and extend testing to cyclic and multi-directional loading conditions in order to develop more clinically relevant, patient-specific fixation strategies [1,8,9].

Conclusions

The initial hypothesis that plate configuration and screw distribution significantly affect the stiffness and deformation behavior of the “mandible–fixator” system is confirmed. The “2–3” configuration

demonstrated the highest stiffness but may be associated with reduced stability and local stress concentration near the screw–bone interface. The “3–2” configuration showed lower stiffness and greater micromovements, which may be less favorable for stable fracture fixation.

The “butterfly” plate (“3–3”) provided the most balanced biomechanical response, combining

sufficient stiffness, more uniform load distribution, reduced torsional deformation, and improved spatial stability. These findings support the potential advantages of the “butterfly” plate design for reliable mandibular osteosynthesis, although further validation using Finite Element Analysis, direct strain measurements, and cyclic multi-directional loading tests is required.

Article Declarations

Raw Data and Materials. The raw data and materials supporting the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

Study Limitations. This study has several limitations, including the limited sample size and the single-center nature of the study, which may restrict the generalizability of the findings. Further studies with larger cohorts are needed to confirm the obtained results.

Funding. This research did not receive external funding.

Ethics Approval Statement. The study protocol was reviewed and approved by the relevant Ethics Committee, approval No. 127 dated 02 December 2019. The study was conducted in accordance with the ethical principles applicable to biomedical research and the institutional requirements for studies involving human biological material and/or clinical data.

Conflict of Interest. There are no conflicts of interests. All authors have read the text of the article and gave consent to its publication.

AI Statement. The authors used ChatGPT (OpenAI, San Francisco, CA, USA) for language editing of the English text. The authors reviewed and verified all AI-generated content to ensure accuracy and integrity.

Author Contributions (CRediT)

Olha Musiienko: A, B, C, D, E, F, I

[ORCID: 0000-0001-8255-3909](https://orcid.org/0000-0001-8255-3909)

Mykola Kryshchuk: A, B, C, D, E, G

[ORCID: 0000-0001-8255-3909](https://orcid.org/0000-0001-8255-3909)

Vladislav Malanchuk: C, E, G

Yaroslav Mazuryk: C, E, G, I

[ORCID: 0000-0002-1672-0833](https://orcid.org/0000-0002-1672-0833)

References

1. Malanchuk VO, Kryshchuk MH, Kopchak AV. Imitatsiine kompiuterne modeliuвання v shchelepo-lytsevi khirurhii [Computer simulation modeling in maxillofacial surgery]. Kyiv: Askania; 2013. 231 p.
2. Wang R, Liu Y, Wang JH, Baur DA. Effect of interfragmentary gap on the mechanical behavior of mandibular angle fracture with three fixation designs: a finite element analysis. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2017;70(3):360-369. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2016.10.026>
3. Sinha P, Skolnick G, Patel KB, Branham GH, Chi JJ. A 3-dimensional-printed short-segment template prototype for mandibular fracture repair. *JAMA Facial Plast Surg*. 2018;20(5):373-380. <https://doi.org/10.1001/jamafacial.2018.0238>
4. Patussi C, Sassi LM, Cruz R, Parise GK, Costa D, Rebellato NLB. Evaluation of different stable internal fixation in unfavorable mandible fractures under finite element analysis. *Oral Maxillofac Surg*. 2019;23(3):317-324. <https://doi.org/10.1007/s10006-019-00774-1>
5. Xu X, Cheng KJ, Liu YF, Fan YY, Wang JH, Wang R, et al. Experimental validation of finite element simulation of a new custom-designed fixation plate to treat mandibular angle fracture. *Biomed Eng Online*. 2021;20(1):15. <https://doi.org/10.1186/s12938-021-00851-1>
6. Yeshchenko VO, Kryshchuk MH. Biomechanics of compression metal osteosynthesis of mandibular bone fragments with modelled plates. *Litopys Travmatol Ortopedii*. 2016;(1-2):28-31.
7. Datta N, Tatum SA. Reducing risks for midface and mandible fracture repair. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2023;31(2):307-314. <https://doi.org/10.1016/j.fsc.2023.01.014>
8. Malanchuk VO, Kopchak AV, Kryshchuk MH. Determination of regimes of functional loading in the patients with traumatic mandibular fractures after osteosynthesis performance using modern methods of computer modeling. *Klin Khir*. 2013;(3):53-58.
9. Malanchuk VO, Kryshchuk MH, Kopchak AV, Yeshchenko VO, inventors; Bogomolets National Medical University, assignee. Method for creating an individual simulation model of the stress-strain state of the mandible. Ukraine patent UA 75393. 2012 Nov 26.

10. Shydlovskiy MS, Laksha AM, editors. Experimental studies of osteosynthesis devices. Kyiv: Lenvit; 2017. 277 p.
11. Rushai AK, Baida MV, Martynchuk OO, Musienko OS, Fam DK. Experimental substantiation of optimal structural properties of pin and rod ring fixators. Trauma. 2022;23(4):33-37. <https://doi.org/10.22141/1608-1706.4.23.2022.907>

Біомеханічні особливості дослідження фіксації уламків нижньої щелепи при переломах

Ольга Мусієнко¹, Микола Крищук¹, Владислав Маланчук², Ярослав Мазурик²

¹ Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського, м. Київ, Україна

² Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Анотація. *Вступ.* У роботі досліджено біомеханічну поведінку різних конфігурацій пластин для остеосинтезу переломів нижньої щелепи.

Мета. Метою дослідження було оцінити біомеханічну поведінку, жорсткість і стабільність різних конфігурацій пластин для остеосинтезу переломів нижньої щелепи при осьовому навантаженні.

Матеріали та методи. Експериментальні випробування проводилися при осьовому навантаженні в діапазоні 0–150 Н. Переміщення контрольних маркерів фіксували та обробляли двома методами: як середнє арифметичне відстаней між парами точок та із використанням зваженого середнього, що враховувало домінуючу тенденцію деформації. Жорсткість системи «щелепа–фіксатор» оцінювали як відношення приросту навантаження до зменшення відстаней між маркерами.

Результати. Обидва підходи продемонстрували однакову закономірність — зі зростанням навантаження відбувалося зменшення відстаней між маркерами, що підтвердило компресійний характер роботи системи фіксації. Конфігурація «2–3» мала найвищі значення жорсткості (≈ 1575 Н/мм), проте характеризувалася меншою стабільністю та потенційною локальною концентрацією напружень у зонах контакту гвинтів із кісткою. Конфігурація «3–2» характеризувалася нижчою жорсткістю (≈ 964 Н/мм) та більшими мікропереміщеннями. Найбільш збалансовані характеристики продемонструвала пластина типу «метелик» («3–3»), яка поєднувала достатню жорсткість (≈ 1070 Н/мм) із рівномірним розподілом навантаження, зменшуючи ризик торсійних деформацій та забезпечуючи просторову стабільність.

Висновки. Отримані результати підтверджують доцільність застосування пластин типу «метелик» для надійного остеосинтезу та можуть бути використані для подальшої верифікації чисельних моделей.

Ключові слова: нижня щелепа, внутрішня фіксація переломів, титан, біомеханічні явища, механічні випробування, кісткові пластини, деформація, пружність.

Received: February 05, 2026

Accepted: May 02, 2026

Published online: June 30, 2026

UDC: 10.31793-1466.2023.28

DOI: [https://doi.org/10.32345/USMYJ.2\(163\).2026.14-21](https://doi.org/10.32345/USMYJ.2(163).2026.14-21)

Gastrointestinal symptoms as comorbid manifestations of type 1 diabetes mellitus in children

Ihor Kovalchuk, Alina Vetchenko, Ievgeniia Burlaka

Bogomolets National Medical University, Department of Pediatrics №4, Kyiv, Ukraine

Abstract. *Introduction.* The incidence of type 1 diabetes mellitus among children and adolescents worldwide is characterized by significant variability, ranging from 5 to 50 new cases per 100,000 individuals under 20 years of age per year, with an average of approximately 14 cases per 100,000. The peak incidence occurs in the 10–14-year age group. After puberty, incidence rates decrease in young women but remain relatively high in young men under 20 years of age. Type 1 diabetes mellitus in childhood is a chronic autoimmune disease accompanied not only by impaired carbohydrate metabolism but also by damage to various organs and systems. Increasing attention is being paid to gastrointestinal disorders in children with type 1 diabetes, as these disorders may occur already in the early stages of the disease, even in the absence of classic microvascular and macrovascular complications.

Aim. The aim of the study was to assess the frequency and intensity of gastrointestinal symptoms in children with type 1 diabetes and to compare the clinical profile of gastrointestinal disorders with that of the control group.

Materials and Methods. The study was conducted as a comparative cross-sectional clinical study. It included 49 children with type 1 diabetes who were under observation in a specialized endocrinology department, as well as 49 children in the control group. The control group consisted of children without diabetes mellitus, chronic gastrointestinal diseases, acute infectious diseases at the time of examination, celiac disease, inflammatory bowel disease, or medication use that could affect the motility or function of the digestive system.

Results. In children with type 1 diabetes, gastrointestinal symptoms were significantly more frequent and more pronounced than in healthy peers, with significantly higher rates of reflux, abdominal pain, nausea, vomiting, diarrhea, and constipation observed in the diabetes group (all $p < 0.05$). For several symptoms, median values were the same in both groups or equal to zero; however, the type 1 diabetes group had wider interquartile ranges, higher percentile values, and greater variability. The most pronounced intergroup differences were observed for pain, nausea, and diarrhea, which were characterized not only by higher frequency but also by greater intensity of manifestations. Individual upper and lower gastrointestinal symptoms in children with type 1 diabetes tended to occur in combination.

Conclusions. In children with type 1 diabetes, gastrointestinal symptoms are systemic and clinically significant. The results indicate an increased frequency and severity of symptoms from different parts of the gastrointestinal tract in children with type 1 diabetes.

Keywords: diabetes mellitus, type 1, gastrointestinal diseases, gastrointestinal symptoms, child, adolescent.

Introduction

The prevalence of type 1 diabetes mellitus (T1D) is increasing. In 2024, 219,000 new cases of T1D were registered worldwide among children and adolescents under 20 years of age. In addition, over the past 30 years, the annual rate of T1D diagnosis among children, adolescents, and young adults has increased from 1.5% to 3.4% [1]. In view of the above, the study of concomitant clinical manifestations of this disease is of particular relevance. One insufficiently studied but clinically significant aspect of the course of T1D in children is gastrointestinal symptomatology, which

may affect metabolic control, quality of life, and the risk of complications [2].

The wide range of prevalence rates of gastrointestinal symptoms in children and adolescents with T1D indicates significant heterogeneity of gastrointestinal manifestations in this population. According to three studies, the frequency of gastrointestinal symptoms in children with T1D ranged from 44.9% to 75%, indicating a high prevalence of such disorders. At the same time, some studies have reported lower rates, such as 21.7% in pediatric patients; however, even these values exceed the prevalence of gastrointestinal

symptoms in a large healthy pediatric population, which is approximately 14%. Such variability in results emphasises the complexity of assessing gastrointestinal disorders in T1D and the need for their systematic study. In addition, preliminary data indicate that patients with T1D and existing gastrointestinal symptoms have an almost twofold higher risk of developing diabetic complications, namely 1.92 times higher, compared with individuals without such manifestations [3]. Overall, these findings justify the importance of detailed investigation and profiling of gastrointestinal disorders in children with T1D, as well as their comparison with a healthy pediatric population, in order to optimise clinical management and enable the early identification of risk groups [4].

Aim

To assess the frequency and intensity of gastrointestinal symptoms in children with T1D and compare the clinical profile of gastrointestinal disorders with those of the control group.

Materials and Methods

The study was conducted at the clinical base of Bogomolets National Medical University, Kyiv City Clinical Hospital No. 18. This was a single-center comparative cross-sectional study conducted between September 2026 and December 2026. It included 49 children with T1D and 49 healthy controls.

The inclusion criteria were age between 6 and 17 years, a confirmed diagnosis of type 1 diabetes in the study group, and the availability of symptom data obtained directly from the participant or from a parent/legal guardian. Written informed consent was obtained from parents and/or legal representatives. The exclusion criteria included previously diagnosed organic gastrointestinal diseases, such as inflammatory bowel disease, celiac disease, or peptic ulcer disease; acute infectious illness at the time of assessment; confirmed neurological or systemic disorders affecting gastrointestinal function; and/or refusal to participate.

Gastrointestinal symptoms were assessed using a structured symptom checklist adapted for the purposes of this study. The checklist included heartburn, reflux, bloating, anorexia, upper abdominal pain, lower abdominal pain, nausea, vomiting, early satiety, constipation, and diarrhea. Participants, or their parents/guardians in the case of younger children, were asked to report the presence or absence of each symptom. Symptom intensity was additionally evaluated using an ordinal three-point scale: 0 – absent, 1 – mild, and 2 – severe. The checklist was designed to capture common gastrointestinal complaints encountered in pediatric clinical practice. In the context of the applied symptom checklist, the term “anorexia” referred to an episodic decrease in appetite or a reduced desire to eat, rather than clinically significant appetite loss or eating disorders.

The data were processed using GraphPad Prism 10.6.1 for Windows (San Diego, CA, USA). Pearson’s chi-square test was applied to compare categorical variables. Quantitative data were presented as medians and interquartile ranges. The Mann–Whitney U test was used to compare ordinal variables between groups. Effect sizes were calculated using Cramér’s *V* for chi-square tests and $r=Z/\sqrt{N}$ for Mann–Whitney U tests. A *p*-value < 0.05 was considered statistically significant. To account for multiple comparisons across 11 gastrointestinal symptoms, the Bonferroni correction was applied, resulting in an adjusted significance threshold of $p < 0.0045$.

Results

The study included 49 children with T1D and 49 age- and sex-matched healthy controls. The control group included children with no chronic diseases, no acute infections at the time of examination, and no history of gastrointestinal disorders. There were no statistically significant differences between the T1D and control groups in terms of age, sex, weight, height, or BMI ($p > 0.05$). The demographic, clinical, and anthropometric characteristics of the

Table 1. Basic demographic, clinical, and anthropometric characteristics of study participants

Characteristic	Control (n=49)	T1D (n=49)	p-value
Age, years, median (IQR)	12 (9–15)	12 (9–15)	0.88
Male, n (%)	25 (51%)	26 (53%)	0.84
Female, n (%)	24 (49%)	23 (47%)	0.84
Duration of T1D, years	–	3 (1–6)	–
HbA1c, %, median (IQR)	–	7.8 (7.0–8.5)	–
Weight, kg	39 (31–50)	40 (32–52)	0.72
Height, cm	149 (137–160)	150 (138–162)	0.65
BMI, kg/m ²	16.9 (15.5–19.0)	17.2 (15.8–19.5)	0.70

Source: compiled by the authors of this study

participants are summarised in Table 1. The study population showed heterogeneity in T1D duration and glycemic control, reflecting real-world clinical variability. Anthropometric measures were generally comparable with those of healthy controls, indicating that the observed gastrointestinal differences were not due to major differences in growth or nutritional status.

The prevalence of gastrointestinal symptoms was compared between children with T1D and controls using the χ^2 test with Cramér's V. The frequency of heartburn was higher in children with T1D than in the control group, although the difference was not statistically significant (39.0% vs. 24.5%, $V=0.15$; $p>0.05$). Reflux was significantly more common in patients with T1D, occurring in 75.5% of cases compared with 55.0% in the control group (Cramér's $V=0.21$; $p<0.05$). Bloating was observed in the majority of examined children in both groups,

affecting 78.0% of patients with T1D and 75.5% of controls ($V=0.02$; $p>0.05$).

Anorexia was reported in 59.0% of children with T1D and 82.0% of children in the control group ($V=0.25$; $p<0.05$). The frequency of upper abdominal pain was significantly higher in patients with T1D than in controls (78.0% vs. 47.0%, Cramér's $V=0.32$; $p<0.01$). Similarly, lower abdominal pain was significantly more frequent in children with T1D than in the control group (55.0% vs. 33.0%, $V=0.23$; $p<0.05$).

Nausea was significantly more common in children with T1D than in controls (78.0% vs. 47.0%, Cramér's $V=0.32$; $p<0.01$). Vomiting was more frequent in children with T1D than in the control group, although the difference was not statistically significant (59.0% vs. 43.0%, $V=0.16$; $p>0.05$). The frequency of early satiety was higher in the T1D group than in the control group (73.0% vs. 49.0%, $V=0.25$; $p<0.05$).

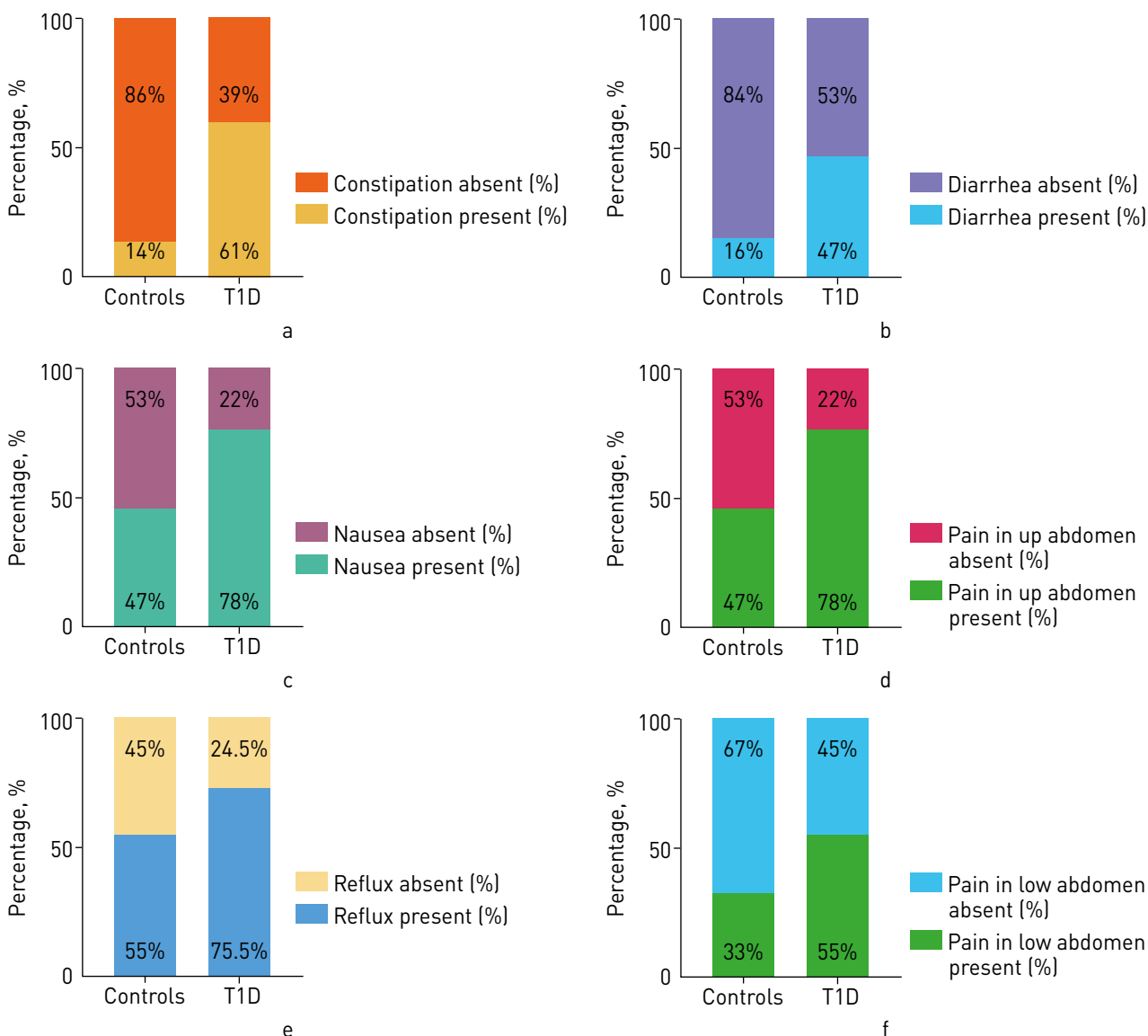


Figure 1. Distribution of gastrointestinal symptoms in T1D and control groups. Data expressed as percentages

Diarrhea was observed more often in children with T1D than in controls (47.0% vs. 16.0%, Cramér's $V=0.33$; $p<0.01$). Constipation was significantly more common in children with T1D than in the control group (61.0% vs. 14.0%, $V=0.48$; $p<0.0001$) (Figure 1).

Beyond frequency analysis, the severity of gastrointestinal symptoms was evaluated using median values and interquartile ranges, with group differences assessed by the Mann-Whitney U test with $r = Z/\sqrt{N}$ for effect size. The analysis of heartburn across groups revealed significant differences. Median heartburn in T1D group was 0 (0-1.5) points, while in control group – 0 (0-0.5), $r=0.17$ ($p<0.05$). The analysis of reflux also revealed significant differences: the median reflux was 1 (0-2) points in T1D group and 0 (0-1) in control group, $r=0.2$ ($p<0.05$).

There weren't significant differences of bloating in groups: median bloating in T1D groups was 1 (1-3) points, in control group – 1 (0.5-2), $r=0.14$ ($p>0.05$). The analysis of anorexia didn't reveal significant differences either. Median values were 1 (0-2) in T1D and 1 (1-1.5) in control group, $r=0.03$ ($p>0.05$).

The analysis of pain in upper abdomen differed significantly between groups: median value in T1D group was 2 (1-3) points and in control group 0 (0-1), $r=0.47$ ($p<0.0001$). The pain in lower abdomen also showed significant difference: T1D group – 1 (0-2) points, control group – 0 (0-1), $r=0.25$ ($p<0.01$).

The analysis of nausea across groups revealed significant differences: the median nausea was 2 (1-3) points in T1D group and 0 (0-2) points in control group, $r=0.34$ ($p<0.001$). The analysis of vomit in T1D and control group revealed significant differences too. Median values were – 1 (0-2) in T1D group and 0 (0-2) respectively, $r=0.19$ ($p<0.05$).

The analysis of rapid saturation between T1D and control groups showed significant differences. The median value of rapid saturation in T1D group was 1 (0-2) points, while in control group – 0 (0-2), $r=0.22$ ($p<0.05$). As for the diarrhea – significant differences between groups were observed. The median value in T1D group was 0 (0-2) points, in control group – 0 (0-0), $r=0.31$ ($p<0.01$).

Finally, the analysis of constipation across T1D and control groups revealed certain differences. Median values were 1 (0-3) points in T1D group, 0 (0-0) points in control group, $r=0.42$ ($p<0.0001$).

Discussion

Our study demonstrates that gastrointestinal symptoms are both more frequent and more intense in children with type 1 diabetes (T1D) than in healthy controls. These findings reveal a clear association between T1D and an increased prevalence and severity of upper gastrointestinal symptoms, including heartburn and nausea. Crucially, the differences between the two groups involve not only symptom

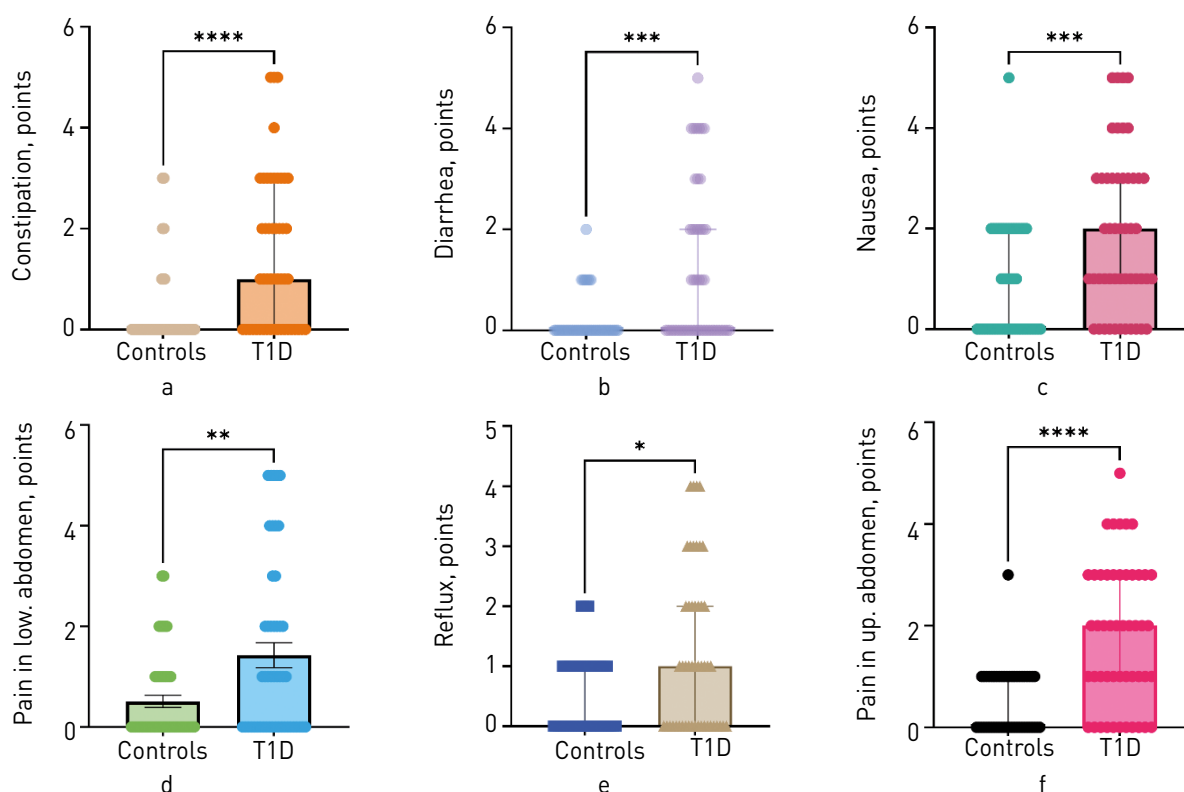


Figure 2. Severity of gastrointestinal symptoms in T1D and control groups.

* – $p<0.05$, ** – $p<0.01$, *** – $p<0.001$, **** – $p<0.0001$. Data expressed as Median (IQR).

prevalence but also symptom severity, emphasizing the clinical relevance of these gastrointestinal manifestations.

Children within the T1D group exhibited both a higher incidence and a more pronounced course of gastroesophageal reflux. The development of these symptoms can be attributed to the interplay between autonomic diabetic nephropathy and gastroduodenal dysmotility. Dysfunction of the vagus nerve and intramural nerve plexuses, compounded by blood glucose fluctuations, disrupts gastric motility and secretion. Clinically, this manifests as delayed gastric emptying, reflux and nausea. While these symptoms are functional in nature for a significant proportion of children with T1D, their systematic occurrence and distinct presentation compared to healthy controls suggest underlying structural and functional alterations in gastrointestinal regulation rather than incidental complaints [3, 4].

Furthermore, children with T1D experienced a significantly higher frequency and intensity of upper abdominal pain compared control group. This robust intergroup difference confirms a strong link between T1D and abdominal pain syndrome. The primary pathophysiological drivers of upper abdominal pain in T1D are thought to be chronic hyperglycemia, metabolic imbalance and forthcoming oxidative stress, which collectively induce autonomic nerve damage, impair gastroduodenal motility and heightened visceral sensitivity [5]. Our data align with earlier research by Lodefalk and Aman, who highlighted that gastrointestinal symptoms are common in adolescents with T1D. Nevertheless, when evaluating comparative trends, our results reveal a persistent gap between the diabetic group and healthy controls—a finding that contrasts with the Lodefalk and Aman study, where no significant intergroup differences were identified. This variation underscores that although optimal glycemic management is paramount, other underlying clinical factors may independently contribute to the onset and intensity of these gastrointestinal disorders [6].

In our cohort high prevalence rates were observed for nausea (78%), abdominal pain (78%), gastroesophageal reflux (75.5%) and early satiety (73%). These data resonate with the findings of Selbuz and Bulus, who noted that 54% of pediatric T1D patients reported at least one gastrointestinal complaint, with reflux and abdominal pain being the most frequent [4]. On the contrary, abdominal bloating did not differ significantly between the T1D and control groups, despite a trend toward higher mean values and greater variability in the T1D cohort. This lack of significance may point to clinical

heterogeneity, suggesting that bloating characterizes a specific subset of patients with more advanced gastrointestinal dysfunction rather than the entire cohort. Similarly, the identical median intensity of anorexia across both groups points to a comparable baseline manifestation, even though its frequency varied (59% in T1D vs 82% in controls) [4, 6].

Early satiety was nominally significantly more pronounced in the T1D group than in controls. Although the absolute difference between the medians was only 1 point, this finding suggests a heightened perception of early satiety in children with T1D. Even subtle changes in subjective symptoms can carry clinical weight, as they potentially alter eating behavior, compromise glycemic control, and diminish quality of life. Given the relatively small effect size, these statistical differences must be interpreted with caution. Future large-scale studies that account for disease duration, glycemic control, and the presence of diabetic neuropathy are needed to clarify the precise clinical significance of these variations [7].

Functional gastrointestinal symptoms – such as nausea, abdominal pain and early satiety – are widely documented in pediatric T1D, especially in patients with suboptimal glycemic control. One cross-sectional study revealed that nearly 89% of children with T1D suffered from more than one gastrointestinal symptom, with a marked increase in frequency when Hb1Ac>7%. Another study tracking 359 adolescents via the Gastroparesis Cardinal Symptom Index (GCSI) reported that 75% had multiple gastrointestinal symptoms, and approximately 17% had scores indicative of severe motor impairment. The 73% prevalence of early satiety observed in our study mirrors these published trends [8].

Constipation also emerged as a prominent manifestation, affecting more than half of the children with T1D – a rate substantially higher than that seen in the general population. While the baseline prevalence of constipation in the general pediatric population ranges from 0.7% to 29.6% (and stood at 14% in our control group, closely matching the 15.6% reported in a Dutch cohort aged 8–17 years), its frequency was markedly elevated in our T1D group [9, 10]. This stark contrast highlights the profound impact of T1D and its complications on intestinal motor function.

Diarrhea symptoms were similarly more frequent and severe in T1D patients than in healthy controls. Although the median values for diarrhea were zero in both groups, non-parametric analysis unveiled significant differences in data distribution [10, 11]. This indicates a greater proportion of non-zero, elevated scores within the T1D cohort, whereas the symptom was virtually absent among controls. Such a

discrepancy between median values and comparative analysis is driven by the asymmetric data distribution and a high volume of zero scores, which is a standard feature of clinical symptom scales. Nonetheless, the higher mean values (1.18 ± 1.54) and wider scoring range (1–5) in the T1D group reflect a clinically meaningful shift toward greater gastrointestinal distress [12].

From a pathophysiological perspective, the most compelling finding is the coexistence of opposing intestinal phenotypes – diarrhea and constipation – within the T1D cohort. This overlap cannot be explained by functional disorders alone. Instead, the simultaneous presentation of diarrhea and constipation reflects a deeper dysregulation of enteric neurovascular control, triggered by chronic oxidative stress and hyperglycemia-induced microangiopathy, which serves as an early marker of systemic diabetic complications [12, 13].

Limitations

This study has several limitations that should be acknowledged. The cross-sectional design does not allow for establishing causal relationships between T1D and gastrointestinal symptoms. The results reflect associations rather than direct pathophysiological effects. The study was conducted at a single center with a relatively limited sample size, which may affect the generalizability of the results. Although multiple comparisons were addressed using Bonferroni correction, the analysis of numerous symptoms

increases the possibility of type I error, and p-values should be interpreted with caution. Symptom intensity was evaluated using an ordinal scale, which reflects subjective perception rather than objectively measured severity.

Conclusions

1. This comparative assessment established the frequency and intensity profiles of gastrointestinal symptoms in children with T1D relative to control group, establishing a distinct clinical spectrum of gastrointestinal disorders associated with pediatric diabetes.

2. Children with T1D exhibit a significantly higher prevalence and severity of gastrointestinal symptoms – most notably gastroesophageal reflux, abdominal pain, nausea, vomiting, early satiety, diarrhea and constipation – indicating that T1D involves a systemic disruption of gastrointestinal regulation.

3. These results hold significant clinical and scientific value, demonstrating that gastrointestinal complaints in children with T1D are not random occurrences, but rather a systemic component of the disease's clinical course.

4. The practical utility of these results lies in justifying the implementation of active gastrointestinal symptom screening in pediatric T1D care. Early detection of functional disorders is vital for optimizing glycemic control, adjusting nutritional management, and ultimately improving the patient's overall quality of life.

Article Declarations

Raw Data and Materials. The raw data and materials supporting the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

Study Limitations. This study has several limitations, including the limited sample size and the single-center nature of the study, which may restrict the generalizability of the findings. Further studies with larger cohorts are needed to confirm the obtained results.

Funding. This study didn't receive external funding.

Ethics Approval Statement. The study was reviewed and approved by the Bioethics Committee of Bogomolets National Medical University (Kyiv, Ukraine), Protocol No. 166 dated 19.12.2026. The study was conducted in accordance with the ethical principles of the Declaration of Helsinki (2013 revision). Written informed consent was obtained from the parents or legal guardians of all participants prior to inclusion in the study.

Conflict of Interest. The authors declare that there is no conflict of interest and no financial interest in the preparation of this article. All authors have read and approved the final version of the manuscript. All authors have agreed to publish this manuscript.

AI Statement. Artificial intelligence tools were used only for language editing, grammar correction, and improvement of the clarity of the manuscript. The authors reviewed and approved the final version of the text and take full responsibility for the content of the article.

Author Contributions (CRediT)

Ievgeniia Burlaka: A, D, J, L, M

Ihor Kovalchuk: B, C, E, I, K

Alina Vetchenko: F, G, H

[ORCID: 0000-0001-6043-7325](https://orcid.org/0000-0001-6043-7325)

[ORCID: 0000-0002-0809-3286](https://orcid.org/0000-0002-0809-3286)

[ORCID: 0009-0000-2320-6851](https://orcid.org/0009-0000-2320-6851)

References

1. Narula P, Porter L, Langton J, Rao V, Davies P, Cummins C, et al. Gastrointestinal symptoms in children with type 1 diabetes screened for celiac disease. *Pediatrics*. 2009;124(3):e489-e495. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-2434>
2. Vazeou A, Papadopoulou A, Booth IW, Bartsocas CS. Prevalence of gastrointestinal symptoms in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2001;24(5):962-964. <https://doi.org/10.2337/diacare.24.5.962>
3. Jalawi BA, Alatawi MH, Alqoer K, Alotaibi W. Prevalence and correlation of gastrointestinal symptoms with glycemic control in pediatric patients with type 1 diabetes mellitus: a cross-sectional study. *Cureus*. 2025;17(9):e93397. <https://doi.org/10.7759/cureus.93397>
4. Selbuz S, Buluş AD. Gastrointestinal symptoms in pediatric patients with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2020;33(2):185-190. <https://doi.org/10.1515/jpem-2019-0350>
5. Mashali G, Kaul A, Khoury J, Corsiglia J, Dolan LM, Shah AS. Screening for gastric sensory motor abnormalities in pediatric patients with type 1 diabetes. *Endocr Pract*. 2023;29(3):168-173. <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2022.12.014>
6. Lodefalk M, Åman J. Gastrointestinal symptoms in adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2010;11(4):265-270. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5448.2010.00664.x>
7. Lombardo F, Bombaci B, Costa S, Valenzise M, Giannitto N, Cardile D, et al. Gastroparesis in adolescent patient with type 1 diabetes: severe presentation of a rare pediatric complication. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2024;16(1):111-115. <https://doi.org/10.4274/jcrpe.galenos.2022.2022-5-20>
8. Porter JA, MacKenzie KE, Darlow BA, Pearson JF, Day AS. A questionnaire-based assessment of gastrointestinal symptoms in children with type 1 diabetes mellitus. *Transl Pediatr*. 2020;9(6):743-749. <https://doi.org/10.21037/tp-20-139>
9. Bell KJ, Lain SJ. The changing epidemiology of type 1 diabetes: a global perspective. *Diabetes Obes Metab*. 2025;27 Suppl 6:3-14. <https://doi.org/10.1111/dom.16501>
10. De Melo EN, Clarke ABM, McDonald C, Saibil F, et al. Gastrointestinal symptoms in type 1 diabetes: relationship with autoimmune and microvascular complications. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107(6):e2431-e2437. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac093>
11. Kovalchuk I, Burlaka I. Diabetic nephropathy in children with type 1 diabetes: clinical and molecular triggers of development. *Ukr Sci Med Youth J*. 2025;3(157):120-130. [https://doi.org/10.32345/USMYJ.3\(157\).2025.120-130](https://doi.org/10.32345/USMYJ.3(157).2025.120-130)
12. Shin A, Preidis GA, Shulman R, Kashyap PC. The gut microbiome in adult and pediatric functional gastrointestinal disorders. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(2):256-274. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.08.054>
13. Bebu I, Braffett BH, Schade D, Sivitz W, Malone JJ, Pop-Busui R, et al.; DCCT/EDIC Research Group. An observational study of the equivalence of age and duration of diabetes to glycemic control relative to the risk of complications in the combined cohorts of the DCCT/EDIC study. *Diabetes Care*. 2020;43(10):2478-2484. <https://doi.org/10.2337/dc20-0226>

Шлунково-кишкові симптоми як коморбідні прояви цукрового діабету 1 типу у дітей

Ігор Ковальчук, Аліна Ветченко, Євгенія Бурлака

Національний медичний університет імені Богомольця, кафедра педіатрії №4, м. Київ, Україна

Анотація. Вступ. Захворюваність на цукровий діабет 1 типу серед дітей та підлітків у всьому світі характеризується значною варіабельністю та коливається від 5 до 50 нових випадків на 100 000 осіб віком до 20 років на рік, в середньому близько 14 на 100 000, причому пік захворюваності припадає на вікову групу 10–14 років, а після закінчення статевого дозрівання спостерігається зниження показників у молодих жінок та відносно високий рівень у молодих чоловіків віком до 20 років. Цукровий діабет 1 типу в дитячому віці – це хронічне аутоімунне захворювання, яке супроводжується не тільки порушенням вуглеводного обміну, але й ураженням різних органів та систем. Все більша увага приділяється шлунково-кишковим розладам у дітей з діабетом 1 типу, які можуть виникати вже на ранніх стадіях захворювання, навіть за відсутності класичних мікро- та макросудинних ускладнень.

Мета. Метою дослідження було оцінити частоту та інтенсивність шлунково-кишкових симптомів у дітей з діабетом 1 типу та порівняти клінічний профіль шлунково-кишкових розладів з показниками контрольної групи.

Матеріали та методи. Дослідження проводилося як порівняльне, перехресне клінічне дослідження. У дослідженні взяли участь 49 дітей з діабетом 1 типу, які перебували під наглядом у спеціалізованому ендокринологічному відділенні, а також 49 дітей контрольної групи без цукрового діабету, хронічних захворювань шлунково-кишкового тракту, гострих інфекційних захворювань на момент обстеження, целиакії,

запальних захворювань кишечника та прийому ліків, що можуть впливати на моторику або функцію травної системи.

Результати. У дітей з діабетом 1 типу шлунково-кишкові симптоми були значно частішими та більш вираженими порівняно зі здоровими однолітками, зі значно вищою частотою рефлюксу, болю в животі, нудоти, блювання, діареї та запору (усі $p < 0,05$). За низкою симптомів медіанні значення в обох групах були однаковими або дорівнювали нулю, але група з діабетом 1 типу мала ширший міжквартильний діапазон, вищі перцентилі та більшу варіабельність. Найбільш виражені міжгрупові відмінності стосувалися болю, нудоти та розладів кишечника, які характеризувалися не лише вищою частотою, але й вищою інтенсивністю проявів. Окремі симптоми верхніх та нижніх відділів шлунково-кишкового тракту у дітей з діабетом 1 типу мали тенденцію до поєднання.

Висновки. У дітей з діабетом 1 типу шлунково-кишкові симптоми є системними та клінічно значущими. Діабет вражає весь шлунково-кишковий тракт. Результати вказують на необхідність раннього та систематичного скринінгу шлунково-кишкових розладів у цієї категорії пацієнтів.

Ключові слова: цукровий діабет 1 типу, захворювання шлунково-кишкового тракту, шлунково-кишкові симптоми, діти, підлітки.

Received: February 12, 2026

Accepted: April 22, 2026

Published online: June 30, 2026

UDC 616.348/.351-006.6-072.1-089

DOI: [https://doi.org/10.32345/USMYJ.2\(163\).2026.22-27](https://doi.org/10.32345/USMYJ.2(163).2026.22-27)

Impact of minimally invasive procedures on hospital stay and disease staging in patients with colorectal cancer

Oleksandr Danylenko¹, Oleksandr Piskorskyi²

¹ Senior Laboratory Assistant, Department of Surgery, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

² PhD, Assistant Professor, Department of Oncology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Abstract. *Introduction.* Accurate preoperative staging is essential for multimodal treatment planning in colorectal cancer (CRC). Because standard imaging modalities have limited sensitivity for detecting small peritoneal or pleural metastases, this study aimed to evaluate the impact of minimally invasive procedures on length of hospital stay (LOS) and disease staging in patients with CRC.

Methods: We conducted a single-center retrospective cohort analysis from December 2022 to July 2025. After strict exclusion criteria were applied, 26 surgical episodes corresponding to 25 unique patients with CRC were analyzed. Minimally invasive procedures, including diagnostic laparoscopy or video-assisted thoracoscopic surgery (VATS), were compared with open surgery. The primary outcome was LOS.

Results: Minimally invasive interventions (n=10) demonstrated a median LOS of 8.5 days (IQR, 5.2-13.0) versus 10.5 days (IQR, 7.0-18.0) for open surgery (p=0.289). Importantly, minimally invasive procedures directly altered the clinical stage or treatment strategy in 60% of cases within the minimally invasive group by histologically confirming distant metastases and preventing non-therapeutic laparotomies.

Conclusions: Although the reduction in LOS was not statistically significant due to varying surgical volumes, integrating minimally invasive procedures into the CRC staging algorithm is clinically justified. These procedures ensure precise staging and prevent unnecessary open surgical trauma.

Keywords: minimally invasive diagnostic, metastatic disease, colorectal cancer, treatment.

Introduction

Colorectal cancer (CRC) is one of the most prevalent malignancies worldwide and a leading cause of cancer-related mortality [1]. The extent of disease at diagnosis largely determines prognosis and guides multimodal therapy [11]. Therefore, precise TNM staging remains central to treatment planning. In patients with locally advanced tumors (T3-T4) or suspected metastatic spread, accurate initial staging is critical, because overstaging may lead to unnecessarily extensive surgery, whereas understaging may result in missed opportunities for potentially curative treatment [2].

Standard imaging modalities, including computed tomography (CT) of the chest, abdomen, and pelvis, as well as pelvic magnetic resonance imaging (MRI) for rectal cancer, remain the primary methods for preoperative staging. However, these techniques have important limitations, particularly in detecting small-volume peritoneal metastases and early peritoneal or pleural dissemination. CT has limited sensitivity

for detecting small peritoneal implants metastases, leading to potential underestimation of disease extent and reduced accuracy of staging in patients with colorectal cancer. In clinical practice, the absence of radiologically detected metastases does not necessarily reflect the true extent of disease and may consequently influence surgical decision-making, including the appropriateness of major open surgical intervention [3,5]. Minimally invasive procedures are increasingly used for accurate staging. Diagnostic laparoscopy permits direct visual inspection of the peritoneal cavity and targeted biopsy of suspicious lesions, while video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) allows visualization of the pleural space and histological confirmation of pleural metastases, as well as pulmonary metastasectomy when indicated [4,8]. In cases of suspected peritoneal metastases, diagnostic laparoscopy can provide refined staging by assessing tumor spread and calculating the Peritoneal Cancer Index (PCI) [7]. These strategies may reduce

the number of unnecessary laparotomies and shorten postoperative recovery, which is particularly important for patients who need to start systemic therapy without delay [12,13].

Materials and Methods

This retrospective single-center cohort study was based on the electronic clinical database of the surgical inpatient unit of Kyiv Clinical Railway Hospital No. 3. The database initially included 123 hospitalization episodes of patients with neoplasms of the abdominal cavity, retroperitoneal space, and thoracic organs recorded between 13 December 2022 and 17 July 2025. Among these records, we identified an initial pool of 48 hospitalization episodes involving 28 unique patients with colorectal cancer (CRC).

To evaluate the direct impact of the surgical approach, strict exclusion criteria were applied. We excluded 22 episodes that involved non-surgical management, such as conservative treatment, admissions solely for systemic chemotherapy, or follow-up without intervention. Crucially, 3 patients from the initial cohort of 28 had only non-surgical admissions and were excluded entirely. Consequently, the final analyzed cohort consisted of 26 surgical episodes corresponding to 25 unique patients. To avoid duplication of demographic and disease-related characteristics, descriptive analyses of clinical variables were performed at the patient level ($n = 25$). In contrast, analyses of hospital length of stay (LOS) and surgical outcomes were conducted at the hospitalization level ($n = 26$), treating each surgical admission as an independent event.

The analyzed variables included age at admission, primary tumor location, documentation of TNM components [11], presence of metastatic involvement of the lungs, liver, or peritoneum, and type of surgical access. Minimally invasive access was defined as thoracoscopy and/or laparoscopy documented in operative reports, whereas open access was defined as thoracotomy and/or laparotomy. The primary outcome measure was LOS, calculated as the number of days from admission to discharge.

Accurate staging is essential for determining the optimal therapeutic strategy in patients with colorectal cancer [6]. Assessment of postoperative outcomes in clinical studies is commonly based on standardized classification systems, allowing consistent comparison between different surgical approaches [9].

Statistical analysis was performed using descriptive methods. Nonparametric comparisons of hospital stay between access groups were conducted using the Mann-Whitney U test. A two-sided p value <0.05 was considered statistically significant.

No personal identifiers were included in the dataset; all data are presented in aggregated form.

Results

The final surgical cohort included 25 unique colorectal cancer (CRC) patients accounting for 26 hospitalization episodes. The median patient age was 59.0 years (IQR 47.8-68.7). The primary tumor was located in the sigmoid colon (7 patients, 28.0%), splenic flexure (6, 24.0%), rectum (3, 12.0%), rectosigmoid junction (2, 8.0%), ascending colon (1, 4.0%), descending colon (1, 4.0%), cecum (1, 4.0%), and other/unspecified colon (4, 16.0%). Locally advanced disease (T3-T4) was documented in 15/25 (60.0%) unique patients. Distant metastases (M1) or suspected metastatic spread were noted in 11/25 (44.0%) patients, most frequently involving the lungs or peritoneum (Table 1). Notably, the presence or suspicion of distant metastases often led to the consideration of minimally invasive staging procedures before definitive surgery.

Table 1. Characteristics of the colorectal cancer (CRC) patient cohort

Characteristic	Value
Observation period	Dec 13, 2022 - Jul 17, 2025
Unique patients with colorectal cancer (CRC)	25
Unique surgical hospitalization episodes	26
Age, years (median, IQR)	59.0 (47.8-68.7)
Locally advanced disease (T3-T4) documented	15 (60.0%)
Presence of distant metastases (M1)	11 (44.0%)
Primary tumor location:	
- Sigmoid colon	7 (28.0%)
- Splenic flexure of colon	6 (24.0%)
- Rectum	3 (12.0%)
- Rectosigmoid junction	2 (8.0%)
- Colon [other/unspecified]	4 (16.0%)
- Ascending colon	1 (4.0%)
- Descending colon	1 (4.0%)
- Cecum	1 (4.0%)

Among the 26 hospitalization episodes with a clearly documented surgical approach, a detailed breakdown of interventions was performed (Table 2). The minimally invasive group ($n=10$) consisted of VATS ($n=5$), diagnostic laparoscopy ($n=1$), and minimally invasive resections ($n=4$). The open surgery group ($n=16$) predominantly included major open resections and thoracotomies ($n=15$) and an

exploratory laparotomy (n=1). Clinically significant postoperative complications occurred in 1 patient in the open group and 1 patient in the minimally invasive group.

Regarding disease staging, minimally invasive procedures played a pivotal role. In the minimally invasive cohort, diagnostic laparoscopy or VATS histologically confirmed previously suspected distant metastases in 50% of the cases. Furthermore, diagnostic laparoscopy allowed for an objective assessment of resectability without the immense trauma of an open incision, thereby changing the treatment strategy to immediate systemic therapy in patients with peritoneal carcinomatosis.

Minimally invasive procedures demonstrated a trend toward a shorter hospital stay compared with open surgery, although the difference was not statistically significant. The median length of hospital stay (LOS) was 8.5 days (IQR 5.2-13.0) in the minimally invasive group versus 10.5 days (IQR 7.0-18.0) in the open surgery group (p=0.289).

Table 2. Baseline characteristics and procedural details of surgical episodes (n = 26).

Characteristic	Minimally invasive (n=10)	Open surgery (n=16)
Median Age, years (IQR)	53.5 (46.4-58.3)	65.7 (53.0-71.7)
Locally advanced disease (T3-T4)	6 (60.0%)	10 (62.5%)
Presence of distant metastases (M1)	5 (50.0%)	7 (43.8%)
Primary tumor location, n		
- Sigmoid colon	3	4
- Splenic flexure of colon	2	4
- Rectum	0	4
- Rectosigmoid junction	1	1
- Colon (other/unspecified)	2	2
- Ascending colon	1	0
- Descending colon	1	0
- Cecum	0	1
Type of procedure, n		
- VATS	5	0
- Diagnostic Laparoscopy	1	0
- Minimally Invasive Resection	4	0
- Open Resection / Thoracotomy	0	15
- Open Exploratory Laparotomy	0	1
Postoperative complications, n	1	1

Table 3. Length of hospital stay (LOS) by surgical approach (n = 26)

Parameter	Minimally invasive (n=10)	Open surgery (n=16)	p-value
LOS, mean \pm SD (days)	9.6 \pm 5.6	12.2 \pm 6.4	-
LOS, median (IQR) (days)	8.5 (5.2-13.0)	10.5 (7.0-18.0)	0.289
Range (min-max) (days)	4-21	3-24	-

Discussion

In this retrospective clinical cohort, most patients with colorectal cancer (CRC) had locally advanced disease, reflecting the common clinical scenario of late-stage diagnosis and the need for accurate staging in multimodal treatment planning [1,2]. We found substantial heterogeneity in disease-stage documentation: formal TNM records underreported metastatic disease compared with narrative reports of lung, liver, or peritoneal metastases. In such cases, minimally invasive staging plays a crucial role in confirming suspected disease. Diagnostic laparoscopy and VATS can identify metastatic spread that may be missed on imaging, thereby guiding appropriate treatment decisions [2,4,8].

Standard CT and MRI have limited sensitivity for small peritoneal implants, which can lead to understaging [3]. As shown in prior studies, laparoscopic “first-look” staging in patients at high risk of peritoneal disease or with equivocal imaging allows direct assessment of tumor spread, calculation of the Peritoneal Cancer Index, biopsy of lesions, and avoidance of non-therapeutic laparotomy in cases of unresectable disease [4,7]. From an oncologic surgery perspective, this approach reduces surgical trauma, lowers the risk of delaying systemic therapy, and improves the overall treatment pathway [2,12].

Our refined analysis demonstrated that although minimally invasive procedures showed a trend toward a shorter length of hospital stay (LOS) (8.5 vs. 10.5 days), this difference did not reach statistical significance (p = 0.289). As reviewers correctly pointed out, LOS is a multifactorial metric that must be interpreted with caution. The lack of a significant difference in our cohort is likely driven by the extent of the intervention, varying indications, and baseline patient characteristics. For instance, patients in the open surgery group were notably older (median age, 65.7 vs. 53.5 years) and underwent major resections, which inherently require longer recovery times.

However, the true clinical value of the minimally invasive approach lies not only in the number of

Table 4. Role of minimally invasive procedures in the staging algorithm for colorectal cancer (CRC)

Clinical situation	Limitation of CT/MRI	Minimally invasive approach	Clinical effect
Suspicion of peritoneal metastases (high-risk T3-T4 or equivocal CT findings)	Underestimation of small peritoneal metastases and overall disease spread	Diagnostic laparoscopy with targeted biopsy and assessment of peritoneal spread	Avoids unnecessary exploratory laparotomy; clarifies stage; guides systemic/locoregional therapy; shortens LOS
Equivocal pulmonary nodules in colorectal cancer (CRC) needing tissue diagnosis	Inability to confirm the metastatic nature of lung nodules by imaging alone	Video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) for biopsy or atypical resection	Provides histological confirmation; clarifies stage; supports treatment modification; shortens LOS

(Note: This table represents a practical framework proposed by the authors based on the synthesis of current literature and the findings of this study, rather than a direct outcome of the statistical analysis.)

hospital days but also in its substantial impact on disease staging. In our cohort, VATS and laparoscopy provided definitive histological confirmation of metastases and allowed surgeons to assess resectability accurately. For example, relying on open exploratory laparotomy for a patient with total peritoneal carcinomatosis carries unjustified surgical trauma. Diagnostic laparoscopy avoids this, thereby facilitating a timely shift toward systemic therapy [10,12].

Based on these findings and current guidelines, it is reasonable to incorporate minimally invasive procedures into the colorectal cancer (CRC) staging algorithm (Table 4). This includes diagnostic laparoscopy with biopsy for suspected peritoneal metastases and VATS for suspicious lung lesions. This approach allows clinicians to avoid unnecessary laparotomies, achieve accurate staging, and promptly tailor systemic therapy. Although the present study was not designed to evaluate oncologic outcomes, the observed reduction in hospital stay may have important clinical implications for timely initiation of systemic therapy.

Limitations

This study has several limitations that must be acknowledged. First, the retrospective, single-center design and the relatively small sample size (n=26 surgical episodes) inherently limit the statistical power, particularly for detecting significant differences in length of hospital stay (LOS). Second, there is potential selection bias regarding the clinical decision to perform minimally invasive staging

procedures rather than immediate open surgery, as this was influenced by surgeon preference and individual patient characteristics. Third, to assess healthcare resource utilization accurately, the analysis was partially conducted at the level of hospitalization episodes rather than strictly at the level of unique patients, which introduces methodological complexity. Fourth, the study focuses exclusively on perioperative outcomes, diagnostic yield, and staging accuracy, without evaluating long-term oncological outcomes or overall survival. Finally, heterogeneity in disease-stage documentation—specifically, the discrepancy between narrative surgical reports and formal TNM coding – may have influenced the retrospective assessment of clinical stage.

Conclusions

This study highlights the clinical rationale for integrating minimally invasive procedures into the staging and treatment pathway for patients with colorectal cancer (CRC). Although no statistically significant difference in length of hospital stay (LOS) was observed between the cohorts—largely due to differences in surgical volume, patient age, and intervention types—the minimally invasive strategy is vital for accurate staging. Diagnostic laparoscopy and VATS provide crucial histological confirmation of metastatic spread when conventional imaging is equivocal, effectively preventing unnecessary major laparotomies. These findings support the routine use of minimally invasive staging to minimize surgical trauma and expedite the initiation of systemic therapy in advanced CRC.

Article Declarations

Raw Data and Materials. The raw data and materials supporting the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

Study Limitations. This study has several limitations, including the limited sample size and the single-center nature of the study, which may restrict the generalizability of the findings. Further studies with larger cohorts are needed to confirm the obtained results.

Funding: None.

Ethics Approval Statement: Not required. Formal ethical approval and informed patient consent were waived by the institutional review board due to the retrospective, observational nature of the study and the use of strictly anonymized clinical data.

Patient consent: was waived due to the retrospective nature of the study.

Conflict of Interest: None declared. Not required due to the retrospective nature of the study and the use of anonymized data.

AI Statement. Artificial intelligence tools were used only for language editing, grammar correction, and improvement of the clarity of the manuscript. The authors reviewed and approved the final version of the text and take full responsibility for the content of the article.

Author Contributions (CRediT)

Oleksandr Danylenko ^{A, B, C, D, E, F}

[ORCID: 0009-0007-7518-9986](https://orcid.org/0009-0007-7518-9986)

Oleksandr Piskorskyi ^{C, D, G}

[ORCID: 0000-0002-2202-4201](https://orcid.org/0000-0002-2202-4201)

References

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
2. Cervantes A, Adam R, Roselló S, et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2023;34(1):10-32. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.10.003>
3. Stańczak M, Kruszewski W, Ciesielski M, et al. What is worth knowing about peritoneal metastases in colorectal cancer? *Front Surg.* 2026;12:1719153. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2025.1719153>
4. Hanna DN, Ghani MO, Hermina A, et al. Diagnostic laparoscopy in patients with peritoneal carcinomatosis is safe and does not delay cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Am Surg.* 2022;88(4):698-703. <https://doi.org/10.1177/00031348211048819>
5. Ghanipour L, Wallin J, Cashin P, Graf W. The impact of surgical staging in patients with colorectal peritoneal metastases scheduled for CRS-HIPEC. *Pleura Peritoneum.* 2025;10(2):59-68. <https://doi.org/10.1515/pp-2024-0013>
6. Korngold EK, Moreno C, Kim DH, et al. ACR Appropriateness Criteria Staging of Colorectal Cancer: 2021 Update. *J Am Coll Radiol.* 2022;19(5 Suppl):S208-S222. <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2022.02.012>
7. Schultz KS, Bansal VV, Wach MM, et al. Consensus guideline for the management of colorectal cancer with peritoneal metastases. *Ann Surg Oncol.* 2025. <https://doi.org/10.1245/s10434-025-17363-0>
8. Yun JS, Kim E, Na KJ, Song SY, Jeong IS, Oh SG. Thoracoscopic pulmonary metastasectomy in metastatic colorectal cancer: surgical outcomes and prognostic factors. *Thorac Cancer.* 2021;12(19):2537-2543. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.14132>
9. Manekk RS, Gharde P, Gattani R, Lamture Y. Surgical complications and its grading: a literature review. *Cureus.* 2022;14(5):e24963. <https://doi.org/10.7759/cureus.24963>
10. Gögenur M, Rosen AW, Iveson T, et al. Time from colorectal cancer surgery to adjuvant chemotherapy: post hoc analysis of the SCOT randomized clinical trial. *JAMA Surg.* 2024;159(8):865-871. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2024.1555>
11. Brierley JD, Giuliani M, O'Sullivan B, Rous B, Van Eycken E, editors. *TNM Classification of Malignant Tumours.* 9th ed. Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2025.
12. Gustafsson UO, Scott MJ, Hubner M, et al. Guidelines for perioperative care in elective colorectal surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society recommendations: 2023 update. *World J Surg.* 2023;47(11):2655-2684. <https://doi.org/10.1007/s00268-023-07146-5>
13. Gustafsson UO, Rockall TA, Wexner SD, et al. Guidelines for perioperative care in elective colorectal surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society recommendations 2025. *Surgery.* 2025;184:109397. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2025.109397>

Вплив малоінвазивних втручань на тривалість госпіталізації та стадіювання захворювання у пацієнтів із колоректальним раком

Олександр Даниленко¹, Олександр Піскорський²

¹ Аспірант, старший лаборант кафедри хірургії №3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, м. Київ.

² PhD, асистент кафедри онкології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, м. Київ.

Анотація. *Вступ.* Точне передопераційне стадіювання є критично важливим для планування лікування колоректального раку (КРР). Оскільки стандартні методи візуалізації мають обмежену чутливість щодо виявлення дрібних перитонеальних або плевральних метастазів.

Мета. Метою дослідження було оцінити вплив малоінвазивних втручань на тривалість госпіталізації та стадіювання захворювання у пацієнтів із КРР.

Матеріали та методи. Проведено одноцентровий ретроспективний когортний аналіз за період із грудня 2022 року до липня 2025 року. До основного аналізу було включено 26 хірургічних епізодів, що відповідали 25 унікальним пацієнтам із КРР. Малоінвазивні втручання, зокрема діагностичну лапароскопію або відеоасистовану торакокопічну хірургію (VATS), порівнювали з відкритими операціями. Первинною кінцевою точкою була тривалість госпіталізації.

Результати. Медіана тривалості госпіталізації для малоінвазивних втручань (n=10) становила 8,5 дня (IQR, 5,2-13,0) порівняно з 10,5 дня (IQR, 7,0-18,0) для відкритих операцій (p=0,289). Важливо, що малоінвазивні втручання безпосередньо змінили клінічну стадію або стратегію лікування у 60% випадків у межах відповідної групи шляхом гістологічного підтвердження віддалених метастазів, що дозволило уникнути нетерапевтичних лапаротомій.

Висновки. Хоча зменшення тривалості госпіталізації не досягло статистичної значущості, інтеграція малоінвазивних втручань в алгоритм стадіювання КРР є клінічно обґрунтованою, оскільки забезпечує точне стадіювання та запобігає невиправданій хірургічній травматизації.

Ключові слова: малоінвазивна діагностика, метастатичне ураження, колоректальний рак, лікування.

Received: March 02, 2026

Accepted: May 18, 2026

Published online: June 30, 2026

UDC: 616-001.45:616-085-089

DOI: [https://doi.org/10.32345/USMYJ.2\(1623\).2026.28-35](https://doi.org/10.32345/USMYJ.2(1623).2026.28-35)

Biochemical factors of wound healing: prospects and limitations of application in clinical practice

Nataliia Yavna, Vira Turkina

Department of Biochemistry, State Non-profit Enterprise “ Danylo Halytsky Lviv National Medical University”, Lviv, Ukraine

Abstract. *Introduction.* The full-scale war in Ukraine has led to a significant number of wounded among both military personnel and civilians. Combat injuries often become chronic due to limited access to medical care and a high risk of wound infection. In addition, chronic wounds, particularly diabetic foot ulcers and venous ulcers, continue to represent a major healthcare problem because of their high prevalence. An imbalance of biochemical factors that regulate the process of wound healing at the stages of inflammation, angiogenesis, proliferation, and remodelling can contribute to the chronicity of wounds.

Aim. In this review, we analyse the role of biochemical regulators at different stages of tissue repair and consider the possibilities of integrating these data into clinical practice.

Materials and Methods. Approximately 50 literature sources were analysed. Articles from PubMed, Mendeley, and Europe PMC databases, as well as specialised Ukrainian journals, were used. We selected the most characteristic biochemical factors for each stage of tissue repair, as well as those with the greatest therapeutic potential.

Results. The following biochemical factors were examined: haemostatic components (thrombin and fibrin), inflammatory mediators (IL-10, MMPs/TIMPs), angiogenesis and proliferation regulators (VEGF, PDGF), gasotransmitters (H₂S), and extracellular matrix components (hyaluronic acid). Each group demonstrated therapeutic potential in experimental and, to a significantly lesser extent, in clinical settings.

Conclusions. However, the clinical application of these biomolecules is limited by molecular instability, dose-dependent risks, high cost, and a lack of standardisation. Therefore, optimisation of delivery systems and the conduct of high-quality clinical studies are required.

Keywords: angiogenesis, biomarkers, extracellular matrix, inflammation, intercellular signaling peptides and proteins, interleukins, regeneration, wounds and injuries.

Introduction

The process of tissue repair consists of four phases: haemostasis, inflammation, proliferation, and remodeling [1]. Disruption of one or more phases of the wound healing process can lead to chronic wound formation - including diabetic foot and venous leg ulcers, which represent a significant public health problem and affect millions of patients worldwide [2]. Armed conflicts, and in particular the war in Ukraine, exacerbate the problem of chronic wounds due to reduced access to medical care, which increases the frequency of infections, complications, and amputations [3].

Aim

The aim of this study is to summarise current data on the role of biomolecules at different stages of tissue repair and to analyse the prospects and limitations of their clinical application, especially in

conditions of increased medical and social burden caused by war.

Materials and Methods

A literature search was conducted in the PubMed, Mendeley and Europe PMC databases and specialised Ukrainian journals using the keywords: angiogenesis, biomarkers, extracellular matrix, inflammation, intercellular signaling peptides and proteins, interleukins, regeneration, wounds and injuries.

The literature search included publications from 2015 to 2025, as well as several earlier studies considered essential for understanding the biological mechanisms of wound healing. Only primary research articles were selected for this review, while conference abstracts were excluded. Articles not directly related to the biochemical regulation of wound healing were excluded.

In total, 50 scientific publications were included in the final review.

Table 1: Biochemical factors in wound healing: applications, effects and limitations

Biochemical factors	Forms and stages of application	Biological effects on wound healing	Limitations of use
Thrombin and fibrin	Clinical application (fibrin sealants, fluid sealing [4-6]) Experimental model (composite sponges, 3D bioprinting skin [7-8], fibrin-based materials - hydrogels [9])	Haemostatic and regenerative properties [4,5,8,10-12]	Short half-life [9], risk of thrombosis, hypersensitivity reactions [5,13-14], immunogenicity [4,13]
Interleukin-10 (IL-10)	Clinical trials (rhIL-10 in volunteers [15]) Experimental model (recombinant IL-10 [16-18])	Anti-inflammatory and anti-fibrotic activity [19]	Short half-life; immunosuppression risk [16-17]
Hydrogen sulfide (H ₂ S)	Experimental model and prospective technology (donors of H ₂ S [20-22])	Antioxidant and anti-inflammatory properties [20-23]	Instability, dose-dependent effects [20-22]
VEGF and PDGF	Clinical application (Becaplermin, PRP [9,24]) Experimental model (Salidroside [25-26]) Promising technology (delivery systems [27-28])	Stimulation of angiogenesis and cell proliferation [9-10,29-31]	Chronic inflammation [32], scarring and malignancy [9], low bioavailability in vivo [9,14,33]
Hyaluronic acid (HA)	Clinical application (HA-wound dressings and gauze pads [34]) Preclinical/experimental model (composite scaffolds, modified HA formulations [34-35])	Regulation of cell proliferation [34]	Low mechanical strength; lack of haemostatic and antimicrobial properties [34]

Review and discussion

Haemostatic phase

Thrombin and fibrin are key components of the coagulation cascade [4,8]. In addition to their haemostatic function, they promote cell proliferation and support tissue repair [9–10,24,36].

Thrombin and fibrin combine high biocompatibility with both haemostatic and regenerative properties, which leads to their wide use in local haemostatic materials [4]. Rapid cessation of bleeding in combat conditions is essential for maintaining life and ensuring effective subsequent wound healing.

Fibrin sealants, such as Tisseel, are used in clinical practice to achieve haemostasis. They combine haemostatic, sealing, and adhesive properties, which reduces the need for additional haemostatic agents [4–5]. In skin burn models, which are often encountered in mine-explosive injuries, fibrin sealants have promoted skin grafting and improved wound closure [5]. Fluid haemostatic sealing materials composed of thrombin and fibrinogen are suitable for deep wound bleeding due to their high fluidity, particularly in cases of internal bleeding, which often occurs in combat injuries. These materials mimic the physiological conversion of fibrinogen to fibrin. A significant drawback of their application is excessive fibrosis [6].

In preclinical mouse models, local application of thrombin-containing matrices reduces blood loss and promotes wound healing; however, systemic entry of thrombin may increase the risk of thrombosis [8,10–13]. The application of a thrombin-loaded

silk fibroin–gelatin composite haemostatic sponge (SFG@TB) demonstrated a higher wound-healing rate compared with the gelatin (GE) and silk fibroin–gelatin (SFG) groups. Thrombin in SFG@TB initiates haemostasis, the first phase of wound healing [8].

Fibrin-based materials, including sheets, bandages, and hydrogels, provide rapid haemostasis in animal models of severe trauma and ballistic injuries, demonstrating their effectiveness in combat-related injuries [9]. In diabetes and obesity models, fibrin hydrogels enriched with growth factors (VEGF, PDGF-BB) protect biomolecules from degradation and ensure their controlled release, thereby enhancing wound healing [37]. Fibrin also exhibits biomimetic properties. For instance, 3D-bioprinted skin using fibrinogen-based bioink promotes cell proliferation in experimental models [7].

Limitations of use

Thrombin is characterized by a short half-life (about 15 seconds) [9], which necessitates the use of delivery systems. The immunogenicity of animal thrombin and the risk of viral transmission of human plasma-derived products are additional limitations [4,13]. However, the use of recombinant forms of thrombin is restricted by high cost [9]. Clinical studies have shown that the use of fibrin sealants in knee replacement surgery provides no significant clinical benefit. Moreover, their application is limited by high costs, hypersensitivity reactions, and local inflammatory responses [5].

A promising direction for future research is the development of combined haemostatic agents that

integrate analgesic and antimicrobial properties. Such multifunctional formulations could not only enhance haemorrhage control but also reduce pain and lower the risk of wound infection, which would be especially beneficial on the battlefield, where access to advanced medical care is often delayed [9].

Inflammation phase

The inflammatory phase is critical for the subsequent course of wound healing, as it determines progression to the proliferative phase or the development of chronicity.

Chronic wounds are characterized by a dysregulated balance between proteases and their inhibitors, as well as between pro- and anti-inflammatory cytokines [38]. Increased activity of MMP-2, MMP-8 and MMP-9 is associated with persistent inflammation and poor healing outcomes [38-40]. Levels of IL-10 are reduced, whereas expression of IL-1 α , IL-1 β , IL-6, TNF- α , and IL-8 is elevated in the blood, wound fluid, and biopsies of chronic wounds - diabetic and venous foot ulcers [38-41]. During the healing process, their levels decrease, while TGF- β 1 increases [41]. Increased bacterial burden may further sustain inflammation by stimulating excessive production of pro-inflammatory mediators [39], a mechanism that may be particularly relevant in combat wounds.

The use of IL-1 β and TNF- α as isolated biomarkers is limited due to their correlation with severe inflammation, bacterial contamination, and slow wound healing. The most potentially significant predictors of healing are granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) and metalloproteinase-13 (MMP-13) [38].

As mentioned above, chronic wounds are characterized by reduced **IL-10** expression and increased levels of pro-inflammatory cytokines and matrix proteases. The abnormal inflammation results in pathological scarring [42]. Therefore, IL-10 participates in both the inflammatory and remodeling phases of wound healing. Through its anti-inflammatory activity, IL-10 limits excessive immune responses, whereas its anti-fibrotic properties help regulate extracellular matrix deposition and reduce pathological scarring [19,44]. These effects make IL-10 a promising therapeutic agent for improving tissue repair and promoting more favorable wound remodeling.

To better understand the role of IL-10 in tissue repair, findings from several studies performed in murine models are discussed below. A 2023 study demonstrated excessive inflammation and fibrosis of the wound bed when comparing IL-10^{-/-} mice to wild-type (WT) mice, but wound closure was no different between the two groups [19]. However,

increased expression of IL-10 was shown to promote revascularization and re-epithelialization in control and diabetic models, thereby promoting accelerated wound healing [14]. IL-10 administration before transplantation also improved tissue healing capabilities [18]. These findings suggest that IL-10 deficiency does not necessarily impair the rate of wound closure but is associated with enhanced inflammation and fibrosis, which may lead to poor quality of tissue repair.

In a recent clinical trial, recombinant human IL-10 (rhIL-10) was administered to healthy volunteers, resulting in improved macroscopic scar appearance [15]. The anti-fibrotic effects of IL-10 indicate that this cytokine may represent a promising strategy for both scar prevention and the reduction of pathological scar formation.

Limitations of use

The application of IL-10 is limited due to its short half-life in vivo [16-17], necessitating the development of controlled-release delivery systems for IL-10.

Systemic administration of IL-10 also leads to flu-like symptoms. High levels of IL-10 can lead to a risk of infection [16].

Therefore, the clinical application of IL-10 requires careful optimization to achieve anti-inflammatory effects while minimizing the risk of immunosuppression.

Hydrogen sulfide (H₂S) is a gasotransmitter whose role in wound healing is most pronounced during the inflammatory phase, where it regulates inflammatory responses and oxidative stress. These properties may provide further application of H₂S as a potential therapeutic agent for various traumatic conditions, including combat injuries [44].

In the setting of combat-related trauma, traumatic CNS injuries are among the most severe consequences characterized by secondary pathological processes, including neuroinflammation and oxidative stress [21,23,45]. Preclinical studies have demonstrated that H₂S can attenuate secondary injury through anti-inflammatory and antioxidant mechanisms, while also promoting neuroregeneration. However, all available data derive from animal models, and further studies are required to establish safety and clinical efficacy. In diabetic patients, H₂S levels are decreased, and impaired healing is associated with persistent inflammation and excessive superoxide production [21,23] - features shared with traumatic and combat-related wounds.

To date, no clinical studies have evaluated H₂S-based therapies in wound healing, and current evidence is limited to preclinical investigations. In preclinical models, O₂^{•-}-activated H₂S donors such

as HSD-SO-B demonstrated selective activation in oxidative environments and accelerated wound closure [20]. Similarly, NaHS promoted healing and angiogenesis via VEGF upregulation in diabetic mice [21-23].

Limitations of use

Despite this therapeutic potential, clinical translation remains limited by H₂S volatility, instability, and dose-dependent biological effects [20-22]. NaHS, H₂S, and Lawesson's reagent-type compounds exhibit rapid and uncontrolled H₂S release and potential cytotoxicity [20-21]. To overcome these limitations, donors with controlled release are being developed. These include nanomaterials, hydrogels and smart delivery systems capable of responding to injury-specific stimuli such as pH changes or oxidative stress, which provide more sustained H₂S release [21], but require further clinical validation before routine use [44].

Proliferative phase

Angiogenesis is a key process in the proliferative phase of wound healing. **Vascular endothelial growth factor (VEGF) and platelet-derived growth factor (PDGF)** are major regulators of this phase [9,32,46-47]. VEGF primarily stimulates the formation of new blood vessels, while PDGF-BB promotes vessel maturation and stabilization through the activation of pericytes [30-31,46]. Thus, VEGF and PDGF exert complementary effects during tissue repair.

Evidence supporting the clinical efficacy of both PDGF and VEGF can be found in platelet-rich plasma (PRP). The therapeutic effect of PRP is associated with the combined action of growth factors which stimulate angiogenesis, granulation tissue formation, and tissue repair. PRP is used in clinical practice for treatment of chronic wounds. However, variations in PRP preparation may affect growth factor concentrations and clinical outcomes [24].

In clinical practice, PDGF-BB is applied as the topical formulation Becaplermin for the treatment of chronic wounds. By delivering this growth factor directly to the wound site, the formulation stimulates neovascularisation and promotes granulation tissue formation [9,25]. In addition to its role in tissue repair, PDGF-AA has been proposed as a biomarker of wound healing, as elevated levels in wound exudate and plasma have been associated with successful healing of chronic venous ulcers [38,40].

Several experimental studies have shown that the therapeutic potential of PDGF can be realized not only through exogenous administration but also by inducing its endogenous expression, which reduces the risks associated with protein instability. For example, salidroside promotes neoangiogenesis

by increasing VEGF-A and PDGF-BB secretion, thereby improving limb blood flow in diabetic mice [25-26].

While PDGF-BB has been translated into clinical practice through the FDA-approved formulation Becaplermin, VEGF-based therapies remain at the preclinical stage. In experimental study on diabetic mice, treatment with the fusion protein F8-VEGF-C promoted wound healing and lymphangiogenesis in diabetic mice, indicating the therapeutic potential of lymphatic system activation in chronic wounds [48]. Experimental studies have shown that inhibition of VEGF signaling impairs wound healing in animal models. Clinical studies demonstrate reduced VEGF levels in chronic diabetic ulcers compared with acute wounds, whereas normal VEGF expression correlates with improved healing outcomes [38,47,49].

Limitations of use

The effectiveness of growth factor-based therapy is limited by the low stability and short half-life of growth factors, together with reduced bioavailability due to high proteolytic activity in the wound environment. This necessitates the use of high doses, increasing the risk of adverse effects [9,14,33].

Although Becaplermin is successfully used in practice, its efficacy is reduced in infected or ischaemic wounds [9]. This limitation is particularly relevant to chronic battlefield-associated injuries, which are frequently contaminated and characterised by impaired tissue perfusion. Furthermore, prolonged or excessive use of Becaplermin has been associated with a potential increase in the risk of malignancy [9].

The therapeutic application of VEGF requires careful regulation, as both insufficient and excessive expression may impair wound healing. Excessive VEGF activity can increase vascular permeability and sustain chronic inflammation [32]. Several studies have found that VEGF concentrations in wound fluid are significantly higher in poorly healing venous leg ulcers than in those that heal. Elevated VEGF levels correlate with scarring, while VEGF inhibition may limit scar formation [40-41,47].

To provide sustained release of growth factors, delivery systems are being developed. Microspheres and liposomes are being incorporated into hydrogels [24]. A recent review highlighted that "smart" hydrogels are able to respond to changes in the wound microenvironment by modulating the release rate of growth factors [27-28].

Hyaluronic acid (HA) is a key component of the extracellular matrix that regulates cell proliferation, differentiation, and migration, contributing primarily to the proliferative phases of wound healing [34]. Due to its biocompatibility and moisture-retaining capacity,

hyaluronic acid (HA) is used as a therapeutic agent for chronic ulcers and infected traumatic wounds.

Clinical evidence supports the use of HA-based dressings in chronic wounds. HA-impregnated gauze pads reduced venous ulcer area compared with control treatments [34]. Furthermore, HA-based formulations combined with antimicrobial agents, including silver, achieved up to a 99% reduction in wound volume in patients with vascular and pressure ulcers, which is particularly effective for infected or contaminated wounds [35,50].

In experimental models, composite HA/SF/SA (hyaluronic acid/silk fibroin/alginate) scaffolds demonstrated wound size reduction. In addition, they exhibited enhanced tensile strength, biocompatibility, biodegradability, and moisture management [34-35]. Chemical modification of HA, including thiolation and esterification-stimulated angiogenesis and reduced ulcer area in preclinical studies of venous and diabetic wound models [34].

Limitations of use

HA hydrogels exhibit insufficient mechanical strength, while the incorporation of synthetic polymers may impair exudate drainage. Hydrocolloid dressings are unsuitable for bleeding wounds and have low stability and high cost [34]. In combat wound contexts specifically, unmodified HA lacks adequate haemostatic and antimicrobial properties.

Expanding the clinical applicability of hyaluronic acid-based formulations requires the integration of HA with protein, polysaccharide, and antimicrobial components, the development of nanocomposite hydrogels, and the chemical modification of HA to increase adhesive and haemostatic properties [34]. Supplementation with antimicrobial compounds remains essential to prevent infection - a priority in the management of combat-related wounds [34].

Remodelling phase

Matrix metalloproteinases (MMPs) and their tissue inhibitors (TIMPs) play a central role in the remodeling phase by regulating extracellular matrix turnover and granulation tissue formation [38-39]. Balanced MMPs/TIMPs activity is essential for proper tissue maturation, whereas dysregulation of this system contributes to chronic wounds and pathological scar formation. A high MMP-1/TIMP-1 ratio has been associated with effective tissue regeneration [38-40].

As discussed above, several biomolecules involved in earlier phases of wound healing continue to influence tissue remodeling. IL-10 contributes to the remodeling phase through its anti-fibrotic activity [15,18-19,42-43]. VEGF signaling requires tight regulation during remodeling, as excessive VEGF expression has been associated with hypertrophic scarring and aberrant wound remodeling [40-41,47]. Hyaluronic acid, previously described as a key extracellular matrix component during the proliferative phase, also participates in tissue maturation and extracellular matrix organization [34].

Conclusions

This literature review demonstrates that the examined biochemical factors have potential for application both as isolated biomolecules and as components of delivery systems designed to ensure controlled release in the wound microenvironment. However, the clinical use of these compounds is restricted by molecular instability, dose-dependent biological effects, high material costs, and a lack of standardised protocols for clinical studies. To expand their clinical application, further development of delivery systems is required. Standardisation of measurement methods and the conduct of high-quality clinical studies are also essential.

Article Declarations / Пристатейні розділи

Raw Data and Materials. The raw data and materials supporting the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

Study Limitations. This review has several methodological limitations that should be considered when interpreting the findings. First, no formal assessment of risk of bias was performed for the included studies, and no meta-analysis was conducted; therefore, the synthesised findings represent a narrative rather than a systematic review. Second, a significant part of the conclusions are based on preclinical or experimental data derived from animal models, which may not fully correspond to human clinical outcomes. Third, the search was limited to publications in English and Ukrainian, which could lead to the exclusion of relevant studies published in other languages.

Funding. This review is part of a funded research program and was supported by the Ministry of Health of Ukraine (Order No. 98 of 27 January 2026, "Screening of wound-healing and anti-inflammatory effects of complex drugs based on natural and synthetic disulphide compounds and biosurfactants").

Ethics Approval Statement. Was not required for this study because it is a literature review based on previously published data.

Conflict of Interest. The authors declare no conflicts of interest related to the publication of this article. All authors have read the manuscript and gave their consent for its publication.

AI Statement. The authors used ChatGPT (OpenAI, San Francisco, CA, USA) for language editing of the English text. The authors reviewed and verified all AI-generated content to ensure accuracy and integrity.

Author Contributions (CRediT)

Vira Turkina: A, B, C, D, E, F, G, I, K, L

ORCID: [0000-0002-0660-8485](https://orcid.org/0000-0002-0660-8485)

Nataliia Yavna: D, E, H, J

References

1. Overmiller AM, Sawaya AP, Hope ED, Morasso MI. Intrinsic networks regulating tissue repair: comparative studies of oral and skin wound healing. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2022;14(11):a041244. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a041244>
2. Redmond MC, Gethin G, Finn DP. A review of chronic wounds and their impact on negative affect, cognition, and quality of life. *Int Wound J.* 2025;22(8):e70748. <https://doi.org/10.1111/iwj.70748>
3. Tsagkaris C, Shkodina A, Matiashova L. The war in Ukraine and diabetic foot care: challenges and recommendations. *Diabetes Metab Syndr.* 2022;16(10):102618. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2022.102618>
4. Zhong Y, Hu H, Min N, Wei Y, Li X, Li X. Application and outlook of topical hemostatic materials: a narrative review. *Ann Transl Med.* 2021;9(7):577. <https://doi.org/10.21037/atm-20-7160>
5. Nikolaou C, Frountzas M, Kapetanakis EI, Stefanoudakis D, Papadopulos NA, Kykalos S, et al. The potential use of fibrin sealants in burn wound management: a comprehensive review of experimental and clinical studies. *Eur Burn J.* 2025;6(2):32. <https://doi.org/10.3390/ebj6020032>
6. Wang Y, Zhao Y, Qiao L, Zou F, Xie Y, Zheng Y, et al. Cellulose fibers-reinforced self-expanding porous composite with multiple hemostatic efficacy and shape adaptability for uncontrollable massive hemorrhage treatment. *Bioact Mater.* 2021;6(7):2089-2104. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2020.12.014>
7. Risman RA, Sen M, Tutwiler V, Hudson NE. Deconstructing fibrin(ogen) structure. *J Thromb Haemost.* 2025;23(2):368-380. <https://doi.org/10.1016/j.jtha.2024.10.024>
8. Zhang Y, Li M, Chang J, Li C, Hui Y, Wang Y, et al. Silk fibroin-gelatine haemostatic sponge loaded with thrombin for wound haemostasis and tissue regeneration. *Burns Trauma.* 2024;12:tkae026. <https://doi.org/10.1093/burnst/tkae026>
9. Kamysz W, Kleczkowska P. Biological macromolecule-based dressings for combat wounds: from collagen to growth factors — a review. *Med Sci.* 2025;13(3):106. <https://doi.org/10.3390/medsci13030106>
10. Zhao Y, Liu M, Li W, Tao G. Topical lyophilized thrombin application improves wound healing for posterior spinal surgery. *Heliyon.* 2024;10(10):e31335. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e31335>
11. Ma L, Dai L, Yang Y, Liu H. Comparison the efficacy of hemorrhage control of Surgiflo Haemostatic Matrix and absorbable gelatin sponge in posterior lumbar surgery: a randomized controlled study. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(49):e13511. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000013511>
12. Park SM, Kang DR, Lee JH, Jeong YH, Shin DA, Yi S, et al. Efficacy and safety of a thrombin-containing collagen-based hemostatic agent in spinal surgery: a randomized clinical trial. *World Neurosurg.* 2021;154:e215-e221. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2021.07.012>
13. Esposito F, Cappabianca P, Angileri FF, Cavallo LM, Priola SM, Crimi S, et al. Gelatin-thrombin hemostatic matrix in neurosurgical procedures: hemostatic effectiveness and economic value of clinical and surgical procedure-related benefits. *J Neurosurg Sci.* 2020;64(2):158-164. <https://doi.org/10.23736/S0390-5616.16.03771-1>
14. Nielsen VG, Paidy SR, McLeod W, Fox A, Nfonsam VN. Treatment of accidental perianal injection of topical thrombin with intravenous antithrombin. *J Thromb Thrombolysis.* 2017;43(3):423-425. <https://doi.org/10.1007/s11239-016-1447-z>
15. Kieran I, Knock A, Bush J, So K, Metcalfe A, Hobson R, et al. Interleukin-10 reduces scar formation in both animal and human cutaneous wounds: results of two preclinical and phase II randomized control studies. *Wound Repair Regen.* 2013;21(3):428-436. <https://doi.org/10.1111/wrr.12043>
16. Patilas C, Varsamos I, Galanis A, Vavourakis M, Zachariou D, Marougkianis V, et al. The role of interleukin-10 in the pathogenesis and treatment of a spinal cord injury. *Diagnostics (Basel).* 2024;14(2):151. <https://doi.org/10.3390/diagnostics14020151>
17. Zhang JJ, Rizk R, Li X, Lee BG, Matthies ML, Bietz KA, et al. Interleukin-10 exhibit dose-dependent effects on macrophage phenotypes and cardiac remodeling after myocardial infarction. *Front Physiol.* 2025;15:1481460. <https://doi.org/10.3389/fphys.2024.1481460>
18. Khan MA, Ashoor GA, Shamma T, Alanazi F, Altuhami A, Kazmi S, et al. IL-10 mediated immunomodulation limits subepithelial fibrosis and repairs airway epithelium in rejecting airway allografts. *Cells.* 2021;10(5):1248. <https://doi.org/10.3390/cells10051248>

19. Short WD, Rae M, Lu T, Padon B, Prajapati TJ, Faruk F, et al. Endogenous interleukin-10 contributes to wound healing and regulates tissue repair. *J Surg Res.* 2023;285:26-34. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2022.12.004>
20. Zhang N, Fu T, Li T, Zhong P, Li L, Peng M, et al. A superoxide anion responsive and self-reporting fluorescent H2S donor for the treatment of diabetic wound. *Free Radic Biol Med.* 2025;231:109-119. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2025.02.026>
21. Shi X, Li H, Guo F, Li D, Xu F. Novel ray of hope for diabetic wound healing: hydrogen sulfide and its releasing agents. *J Adv Res.* 2024;58:105-115. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2023.05.009>
22. Leskova A, Pardue S, Glawe JD, Kevill CG, Shen X. Role of thiosulfate in hydrogen sulfide-dependent redox signaling in endothelial cells. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2017;313(2):H256-H264. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00723.2016>
23. Zhao H, Lu S, Chai J, Zhang Y, Ma X, Chen J, et al. Hydrogen sulfide improves diabetic wound healing in ob/ob mice via attenuating inflammation. *J Diabetes Complications.* 2017;31(9):1363-1369. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2017.06.011>
24. Li Y, Wang X, Li Y, Li D, Li S, Shen C. Efficacy and safety of allogeneic platelet-rich plasma in chronic wound treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Sci Rep.* 2024;14(1):25209. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-75090-0>
25. Shen S, Wang F, Fernandez A, Hu W. Role of platelet-derived growth factor in type II diabetes mellitus and its complications. *Diab Vasc Dis Res.* 2020;17(7):1479164120942119. <https://doi.org/10.1177/1479164120942119>
26. Ariyanti AD, Sisjayawan J, Zhang J, Zhang JQ, Wang GX, Miyagishi M, et al. Elevating VEGF-A and PDGF-BB secretion by salidroside enhances neoangiogenesis in diabetic hind-limb ischemia. *Oncotarget.* 2017;8(57):97187-97205. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.21907>
27. Legrand JMD, Martino MM. Growth factor and cytokine delivery systems for wound healing. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2022;14(8):a041234. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a041234>
28. Xie C, Xu J, Wang X, Jiang S, Zheng Y, Liu Z, et al. Smart hydrogels for tissue regeneration. *Macromol Biosci.* 2024;24(3):e2300339. <https://doi.org/10.1002/mabi.202300339>
29. Sadeghi-Ardebili M, Hasannia S, Dabirmanesh B, Khavari-Nejad RA. Functional characterization of the dimeric form of PDGF-derived fusion peptide fabricated based on theoretical arguments. *Sci Rep.* 2024;14(1):1003. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-51707-2>
30. Menet R, Nasrallah L, Bernard M, Allain AS, ElAli A. VEGF-E attenuates injury after ischemic stroke by promoting reparative revascularization. *Eur J Neurosci.* 2025;61(8):e70114. <https://doi.org/10.1111/ejn.70114>
31. Bang FS, Leeberg V, Ding M, Dreyer CH. The effect of VEGF stimulation in diabetic foot ulcers: a systematic review. *Wound Repair Regen.* 2024;32(4):384-392. <https://doi.org/10.1111/wrr.13171>
32. Shi Z, Yao C, Shui Y, Li S, Yan H. Research progress on the mechanism of angiogenesis in wound repair and regeneration. *Front Physiol.* 2023;14:1284981. <https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1284981>
33. Bardill JR, Laughter MR, Stager M, Liechty KW, Krebs MD, Zgheib C. Topical gel-based biomaterials for the treatment of diabetic foot ulcers. *Acta Biomater.* 2022;138:73-91. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2021.10.045>
34. Huerta-Ángeles G, Mixcoha E. Recent advances, research trends, and clinical relevance of hyaluronic acid applied to wound healing and regeneration. *Appl Sci.* 2025;15(2):536. <https://doi.org/10.3390/app15020536>
35. Yang W, Xu H, Lan Y, Zhu Q, Liu Y, Huang S, et al. Preparation and characterisation of a novel silk fibroin/hyaluronic acid/sodium alginate scaffold for skin repair. *Int J Biol Macromol.* 2019;130:58-67. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.02.120>
36. Kearney KJ, Ariëns RAS, Macrae FL. The role of fibrin(ogen) in wound healing and infection control. *Semin Thromb Hemost.* 2022;48(2):174-187. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1732467>
37. D'Amico R, Malucelli C, Uccelli A, Grosso A, Di Maggio N, Briquez PS, et al. Therapeutic arteriogenesis by factor-decorated fibrin matrices promotes wound healing in diabetic mice. *J Tissue Eng.* 2022;13:20417314221119615. <https://doi.org/10.1177/20417314221119615>
38. Lohvynenko MV, Ponomarenko OV. Prohnozuvannia rehenratsii pokryvnykh tkanyn pislia khirurhichnykh vtruchan: ohliad literatury [Prediction of regeneration of integumentary tissues after surgical interventions: literature review]. *Klinichna ta profilaktychna medytsyna.* 2024;(7):149-156. <https://doi.org/10.31612/2616-4868.7.2024.18>
39. Saleh K, Strömdahl AC, Riesbeck K, Schmidtchen A. Inflammation biomarkers and correlation to wound status after full-thickness skin grafting. *Front Med (Lausanne).* 2019;6:159. <https://doi.org/10.3389/fmed.2019.00159>
40. Goto T, Saligan LN. Wound pain and wound healing biomarkers from wound exudate: a scoping review. *J Wound Ostomy Continence Nurs.* 2020;47(6):559-568. <https://doi.org/10.1097/WON.0000000000000703>
41. Burian EA, Sabah L, Karlsmark T, Kirketerp-Møller K, Moffatt CJ, Thyssen JP, et al. Cytokines and venous leg ulcer healing: a systematic review. *Int J Mol Sci.* 2022;23(12):6526. <https://doi.org/10.3390/ijms23126526>
42. Hong YK, Chang YH, Lin YC, Chen B, Guevara BEK, Hsu CK. Inflammation in wound healing and pathological scarring. *Adv Wound Care (New Rochelle).* 2023;12(5):288-300. <https://doi.org/10.1089/wound.2021.0161>
43. Short WD, Steen E, Kaul A, Wang X, Olutoye OO 2nd, Vangapandu HV, et al. IL-10 promotes endothelial progenitor cell infiltration and wound healing via STAT3. *FASEB J.* 2022;36(7):e22298. <https://doi.org/10.1096/fj.201901024RR>

44. He J, Lu Y, Lu Z, Jiang P, Huang D, Luo Y, et al. Mechanisms and therapeutic potential of hydrogen sulfide in traumatic central nervous system injuries. *Med Gas Res.* 2026;16(2):148-155. <https://doi.org/10.4103/mgr.MEDGASRES-D-25-00034>
45. Weppner J, Linsenmeyer M, Ide W. Military blast-related traumatic brain injury. *Curr Phys Med Rehabil Rep.* 2019;7(4):323-332. <https://doi.org/10.1007/s40141-019-00241-8>
46. Wong RSY, Tan T, Pang ASR, Srinivasan DK. The role of cytokines in wound healing: from mechanistic insights to therapeutic applications. *Explor Immunol.* 2025;5:1003183. <https://doi.org/10.37349/ei.2025.1003183>
47. Wilgus TA. Vascular endothelial growth factor and cutaneous scarring. *Adv Wound Care (New Rochelle).* 2019;8(12):671-678. <https://doi.org/10.1089/wound.2018.0796>
48. Brunner LM, He Y, Cousin N, Scholl J, Albin LK, Schmucki B, et al. Promotion of lymphangiogenesis by targeted delivery of VEGF-C improves diabetic wound healing. *Cells.* 2023;12(3):472. <https://doi.org/10.3390/cells12030472>
49. Wang X, Que H. Diagnostic significance of serum VEGF, bFGF, and wound tissue EGFR in diabetic chronic refractory wounds. *Int J Low Extrem Wounds.* 2025;15347346241313010. <https://doi.org/10.1177/15347346241313010>
50. Gazzabin L, Serantoni S, Palumbo FP, Giordan N. Hyaluronic acid and metallic silver treatment of chronic wounds: healing rate and bacterial load control. *J Wound Care.* 2019;28(7):482-490. <https://doi.org/10.12968/jowc.2019.28.7.482>

Біохімічні чинники загоєння ран: перспективи та обмеження застосування в клінічній практиці

Наталія Явна, Віра Туркіна

Кафедра біологічної хімії, Державне некомерційне підприємство «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького», Львів, Україна

Анотація. *Вступ.* Повномасштабна війна в Україні призвела до значної кількості поранених як серед військовослужбовців, так і серед цивільного населення. Бойові поранення часто переходять у хронічну форму через обмежений доступ до медичної допомоги та високий ризик інфікування ран. Крім того, хронічні рани, зокрема діабетичні виразки стопи та венозні виразки, залишаються серйозною проблемою для системи охорони здоров'я через високу поширеність. Дисбаланс біохімічних факторів, що регулюють процес загоєння ран на стадіях запалення, ангіогенезу, проліферації тканин та ремоделювання, може спровокувати хронізацію уражень.

Мета. У цьому огляді ми проаналізували роль біохімічних регуляторів на різних стадіях відновлення тканин та розглянули можливості впровадження цих даних у клінічну практику.

Матеріали та методи. Було проаналізовано близько 50 літературних джерел. Використовувалися статті з баз даних PubMed, Mendeley та Europe PMC, а також спеціалізованих українських журналів. Ми відібрали найбільш характерні біохімічні фактори для кожного етапу відновлення тканин, а також ті, що мають найбільший терапевтичний потенціал.

Результати. Були досліджені такі біохімічні фактори: гемостатичні компоненти (тромбін та фібрин), медіатори запалення (IL-10, MMPs/TIMPs), регулятори ангіогенезу та проліферації (VEGF, PDGF), газотрансмітери (H₂S) та компоненти позаклітинного матриксу (гіалуронова кислота). Кожна група продемонструвала терапевтичний потенціал в експериментальних умовах та значно менший — у клінічних.

Висновки. Однак клінічне застосування цих біомолекул обмежується нестабільністю молекул, дозозалежними ризиками, високою вартістю та відсутністю стандартизації. Тому необхідна оптимізація систем доставки та проведення високоякісних клінічних досліджень.

Ключові слова: ангіогенез, біомаркери, запалення, інтерлейкіни, міжклітинні сигнальні пептиди та білки, позаклітинний матрикс, поранення і травми, регенерація.

Received: February 14, 2026

Accepted: April 09, 2026

Published online: June 30, 2026

UDC: 616.62-002-036.12:579.61:579.26DOI: [https://doi.org/10.32345/USMYJ.2\(163\).2026.36-47](https://doi.org/10.32345/USMYJ.2(163).2026.36-47)

From sterile urine to dysbiotic ecosystem: The role of urobiome disruption in recurrent urinary tract infection

Antony Hamlin Joseph, Sunil Manjima, Franklin Frieno Frank

Tbilisi State Medical University, Tbilisi, Georgia

Abstract. *Introduction.* Recurrent urinary tract infections are best conceptualized as a disorder of microbial disequilibrium in which disruption of the normally protective urogenital ecosystem permits repeated pathogen establishment and persistence. Rather than representing isolated infectious episodes, recurrence reflects a failure of microbial homeostasis across interconnected niches, including the urinary tract, vagina, and gastrointestinal system. A defining feature of this condition is the decline of protective commensal organisms, particularly *Lactobacillus* species, accompanied by increased dominance of opportunistic uropathogens such as *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, and *Proteus mirabilis*, which collectively undermine colonization resistance and promote infection susceptibility.

Aim. The aim of this review is to characterize recurrent urinary tract infections as a manifestation of persistent microbial imbalance and adaptive pathogen survival, with particular attention to the role of the urogenital and gastrointestinal microbiome, biofilm formation, intracellular bacterial reservoirs, and microbiome-oriented therapeutic approaches.

Materials and Methods. This review summarizes current concepts regarding microbial disequilibrium, pathogen persistence mechanisms, antimicrobial-associated microbiome disruption, the gut–bladder axis, vaginal microbiota alterations, and emerging strategies aimed at restoring microbial equilibrium in recurrent urinary tract infections.

Results. This imbalance is often reinforced by repeated courses of antimicrobial therapy, which, while targeting acute infection, inadvertently deplete beneficial microbial populations, reduce ecological diversity, and select for resistant strains with enhanced survival capacity. Central to recurrence is the ability of pathogens to evade eradication through specialized persistence strategies. These include the development of biofilms that function as structured, matrix-enclosed communities with reduced metabolic activity and limited antibiotic accessibility, as well as intracellular bacterial reservoirs that enable pathogens to remain concealed within urothelial cells in a dormant state. Persister cells further contribute by adopting transiently inactive phenotypes that tolerate antimicrobial exposure and later repopulate once treatment pressure is removed. In parallel, the gastrointestinal tract acts as a continual source of uropathogens, facilitating reinfection through repeated transfer along the gut–bladder axis, while alterations in vaginal microbial composition—particularly those associated with hormonal changes—further compromise local defense mechanisms. Collectively, these processes create a self-sustaining cycle of microbial instability and infection recurrence.

Conclusions. Consequently, effective management requires a shift away from pathogen elimination alone toward strategies that restore and maintain microbial equilibrium. Interventions such as targeted probiotics, hormonal therapies, dietary modulation, and emerging microbiome-based approaches aim to reinforce beneficial microbial communities and enhance host resistance. Nonetheless, variability in clinical response highlights the need for improved mechanistic understanding and standardized therapeutic frameworks. In this context, recurrent urinary tract infection should be regarded as a manifestation of persistent ecological disruption and adaptive microbial survival, necessitating comprehensive approaches that address both microbial composition and functional resilience.

Keywords: Recurrent urinary tract infections, gastrointestinal microbiome, biofilms, bacterial adhesion.

Introduction

Urinary tract infections (UTIs) are among the most prevalent bacterial infections globally, affecting an estimated 150–250 million individuals annually and contributing significantly to antibiotic consumption and healthcare expenditure [1, 2]. Uropathogenic *Escherichia coli* (UPEC) accounts for approximately 80% of uncomplicated infections, with *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Enterococcus faecalis*, and *Staphylococcus saprophyticus* collectively responsible for the majority of remaining cases [1, 2, 3]. Women bear a disproportionate burden of disease owing to anatomical proximity of the urethra to the perianal region, the shorter urethral length, and hormonal factors that influence periurethral and vaginal microbial composition [2].

Recurrent urinary tract infection (rUTI), conventionally defined as two or more episodes within six months or three or more within twelve months [4], represents a clinically distinct and particularly challenging syndrome. Approximately 20–30% of women who experience a primary UTI will develop recurrent infection [5], a trajectory associated with declining quality of life, increasing antibiotic exposure, and a growing risk of antimicrobial resistance. Despite decades of research, effective and durable prevention of rUTI remains elusive, in part because conventional antimicrobial management does not address the host and microbial conditions that predispose to recurrence.

For much of the twentieth century, the prevailing paradigm held that the healthy urinary tract was microbiologically sterile, a view sustained by the limitations of conventional urine culture and the diagnostic threshold of 10^5 colony-forming units per milliliter [1, 6]. This framework systematically excluded organisms present in low abundance or requiring specialized growth conditions. The subsequent application of EQUUC and molecular methods—including 16S ribosomal RNA gene sequencing and metagenomic analysis—revealed that the healthy urinary tract harbors a resident microbial community, the urobiome, whose composition may influence host susceptibility to infection [1, 6, 7]. These discoveries challenged the sterile-bladder paradigm and stimulated growing interest in the potential role of microbial imbalance, or dysbiosis, in the pathogenesis of rUTI.

However, several important methodological caveats must be borne in mind when interpreting this literature. Urine is a low-biomass sample, making it susceptible to contamination artefacts during collection and sequencing. The choice of collection method—midstream voided urine, catheterized

specimen, suprapubic aspirate, or EQUUC—substantially affects the microbial profile obtained, and findings are not readily comparable across studies that use different approaches [6, 7]. Furthermore, most studies in this field are cross-sectional and associative; they document correlations between microbial profiles and infection history but do not establish causality. These limitations are addressed in detail in the Methodological Considerations section.

This narrative review synthesizes the available evidence on the urobiome in relation to rUTI, with particular attention to: (1) the compositional characteristics of the healthy versus rUTI-associated urobiome; (2) critical methodological considerations in urobiome research; (3) pathogen persistence mechanisms operating within the urinary environment; (4) the role of the gut–bladder axis and hormonal factors; and (5) the current evidence base for microbiome-targeted therapeutic strategies. Where the evidence permits, mechanistic hypotheses are discussed; where it does not, uncertainty is explicitly acknowledged.

Aim

Recurrent urinary tract infections remain difficult to manage despite antimicrobial therapy, largely due to incomplete understanding of the urinary microbiome and its role in disease pathogenesis.

Materials and Methods

Literature Search Strategy

A systematic literature search was conducted in June 2025 across three electronic databases: PubMed, Scopus, and Web of Science. The search was restricted to articles published between January 2015 and May 2025, in English, to prioritize literature informed by contemporary microbiome technologies (Table 1). The following MeSH terms and free-text keywords were combined using Boolean operators:

- "recurrent urinary tract infection" OR "rUTI"
- "urinary microbiome" OR "urobiome" OR "bladder microbiome"
- "gut–bladder axis" OR "intestinal microbiome" AND "urinary tract"
- "biofilm" AND "uropathogen"
- "intracellular bacterial communities"
- "EQUUC" OR "expanded quantitative urine culture"
- "probiotic" AND "urinary tract infection"

Older foundational studies (pre-2015) were included where they were methodologically landmark (e.g., original descriptions of EQUUC, seminal epidemiological studies) or specifically cited in recent systematic reviews. Reference lists of included articles were manually screened for additional relevant sources.

Inclusion and Exclusion Criteria

Studies were eligible for inclusion if they reported on urinary, vaginal, or gastrointestinal microbiome composition in relation to UTI or rUTI, described pathogen persistence mechanisms in the urinary tract, or evaluated therapeutic interventions targeting the urinary or intestinal microbiome. Both observational studies (cross-sectional, cohort, case-control) and interventional studies (randomized and non-randomized trials) were considered. Editorials, conference abstracts, and studies published solely in non-English languages were excluded.

Selection Process and Data Extraction

Titles and abstracts were independently screened by two authors for relevance. Full-text review was performed for all potentially eligible studies. Disagreements were resolved by consensus with the third author. Data were extracted on study design, population, urine collection method, microbiome analysis technique, key findings, and reported limitations. No formal quality scoring was applied, consistent with narrative review methodology; instead, the level and consistency of evidence supporting each claim is described within the text.

The search yielded 578 records prior to deduplication. Following removal of 157 duplicates, 421 unique records were screened by title and abstract. After exclusion of 296 irrelevant records, 125 full texts were assessed for eligibility. Of these, 37 were excluded (14 conference abstracts, 12 non-English language, 7 animal-only studies with no translational relevance, 4 editorials). A total of 88 articles were included in the review. The database-level breakdown is summarized in Table 1.

Review findings

Recent literature shows that the urinary tract is not sterile; healthy individuals harbor a resident microbiome, with *Lactobacillus* dominating in women and *Corynebacterium* and *Streptococcus* in men. In recurrent urinary tract infections (rUTIs), protective commensals like *Lactobacillus* are reduced,

while uropathogens such as *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Enterococcus*, and *Proteus* increase, leading to dysbiosis and reduced colonization resistance. The gut–bladder axis contributes to recurrence, as intestinal reservoirs of uropathogens reseed the urinary tract, while vaginal microbiome alterations, especially after menopause, further increase susceptibility. Persistence mechanisms—including biofilms, intracellular bacterial communities, and persister cells—allow pathogens to survive antibiotics, and repeated antimicrobial exposure worsens microbial imbalance and promotes resistance. Emerging evidence suggests that microbiome-targeted strategies, such as probiotics, vaginal estrogen, and anti-adhesion therapies, may help restore microbial balance and reduce recurrence.

Discussion

Before reviewing substantive findings, it is essential to address the methodological limitations inherent to urobiome research. Failure to appreciate these constraints is a major source of over-interpretation in this field.

The Low-Biomass Problem and Contamination Risk

Urine is a low-biomass biological sample, typically containing one to three orders of magnitude fewer microbial cells per milliliter than, for example, vaginal or fecal specimens [6, 7]. This has two important consequences. First, contamination from the periurethral environment, skin, collection vessel, or laboratory reagents can constitute a substantial proportion of the final sequence library, potentially producing artefactual microbiome signals. Second, standard sequencing protocols designed for high-biomass samples may amplify contaminant sequences disproportionately, generating spurious taxa [6]. These issues are well recognized but inconsistently controlled for across the published literature.

Comparison of Urine Collection Methods

The choice of urine collection method profoundly influences the microbial profile obtained and

Table 1. Literature Search Summary (PRISMA-Aligned)

Database	Search Terms	Records Retrieved	Records Included
PubMed	recurrent UTI; urinary microbiome; urobiome; gut–bladder axis; biofilm; IBC; EQUIC	248	41
Scopus	urinary dysbiosis; <i>Lactobacillus</i> UTI; uropathogen persistence; microbiome rUTI	193	28
Web of Science	urobiome sequencing; vaginal microbiome UTI; probiotic UTI; hormonal therapy urobiome	137	19
Total (deduplicated)		578 → 421 after deduplication	88 final

represents a critical source of between-study heterogeneity. Table 2 compares the principal methods used in urobiome research with respect to their diagnostic characteristics, advantages, and contamination risk.

Midstream urine (MSU) is the most commonly used collection method in clinical and research settings due to its non-invasive nature, but it carries the greatest risk of periurethral contamination. Studies relying on MSU should therefore be interpreted with an awareness that organisms attributed to the bladder microbiome may, in some cases, reflect periurethral colonization [6, 7]. Catheterized specimens reduce periurethral contamination but introduce a different bias: catheterization itself can displace organisms into the bladder and cause micro-trauma that may alter local microbial composition. Suprapubic aspiration is considered the closest approximation to a true bladder sample but is rarely employed in routine research due to its invasiveness [6].

EQUC, developed by Hilt et al. and subsequently refined by Wolfe and colleagues, improves on standard culture by using multiple culture media, atmospheric conditions (aerobic, anaerobic, 5% CO₂), and extended incubation periods [6, 8]. EQUC has consistently detected organisms at concentrations below the conventional 10⁵ CFU/mL threshold and recovers fastidious organisms that standard culture misses; however, it is labor-intensive and has not been standardized across laboratories, limiting direct comparability of EQUC-based studies.

Sequencing-based methods (16S rRNA amplicon sequencing and whole-genome shotgun metagenomic

sequencing) offer unparalleled taxonomic and functional resolution, but are subject to distinct sources of bias, including PCR amplification bias related to primer choice for variable region (V1V3 versus V4V5), reagent kit contamination, chimeric sequence formation, and reference database limitations [6, 7]. Crucially, sequencing cannot distinguish viable from non-viable organisms, and the presence of microbial DNA does not confirm active colonization.

Associative Versus Causal Evidence

The majority of studies characterizing urobiome composition in relation to rUTI are cross-sectional or case-control in design. They document associations between particular microbial profiles and infection history but cannot establish whether altered microbiome composition precedes and contributes to recurrence, is a consequence of repeated infection and antibiotic exposure, or is an epiphenomenon of shared underlying risk factors [1, 6]. Longitudinal studies are necessary to disentangle these relationships, and only a small number of such studies currently exist [9, 10]. This distinction between association and causation is observed throughout the review where relevant.

THE URINARY MICROBIOME: COMPOSITION IN HEALTH AND IN rUTI

The Healthy Urobiome

Studies using EQUC and molecular techniques have consistently identified a resident microbial community in urine from healthy, asymptomatic individuals, challenging the long-standing sterile-bladder paradigm [6, 7, 8]. In healthy women, the urobiome is characterized by relatively low diversity

Table 2. Comparison of Urine Collection and Analysis Methods in Urobiome Research

Method	Description	Advantages	Limitations	Contamination Risk
Midstream urine (MSU)	Voided clean-catch specimen	Non-invasive; widely used	Periurethral contamination; misses low-abundance taxa	Moderate
Catheterized urine	Transurethral catheter sample	Bypasses periurethral flora	Invasive; potential trauma; introduces external organisms	Low-Moderate
Suprapubic aspirate (SPA)	Percutaneous bladder puncture	Gold standard for true bladder flora	Invasive; rarely used in routine practice	Very Low
EQUC	Culture at non-standard conditions (anaerobic, extended incubation)	Recovers fastidious organisms missed by standard culture	Labour-intensive; not standardized across labs	Low (technique-dependent)
16S rRNA sequencing	Molecular amplification of variable regions	High sensitivity; detects non-culturable organisms	Amplification bias; reagent contamination; cannot distinguish viability	Variable (kit/reagent contamination)
Metagenomic sequencing (WGS)	Whole-genome shotgun sequencing	Functional and taxonomic resolution	Cost; complex bioinformatics; contamination at low biomass	Variable

with consistent dominance of *Lactobacillus* species, particularly *Lactobacillus crispatus* and *Lactobacillus jensenii*, mirroring the composition of the healthy vaginal microbiome [6, 11, 12]. Genera including *Corynebacterium*, *Streptococcus*, *Staphylococcus*, and *Prevotella* have also been identified across multiple studies, while Firmicutes, Actinobacteria, Proteobacteria, and Bacteroidetes constitute the predominant phyla [9, 11, 12]. In healthy men, the urobiome is more diverse and lacks the *Lactobacillus* dominance characteristic of female urinary flora, with *Corynebacterium*, *Streptococcus*, and *Staphylococcus* more consistently identified [1].

Lactobacillus species are believed to contribute to urinary homeostasis through several mechanisms: production of lactic acid and hydrogen peroxide maintaining an acidic periurethral environment that is inhibitory to Gram-negative Enterobacteriaceae; production of bacteriocins with direct antimicrobial activity; competitive occupancy of urothelial adhesion sites limiting pathogen attachment; and modulation of local immune responses [1, 6, 13]. It should be noted, however, that while these mechanisms are well characterized in the vaginal context, direct evidence for their operation in the urinary compartment is more limited, and extrapolation from vaginal biology should be made cautiously.

An important caveat is that the urobiome varies substantially between individuals and is influenced by age, menopausal status, sexual activity, body mass index, antibiotic exposure history, and underlying medical conditions [7, 11, 14]. A single universal 'healthy' urobiome profile likely does not exist; rather, multiple compositional states may be compatible with health, and the clinical significance of specific taxa in specific individuals may vary.

Urobiome Alterations Associated with rUTI

Comparative studies have documented consistent differences between the urinary microbiome of women with rUTI and those without recurrent infection. The most reproducible finding is a reduction in *Lactobacillus*-dominant states and a relative increase in the abundance of uropathogens including UPEC, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, and *Proteus mirabilis* [1, 7, 9, 14]. These changes have been observed across studies using both EQUC and sequencing methodologies, lending some confidence to their biological plausibility.

Worby et al. (2022) reported that gut microbiome dysbiosis—characterized by reduced diversity and depletion of *Lactobacillus* and *Bifidobacterium*—preceded recurrent episodes in a longitudinal cohort of women with documented rUTI, suggesting that intestinal microbial changes may antecede rather than simply accompany urinary recurrence [9]. Similarly, Vaughan et al. (2021) documented that postmenopausal women with rUTI had significantly lower urinary *Lactobacillus* abundance compared with continent control subjects, and that this depletion was associated with elevated urinary pH and greater prevalence of UPEC detection [14].

However, several important limitations qualify these findings. Most studies are cross-sectional, precluding determination of temporal sequence. The observed microbiome differences could reflect the cumulative effects of repeated antibiotic courses rather than a primary susceptibility factor. Sample sizes in many urobiome studies are small (often fewer than 50 participants per group), and matching for antibiotic exposure history—a critical confound—is inconsistently performed. Table 3 summarizes the principal microbiome features reported across studies.

Table 3. Urobiome Compositional Features in Healthy Women Versus Women with rUTI

Feature	Healthy Women	Women with rUTI	Key References
Dominant taxa	<i>Lactobacillus crispatus</i> , <i>L. jensenii</i>	<i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Enterococcus</i> spp.	Kim & Lee, 2023 [1]; Vaughan et al., 2021 [14]
Microbial diversity	Low (<i>Lactobacillus</i> dominant)	High (loss of dominance structure)	Neugent et al., 2020 [7]; Thomas-White et al., 2024 [11]
Vaginal pH	≤4.5	Often >4.5	Stapleton, 2016 [13]; Dalby et al., 2025 [15]
Colonization resistance	Intact	Reduced	Flores-Mireles et al., 2015 [3]
Antibiotic exposure	Lower cumulative	Higher cumulative	Worby et al., 2022 [9]; Saenz et al., 2024 [16]
Detection method	EQUC + 16S rRNA	EQUC + 16S rRNA / metagenomics	Lewis et al., 2024 [6]

THE GUT-BLADDER AXIS

The gastrointestinal tract constitutes the principal reservoir from which uropathogens are believed to seed the bladder via periurethral colonization and subsequent ascent [9, 17, 18]. Molecular epidemiological studies have demonstrated that recurrent UPEC episodes are frequently caused by strains that are genetically indistinguishable from isolates recovered from rectal swabs of the same patient, consistent with an intestinal origin [9, 17].

Worby et al. (2022, 2024) conducted two of the most methodologically rigorous longitudinal analyses of this relationship, demonstrating that gut microbiome composition—specifically, diversity and the abundance of UPEC and related Enterobacteriaceae within the intestinal reservoir—predicted subsequent recurrent UTI episodes in prospectively followed cohorts [9, 10]. These findings are biologically coherent with the concept that a depleted, low-diversity gut microbiome fails to suppress uropathogen overgrowth within the intestinal lumen, thereby sustaining the inoculum available for periurethral and urinary colonization.

Nevertheless, several caveats are warranted. The gut-bladder axis hypothesis rests substantially on the co-occurrence of genetically similar strains in rectal and urinary cultures; however, such concordance does not exclude the possibility of convergent acquisition from a common environmental source, and formal phylogenetic analyses confirming clonal identity are not available in all studies. Furthermore, the intestinal contribution to rUTI must be contextualized alongside the contribution of periurethral colonization from non-intestinal sources, sexual activity, instrumentation, and other recognized risk factors [2, 5]. The gut-bladder axis is likely one among multiple pathways contributing to recurrence rather than the sole determinant.

Antibiotic therapy directed at urinary infection simultaneously disrupts the gut microbiome, reducing its diversity and depleting organisms that suppress uropathogen overgrowth within the intestinal reservoir [7, 9]. This bidirectional relationship means that therapeutic strategies addressing the gut reservoir may have value as adjuncts to conventional management, though clinical trial evidence for this hypothesis remains limited.

PATHOGEN PERSISTENCE MECHANISMS

Even when the urinary microbiome is amenable to restoration, effective management of rUTI must contend with the specialized mechanisms by which uropathogens persist despite antibiotic therapy. Three principal mechanisms have been described: biofilm formation, intracellular bacterial community (IBC) formation, and the emergence of persister cells.

Biofilm Formation

Biofilms are structured microbial aggregates enclosed within a self-produced extracellular polymeric matrix of polysaccharides, proteins, and extracellular DNA. Within biofilm structures, organisms exhibit substantially reduced metabolic activity, altered gene expression, and antimicrobial tolerance levels reported to be several hundred-fold greater than planktonic counterparts *in vitro* [3, 19]. Biofilm formation has been documented on urinary catheters and urothelial surfaces, and is considered a major mechanism of antibiotic treatment failure in catheter-associated and recurrent uncomplicated UTI [3, 19].

However, the clinical significance of urothelial biofilms in non-catheterized patients remains a matter of active investigation. Most *in vitro* and *in vivo* evidence derives from catheter-associated infection or animal models; direct demonstration of clinically relevant intraluminal urothelial biofilm in non-instrumented human bladders is more limited. The contribution of biofilms to rUTI in the absence of catheters should therefore be regarded as plausible but not definitively established in humans.

Intracellular Bacterial Communities (IBCs)

UPEC possesses the capacity to invade bladder epithelial cells via type 1 fimbria-mediated interactions with uroplakin receptors, subsequently replicating intracellularly to form dense, biofilm-like aggregates termed intracellular bacterial communities [19, 20]. IBCs have been observed in exfoliated urothelial cells in murine models and in human urine specimens from patients with recurrent UTI [20], and have been associated with UPEC strains bearing specific virulence factor profiles. Bacteria within IBCs are largely inaccessible to antibiotics and host immune effectors, potentially explaining why some patients experience relapse with genetically identical organisms despite apparent microbiological clearance [19, 20].

The clinical relevance of IBCs in humans requires further investigation. Robino et al. (2024) detected IBC-like structures in exfoliated urothelial cells from patients with rUTI, providing human correlative evidence, but histological confirmation of intracellular reservoirs in bladder biopsy tissue in non-catheterized patients remains limited [20]. The frequency with which IBC formation underlies rUTI in unselected clinical populations is not established.

Persister Cells

Persister cells are a subpopulation of bacteria that adopt a reversible, phenotypically dormant state characterized by markedly reduced metabolic activity,

rendering them tolerant—though not resistant—to bactericidal antibiotic concentrations [3]. Unlike antibiotic-resistant mutants, persisters are genetically identical to susceptible organisms within the same population and revert to normal growth upon removal of antibiotic pressure, at which point they may repopulate the urinary tract and produce clinical recurrence. Persister formation has been documented for multiple uropathogens including UPEC, *Klebsiella*, and *Enterococcus faecalis* in vitro and in animal models, but direct clinical quantification of persister-mediated relapse in human rUTI remains methodologically challenging.

HORMONAL INFLUENCES ON UROBIOME COMPOSITION

Estrogen plays a central role in maintaining vaginal and periurethral microbial homeostasis, principally by promoting glycogen deposition within vaginal epithelial cells. *Lactobacillus* species metabolize glycogen as a carbon source, producing lactic acid and thereby maintaining the low vaginal pH that is inhibitory to *Enterobacteriaceae* [11, 13]. Estrogen deficiency following natural or surgical menopause reduces glycogen availability, leading to loss of *Lactobacillus* dominance, an elevated vaginal pH, and increased susceptibility to colonization by uropathogens [11, 12, 14].

This hormonal pathway to urobiome dysbiosis has direct clinical implications. Topical vaginal estrogen has been shown to restore *Lactobacillus*-dominant vaginal flora, reduce vaginal pH, and, in randomized controlled trials of postmenopausal women with rUTI, reduce recurrence rates compared with placebo [13, 14]. The Infectious Diseases Society of America and the American Urological Association both include topical estrogen as an evidence-supported option for rUTI prevention in postmenopausal women [4].

Several limitations should be acknowledged. Most clinical trials of vaginal estrogen for rUTI prevention have been conducted in postmenopausal women, and the mechanism of benefit in premenopausal women—in whom estrogen levels are physiologically normal—is less clear. Additionally, concerns regarding systemic estrogen absorption from topical preparations, particularly in women with a history of hormone-sensitive malignancies, must be weighed in individual patients and discussed explicitly in clinical decision-making.

ANTIBIOTIC EXPOSURE AND UROBIOME DISRUPTION

Antimicrobial therapy is the cornerstone of acute UTI management, yet its collateral ecological effects represent a clinically significant and underappreciated

contributor to rUTI. Antibiotics exert broad-spectrum effects that deplete protective commensal populations across the urinary, vaginal, and gastrointestinal ecosystems, not merely the target pathogen [2, 7, 9]. The resulting reduction in *Lactobacillus* dominance removes the biological barrier against uropathogen recolonization, potentially creating conditions that facilitate recurrence—the very outcome treatment was intended to prevent.

Worby et al. (2022) demonstrated in a longitudinal multi-omics analysis that antibiotic courses were associated with measurable depletion of gut microbial diversity, with recovery lagging well behind clinical resolution of infection, and that the degree of gut dysbiosis predicted subsequent recurrence risk [9]. These observations are consistent with experimental data showing that commensal *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* species within the intestinal microbiome suppress uropathogen overgrowth through competitive mechanisms, and that their depletion by antibiotics expands the intestinal uropathogen pool [7, 9].

Critically, the evidence that repeated antibiotic exposure progressively erodes microbial resilience—such that each treatment course leaves the microbiome in a more fragile state—is largely inferential and derived from cross-sectional comparisons of patients with differing antibiotic histories rather than from controlled longitudinal trials specifically designed to measure this effect. This distinction is important when counseling patients about antibiotic prophylaxis regimens, where the long-term microbiome consequences versus the short-term efficacy of infection prevention must be weighed.

Selection pressure for antimicrobial resistance is a further critical consequence of repeated antibiotic exposure in rUTI. Extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing *Enterobacteriaceae*, fluoroquinolone-resistant UPEC, and trimethoprim-resistant strains are increasingly prevalent among rUTI isolates, particularly in patients with extensive prior antibiotic exposure [2, 3]. This evolving resistance landscape underscores the clinical urgency of developing non-antibiotic preventive strategies.

THERAPEUTIC STRATEGIES TARGETING THE MICROBIOME

The evidence reviewed above provides a biological rationale for therapeutic strategies aimed at restoring microbial equilibrium as an adjunct to, or eventual alternative for, conventional antimicrobial prophylaxis. Table 4 summarizes the current evidence base for principal microbiome-targeted interventions.

Table 4. Microbiome-Targeted Therapeutic Strategies for rUTI Prevention: Evidence Summary

Intervention	Proposed Mechanism	Level of Evidence	Key Limitations	Selected References
Lactobacillus probiotics (oral/vaginal)	Restoration of Lactobacillus dominance; competitive exclusion; acidification	Moderate (heterogeneous RCTs)	Strain variability; no standardized dosing; inconsistent microbiome endpoints	Grin et al., 2013 [21]; Anger et al., 2019 [4]
Topical vaginal estrogen	Restores glycogen availability; supports Lactobacillus recovery; reduces vaginal pH	Moderate-Strong (postmenopausal RCTs)	Limited to postmenopausal women; systemic concerns with long-term use	Vaughan et al., 2021 [14]; Stapleton, 2016 [13]
D-mannose	Competitive inhibition of type 1 fimbria-uroplakin binding	Low-Moderate (small RCTs)	Effective mainly for UPEC; limited evidence for other pathogens	Flores-Mireles et al., 2015 [3]
Dietary modulation	Promotes gut microbial diversity; reduces intestinal uropathogen reservoir	Low (observational studies only)	No standardized dietary protocols; mechanistic data largely preclinical	Brigida et al., 2024 [22]
Fecal microbiota transplantation (FMT)	Restoration of gut microbial diversity; suppression of intestinal uropathogen colonization	Very Low (case series only)	No controlled trials in rUTI; safety concerns; donor selection criteria unknown	Salazar et al., 2022 [17]
Anti-biofilm therapies	Disruption of extracellular polymeric matrix; enhanced antibiotic penetration	Preclinical / early clinical	No approved agents; most data from in vitro / animal models	Kwak et al., 2024 [19]

Lactobacillus-Based Probiotics

Lactobacillus probiotics constitute the most extensively studied microbiome-restorative intervention in rUTI prevention. Their mechanistic rationale rests on the reconstitution of Lactobacillus-dominant colonization resistance in the vaginal and periurethral microbiota. Vaginal and oral formulations of *L. crispatus*, *L. rhamnosus* GR-1, and *L. reuteri* RC-14 have been most frequently evaluated in clinical trials [13, 21, 23].

A meta-analysis by Grin et al. (2013) reported that Lactobacillus vaginal suppositories were associated with a statistically significant reduction in rUTI episodes compared with placebo, though with substantial heterogeneity across trials [21]. Subsequent trials, reviewed in the AUA/CUA/SUFU guideline (2019), yielded inconsistent results, with several well-designed trials failing to demonstrate significant benefit [4]. This inconsistency likely reflects genuine heterogeneity in probiotic efficacy related to strain selection, dose, route of administration, vaginal microbiome composition at baseline, and patient selection (premenopausal versus postmenopausal) [13].

The field currently lacks adequately powered, strain-specific trials with predefined microbiome endpoints alongside clinical outcomes. Until such trials are available, the evidence for probiotics in rUTI prevention must be characterized as promising but insufficiently robust to support a strong clinical

recommendation. The AUA guideline categorizes this as a 'Conditional' recommendation [4].

Gut Microbiome-Targeted Strategies

Dietary interventions promoting gut microbial diversity, targeted probiotic regimens with demonstrated intestinal colonization capacity, and—more speculatively—fecal microbiota transplantation (FMT) have been proposed as strategies to reduce uropathogen burden at its intestinal source [7, 17, 22]. Brigida et al. (2024) reviewed the broader evidence for gut microbiome modulation in rUTI, concluding that while the biological rationale is sound and preliminary data supportive, no adequately powered RCT has evaluated gut-directed microbiome interventions with rUTI recurrence as a primary endpoint [22]. FMT evidence in this indication remains anecdotal.

D-Mannose and Anti-Adhesion Approaches

D-mannose competitively inhibits the binding of UPEC type 1 fimbriae to uroplakin receptors on the urothelial surface, potentially preventing bacterial adhesion and invasion without antibiotic exposure [3]. Small RCTs have suggested a reduction in rUTI episodes with daily D-mannose supplementation compared with placebo, but these trials have methodological limitations including short follow-up periods and lack of confirmed microbiological outcomes [3]. Cranberry products, acting via a related anti-adhesion mechanism (A-type proanthocyanidins inhibiting P-fimbriae), have demonstrated modest preventive efficacy in meta-

analyses, though effect sizes are small and the optimal formulation and dose are not established [4].

Topical Estrogen (Postmenopausal Women)

Topical estrogen restores the hormonal substrate necessary for *Lactobacillus* dominance in postmenopausal women and has the strongest evidence base among non-antibiotic rUTI preventive strategies in this population. The most recent systematic reviews and guideline recommendations support its use as a first-line non-antibiotic preventive option in postmenopausal women without contraindications [4, 13, 14].

CONTRADICTORY DATA AND LIMITATIONS OF THE DYSBIOSIS MODEL

A balanced appraisal of the dysbiosis framework for rUTI requires explicit consideration of evidence that challenges or qualifies its central tenets.

First, the association between reduced *Lactobacillus* dominance and rUTI, while observed in multiple studies, is not universally replicated. Some studies have found no significant difference in urobiome composition between women with and without recurrent infection when controlling for antibiotic exposure, suggesting that the observed microbiome changes may be a consequence of antibiotic use rather than an independent susceptibility factor [7, 11]. Disentangling these effects requires prospective longitudinal studies with pre-infection microbiome sampling—a design that remains rare.

Second, not all women with a *Lactobacillus*-depleted urobiome develop rUTI. The positive predictive value of urobiome dysbiosis for recurrent infection is unknown and is likely modest in unselected populations. Multiple additional factors—host immune function, uropathogen virulence factor repertoire, voiding patterns, sexual activity, and anatomical factors—operate simultaneously to determine infection risk, and the urobiome is best understood as one component of a multifactorial susceptibility landscape rather than a deterministic primary driver.

Third, the concept of urobiome ‘dysbiosis’ implicitly assumes that a *Lactobacillus*-dominant state is universally desirable. However, the composition of a microbiome that is protective versus neutral versus harmful may differ by individual, menopausal status, ethnicity, and other host factors. Some healthy women—particularly those of certain African and Caribbean ancestry—have *Lactobacillus*-deplete vaginal microbiomes without elevated UTI rates, complicating a simple high-*Lactobacillus*-equals-protected narrative [11, 13].

Fourth, at the therapeutic level, the modest and inconsistent clinical trial evidence for probiotic-based

prevention calls for caution in translating the dysbiosis hypothesis directly into treatment recommendations. Mechanistically plausible interventions do not always translate into clinically meaningful benefits, and several well-designed trials of *Lactobacillus* probiotics have failed to demonstrate efficacy [4, 13].

Fifth, the methodological heterogeneity across urobiome studies—in terms of collection methods, sequencing protocols, bioinformatic pipelines, reference databases, and patient populations—makes it difficult to compare findings across studies or draw firm quantitative conclusions. Publication bias toward positive findings may further inflate the apparent strength of the association between dysbiosis and rUTI.

Conclusion

The available evidence supports a model in which urinary microbiome imbalance is associated with, and may be an important contributing factor to, the pathogenesis of recurrent urinary tract infection in women. Key features of the rUTI-associated urobiome—reduced *Lactobacillus* dominance, relative expansion of uropathogens, gut microbial dysbiosis, and hormonally mediated vaginal microbiome changes—have been documented across multiple studies using diverse methodologies, providing biological plausibility for the role of microbial ecology in recurrence. Pathogen persistence mechanisms including biofilm formation, intracellular bacterial communities, and persister cell generation operate within this environment and contribute to treatment failure and relapse.

However, several important qualifications are necessary. The majority of evidence is associative and cross-sectional; causal relationships between dysbiosis and recurrence remain to be established through longitudinal prospective study designs. The clinical significance of urobiome alterations in individual patients is likely modulated by multiple concurrent factors, and a *Lactobacillus*-depleted urobiome should be understood as a potential risk factor rather than a deterministic primary driver. Methodological heterogeneity across the field—particularly regarding urine collection, contamination controls, and sequencing protocols—currently limits the comparability and generalizability of findings.

Microbiome-targeted therapeutic strategies, including *Lactobacillus* probiotics and topical estrogen in postmenopausal women, show promise as adjuncts to conventional management, but the clinical evidence base remains heterogeneous and incompletely developed. The integration of these strategies into routine rUTI management requires rigorous clinical trials with standardized microbiome

endpoints. Reframing rUTI as a condition associated with ecological disruption—alongside the well-established concepts of uropathogen virulence and host susceptibility—offers a productive framework

for developing more durable and resistance-sparing preventive strategies, provided that the current mechanistic insights are validated in well-designed prospective studies.

Article Declarations

Raw Data and Materials. The raw data and materials supporting the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

Study Limitations. As a narrative review, this work is subject to the limitations inherent to its design. Narrative reviews are not systematic in their literature selection and are susceptible to selection bias toward studies that confirm a prevailing hypothesis. The search strategy described in Section 2 was designed to be systematic and reproducible, but formal assessment of study quality (e.g., GRADE) was not applied. Readers should interpret the conclusions as reflecting the balance of current evidence, acknowledging that this balance may shift as larger and more methodologically rigorous studies accumulate.

The restriction of the search to English-language publications may have excluded relevant research published in other languages. The field is developing rapidly, and some recently published studies may not be captured within the search dates.

Priority areas for future research include:

- Longitudinal prospective cohort studies with pre-infection microbiome sampling to determine whether urobiome dysbiosis precedes and predicts recurrence, or is primarily a consequence of antibiotic exposure.
- Standardization of urine collection and processing methods across studies, including agreed protocols for EQUC, 16S variable region selection, and contamination controls.
- Adequately powered, strain-specific probiotic RCTs with predefined urobiome endpoints alongside conventional clinical outcomes.
- Clinical trials of gut microbiome-targeted interventions (dietary, probiotic, or FMT-based) with rUTI recurrence as a primary endpoint.
- Studies characterizing the urobiome in understudied populations including men, children, and individuals with complicated urinary tract anatomy or underlying urological conditions.
- Development of clinically validated, affordable biomarker panels or microbiome diagnostic platforms to enable microbiome-informed patient stratification in routine urological practice.

Funding. None declared.

Ethics Approval Statement. This article is a narrative review based entirely on previously published literature. No original data were collected, and ethical approval was not required.

Conflict of Interest. The authors declare no conflict of interest. All authors have read and agreed to publish this manuscript.

AI Statement. The authors declare that artificial intelligence tools were used for vocabulary and manuscript identification process only. Claude was used for language, grammar and spelling purposes and Rayyan AI was used to do the inclusion and exclusion criteria.

Author Contributions (CRediT)

Antony Hamlin Joseph: A, B, C, E, F

ORCID: 0009-0004-0221-6443

Sunil Manjima: C, D, E, F

ORCID: 0009-0005-2560-7663

Franklin Frieno Frank: C, E, F

ORCID: 0009-0008-5989-3006

References

1. Kim DS, Lee JW. Urinary tract infection and microbiome. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(11):1921. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13111921>
2. Gupta K, Grigoryan L, Trautner B. Urinary tract infection. *Ann Intern Med*. 2017;167(7):ITC49-ITC64. <https://doi.org/10.7326/AITC201710030>
3. Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol*. 2015;13(5):269-284. <https://doi.org/10.1038/nrmicro3432>
4. Anger J, Lee U, Ackerman AL, Chou R, Chughtai B, Clemens JQ, et al. Recurrent uncomplicated urinary tract infections in women: AUA/CUA/SUFU guideline. *J Urol*. 2019;202(2):282-289. <https://doi.org/10.1097/JU.000000000000296>

5. Lazarus JE, Gupta K. Recurrent UTI in women: risk factors and management. *Infect Dis Clin North Am.* 2024;38(1):1-14. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2023.11.001>
6. Jiang L, Wang H, Luo L, Pang X, Liu T, Sun L, et al. Urogenital microbiota-driven virulence factor genes associated with recurrent urinary tract infection. *Front Microbiol.* 2024;15:1344716. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2024.1344716>
7. Neugent ML, Hulyalkar NV, Nguyen VH, Zimmern PE, De Nisco NJ. Advances in understanding the human urinary microbiome and its potential role in urinary tract infection. *mBio.* 2020;11(2):e00218-20. <https://doi.org/10.1128/mBio.00218-20>
8. Brubaker L, Wolfe AJ. The female urinary microbiota, urinary health and common urinary disorders. *Ann Transl Med.* 2017;5(2):34. <https://doi.org/10.21037/atm.2016.11.62>
9. Worby CJ, Schreiber HL 4th, Straub TJ, van Dijk LR, Bronson RA, Olson BS, et al. Longitudinal multi-omics analyses link gut microbiome dysbiosis with recurrent urinary tract infections in women. *Nat Microbiol.* 2022;7(5):630-639. <https://doi.org/10.1038/s41564-022-01107-x>
10. Worby CJ, Tang D, Hilt EE, Price TK, Kline KA, Wolfe AJ, et al. Gut microbiome correlates of recurrent urinary tract infection: a longitudinal, multi-center study. *Nat Commun.* 2024;15:3234. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-47702-2>
11. Du J, Khemmani M, Halverson T, Ene A, Luke N, Mathur M, et al. Cataloging the phylogenetic diversity of human bladder bacterial isolates. *Genome Biol.* 2024;25:75. <https://doi.org/10.1186/s13059-024-03216-8>
12. Zheng H, Sun H, Chen Z, Liu Y, Zhang R, Luo Y, et al. The role of metabolomics and microbiology in urinary tract infection. *Int J Mol Sci.* 2024;25(6):3134. <https://doi.org/10.3390/ijms25063134>
13. Stapleton AE. The vaginal microbiota and urinary tract infection. *Microbiol Spectr.* 2016;4(6). <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.UTI-0025-2016>
14. Vaughan MH, Mao J, Karstens LA, Ma L, Amundsen CL, Schmader KE, et al. The urinary microbiome in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. *J Urol.* 2021;206(5):1222-1231. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000001940>
15. Dalby KL, Horsley H, Spratt D, Khasriya R. The vaginal microbiome and recurrent and chronic urinary tract infection. *Int Urogynecol J.* 2025. <https://doi.org/10.1007/s00192-025-06434-1>
16. Saenz CN, Neugent ML, De Nisco NJ. The human urinary microbiome and its potential role in urinary tract infections. *Eur Urol Focus.* 2024;10(6):889-892. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2024.04.008>
17. Salazar AM, Neugent ML, De Nisco NJ, Mysorekar IU. Gut-bladder axis enters the stage: implication for recurrent urinary tract infections. *Cell Host Microbe.* 2022;30(8):1066-1069. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2022.07.012>
18. Некоректне джерело / дубль №1. DOI <https://doi.org/10.3390/diagnostics13111921> відповідає статті Kim DS, Lee JW. Urinary tract infection and microbiome. *Diagnostics (Basel).* 2023;13(11):1921, а не Amadi C, Nwosu C, et al.
19. Kwak Y, Kim HG, Seok J, Kim S, Kim EM, Kim A. The critical role of intracellular bacterial communities in uncomplicated recurrent urinary cystitis: a comprehensive review of detection methods and diagnostic potential. *Int Neurourol J.* 2024;28(1):4-10. <https://doi.org/10.5213/inj.2448066.033>
20. Robino L, Bannasar M, Sosa L, Algorta G, Schelotto F, Vignoli R, et al. Presence of intracellular bacterial communities in urothelial cells of patients with recurrent urinary tract infection. *BMC Infect Dis.* 2024;24:589. <https://doi.org/10.1186/s12879-024-09492-4>
21. Grin PM, Kowalewska PM, Alhazzan W, Fox-Robichaud AE. Lactobacillus for preventing recurrent urinary tract infections in women: meta-analysis. *Can J Urol.* 2013;20(1):6607-6614.
22. Brigida M, Saviano A, Petruzzello C, Manetti LL, Migneco A, Ojetti V. Gut microbiome implication and modulation in the management of recurrent urinary tract infection. *Pathogens.* 2024;13(12):1028. <https://doi.org/10.3390/pathogens13121028>
23. Borchert D, Sheridan L, Papatsoris A, Faruq Z, Barua JM, Junaid I, et al. Prevention and treatment of urinary tract infection with probiotics: review and research perspective. *Indian J Urol.* 2008;24(2):139-144. <https://doi.org/10.4103/0970-1591.40604>
24. Aragón IM, Herrera-Imbroda B, Queipo-Ortuño MI, Castillo E, Del Moral JS, Gómez-Millán J, et al. The urinary tract microbiome in health and disease. *Eur Urol Focus.* 2018;4(1):128-138. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2016.11.001>
25. Chai TC, Wolfe AJ, Brubaker L. The urinary microbiome: improving diagnostics and management of urinary tract infections in adult females. *Infect Dis Clin North Am.* 2024;38(2):241-253. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2024.03.003>
26. Weng X, Liu Y, Hu H, Wang M, Huang X. Changes of microbiota level in urinary tract infections: a meta-analysis. *Open Med (Wars).* 2023;18(1):20230702. <https://doi.org/10.1515/med-2023-0702>
27. Dalvi H, De Nisco NJ. The evolving world of the urinary microbiome. *Curr Opin Urol.* 2024;34(6):422-427. <https://doi.org/10.1097/MOU.0000000000001222>
28. Neugent ML, Hulyalkar NV, Ghosh D, et al. Urinary biochemical ecology reveals microbiome-metabolite interactions and metabolic markers of recurrent urinary tract infection. *NPJ Biofilms Microbiomes.* 2025;11(1):216. <https://doi.org/10.1038/s41522-025-00844-1>

Від стерильної сечі до дисбіотичної екосистеми: роль порушення уробіому в розвитку рецидивних інфекцій сечовивідних шляхів

Antony Hamlin Joseph, Sunil Manjima, Franklin Frieno Frank

Тбіліський державний медичний університет, Тбілісі, Грузія

Анотація. *Вступ.* Рецидивні інфекції сечовивідних шляхів доцільно розглядати як порушення мікробної рівноваги, за якого дестабілізація нормальної захисної урогенітальної екосистеми сприяє повторному закріпленню та персистенції патогенних мікроорганізмів. Рецидивування не є сукупністю ізольованих інфекційних епізодів, а відображає порушення мікробного гомеостазу у взаємопов'язаних нішах, зокрема сечовивідних шляхах, піхві та шлунково-кишковому тракті. Характерною ознакою цього стану є зменшення кількості захисних коменсальних мікроорганізмів, передусім представників роду *Lactobacillus*, що супроводжується зростанням домінування умовно-патогенних уропатогенів, таких як *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis* та *Proteus mirabilis*. Сукупно ці зміни послаблюють колонізаційну резистентність і підвищують сприйнятливість до інфекції.

Мета. Метою цього огляду є характеристика рецидивних інфекцій сечовивідних шляхів як прояву стійкого мікробного дисбалансу та адаптивного виживання патогенів з особливою увагою до ролі урогенітального й шлунково-кишкового мікробіому, формування біоплівки, внутрішньоклітинних бактеріальних резервуарів і терапевтичних підходів, орієнтованих на мікробіом.

Матеріали та методи. В огляді узагальнено сучасні уявлення про мікробну нерівновагу, механізми персистенції патогенів, порушення мікробіому, асоційоване із застосуванням антимікробних препаратів, вісь «кишечник — сечовий міхур», зміни вагінальної мікробіоти та новітні стратегії, спрямовані на відновлення мікробної рівноваги при рецидивних інфекціях сечовивідних шляхів.

Результати. Мікробний дисбаланс часто посилюється повторними курсами антимікробної терапії, яка, попри ефективність щодо гострої інфекції, може ненавмисно виснажувати корисні мікробні популяції, знижувати екологічне різноманіття та сприяти відбору резистентних штамів із підвищеною здатністю до виживання. Центральне значення у рецидивуванні має здатність патогенів уникати ерадикації завдяки спеціалізованим стратегіям персистенції. До них належать формування біоплівки, які функціонують як структуровані матрикс-оточені мікробні спільноти зі зниженою метаболічною активністю та обмеженою доступністю для антибіотиків, а також утворення внутрішньоклітинних бактеріальних резервуарів, що дає змогу патогенам залишатися прихованими в уротеліальних клітинах у стані спокою. Персистентні клітини додатково сприяють рецидивуванню, набуваючи тимчасово неактивного фенотипу, який забезпечує толерантність до антимікробного впливу та подальшу репопуляцію після усунення терапевтичного тиску. Водночас шлунково-кишковий тракт є постійним джерелом уропатогенів, сприяючи реінфекції через повторне перенесення мікроорганізмів уздовж осі «кишечник — сечовий міхур», тоді як зміни складу вагінальної мікробіоти, зокрема пов'язані з гормональними змінами, додатково послаблюють місцеві захисні механізми. У сукупності ці процеси формують самопідтримуваний цикл мікробної нестабільності та рецидивування інфекції.

Висновки. Отже, ефективне ведення пацієнтів із рецидивними інфекціями сечовивідних шляхів потребує переходу від стратегії, спрямованої виключно на елімінацію патогенів, до підходів, що забезпечують відновлення та підтримання мікробної рівноваги. Такі втручання, як цільове застосування пробіотиків, гормональна терапія, дієтична модуляція та новітні мікробіом-орієнтовані підходи, спрямовані на посилення корисних мікробних спільнот і підвищення резистентності організму хазяїна. Водночас варіабельність клінічної відповіді підкреслює необхідність глибшого розуміння механізмів цього процесу та розроблення стандартизованих терапевтичних підходів. У цьому контексті рецидивні інфекції сечовивідних шляхів слід розглядати як прояв стійкого екологічного порушення та адаптивного мікробного виживання, що потребує комплексних стратегій, спрямованих як на склад мікробіоти, так і на її функціональну стійкість.

Ключові слова: рецидивні інфекції сечовивідних шляхів, шлунково-кишковий мікробіом, біоплівки, бактеріальна адгезія.

Received: March 15, 2026

Accepted: May 23, 2026

Published online: June 30, 2026

UDC: 616-005.1-008.811:616-097:355.415.6

DOI: [https://doi.org/10.32345/USMYJ.2\(163\).2026.48-53](https://doi.org/10.32345/USMYJ.2(163).2026.48-53)

Genetic Determinants of the Response to Acute Massive Blood Loss as a Factor in Planning Evacuation Measures in Field Conditions

Myroslava Salo, Olha Bilous

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Abstract. *Introduction.* Acute massive blood loss and hemorrhagic shock remain major challenges for modern military medicine, accounting for over 90% of preventable battlefield deaths. Traditional methods of monitoring vital signs often prove ineffective in compensated conditions, when blood pressure and heart rate remain stable until sudden decompensation and the loss of more than 40% of circulating blood volume (CBV).

Aim. This study aimed to systematize data on genetic markers that determine individual tolerance to hypovolemia and to justify their integration into digital predictive monitoring systems to optimize evacuation logistics.

Methods. The study methodology included a comprehensive analysis of scientific publications from the PubMed, Scopus, and Google Scholar databases published between 2020 and 2026, as well as a review of current Tactical Combat Casualty Care (TCCC) clinical guidelines.

Results. The analysis revealed that the population of soldiers is heterogeneous in terms of compensatory capacity, with groups demonstrating high tolerance (HT) and low tolerance (LT) identified. The genetic determinants of this distribution include polymorphisms in genes of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), specifically variations in angiotensin-converting enzyme (ACE) and angiotensin II receptor type 1 (AGTR1).

Conclusions. The limitations of using genetic data in field conditions are discussed, and it is argued that the integration of molecular markers into tactical medicine is possible only after large-scale clinical validation and currently represents a promising theoretical direction for the development of long-term care protocols.

Keywords: military medicine, hemorrhagic shock, genetic markers, blood coagulation, personalised medicine, triage.

Introduction

Modern armed conflicts have changed the paradigm of trauma care. The concept of the “golden hour” is giving way to strategies of prolonged field care (PFC) due to the impossibility of rapid air evacuation under conditions of drone warfare. Statistics show that 67% of fatalities occur within the first 10 minutes after injury, and 90% of preventable deaths are caused by acute blood loss. Clinical practice shows variability: some wounded soldiers survive with a loss of up to 50% of circulating blood volume (CBV), whereas others decompensate with minimal deficits [1-3].

Aim

To analyse the genetic mechanisms of vascular tone and coagulation regulation as factors of individual resistance to massive blood loss and to substantiate their use for digital prediction of the condition of wounded soldiers when planning evacuation.

Materials and Methods

A literature review was conducted, including a systematic analysis of scientific sources published

between 2020 and 2026 in the PubMed, Scopus, and Web of Science databases. Data from multi-omics studies [2], results of testing of the LifeLens and AlphaWear sensor platforms based on the Garmin Fenix 6 [4,5], and Tactical Combat Casualty Care (TCCC) protocols [6] were utilized.

Search queries were formulated using the following keywords: “Compensatory Reserve Measurement” (CRM), “hypovolemia tolerance,” “genetic,” “multi-omics,” “polymorphism,” “hemorrhage,” “shock,” “military medicine,” and “triage.” The inclusion criteria included original human studies simulating blood loss, field testing of LifeLens and AlphaWear sensors in military conditions, and assessment of the relationships among genetic, transcriptomic, and proteomic profiles, shock compensation, and hemostasis. Only English-language studies were included. The exclusion criteria were animal studies and studies without assessment of CRM or genetic factors.

During the identification phase, 142 records were found in the following databases: PubMed (n=48),

Scopus (n=54), and Web of Science (n=40), and 12 additional sources were identified via clinical trial registries, patents, and official reports, totaling 154 publications. After removal of 38 duplicates, 116 unique records remained. During title and abstract screening, 71 irrelevant publications were excluded, leaving 45 articles for analysis. During the full-text evaluation stage, 26 studies were excluded: 20 due to the absence of specific genetic markers or CRM assessment and 6 due to the use of animal experiments. As a result of the final selection, 19 scientific sources that fully met the established criteria were included in the review (Fig. 1).

Results

Hemorrhagic shock is characterised by acute circulatory failure due to the loss of a significant volume of blood, which leads to systemic hypoxia and irreversible organ damage. In critical situations, the body launches complex compensatory mechanisms aimed at redistributing blood to vital centres – the brain and heart – mainly through intense sympathetic vasoconstriction and activation of neurohumoral axes [2].

The effectiveness of these mechanisms varies considerably. Research confirms the existence of two groups according to the level of tolerance to blood loss: individuals with high tolerance (HT) and individuals with low tolerance (LT). This division has clinical implications for triage of wounded soldiers in the field, as patients in the LT group may enter a state of decompensated shock much earlier than expected [2,7].

Traditional field diagnosis of shock relies on vital signs such as heart rate (HR), blood pressure (BP), and respiratory rate. These parameters may remain within normal limits due to compensation, masking the true severity of life-threatening physiological distress (Table 1).

The presence of the “lethal triad” – the combination of hypothermia, acidosis, and coagulopathy – creates a cycle that leads to death. The combination of trauma, hypothermia, and shock reduces the effectiveness of the natural blood clotting mechanisms, making a genetic predisposition to rapid hemostasis a crucial survival factor [1,3,7,8].

The ability to maintain blood pressure during progressive hypovolemia depends on the activity of the

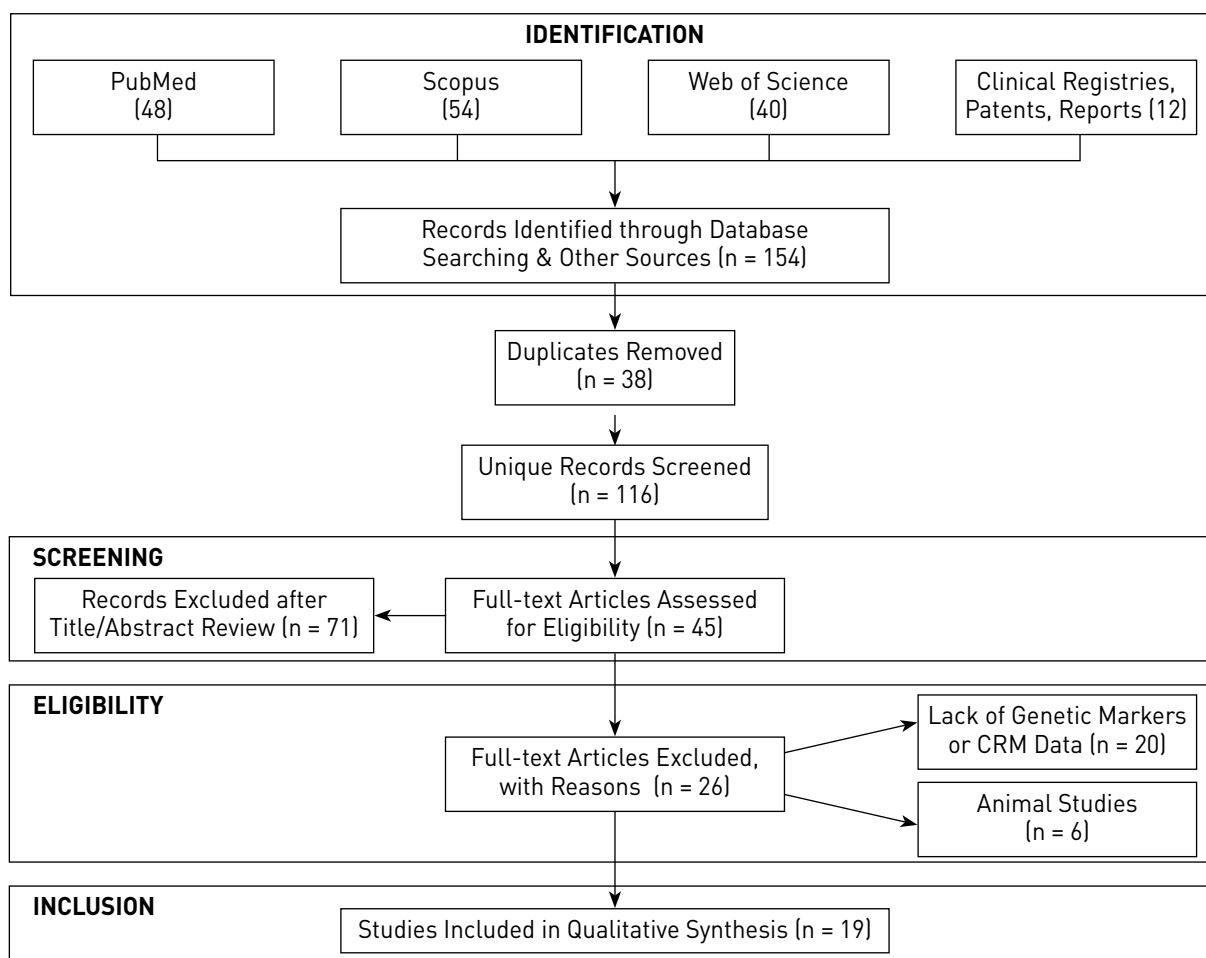


Fig. 1. PRISMA Flowchart for Selecting Scientific Sources for Analysis

Source: created using ConceptViz

Table 1. Prognostic Vital Signs and Their Consequences

Prognostic Factor	Clinical and Threshold Value	Forecast and Associations	Source
Shock Index (SI)	> 0.9	Correlates with the need for massive transfusion and high mortality.	[1]
Mean Arterial Pressure (MAP)	< 65-85 mm Hg	A sign of late decompensation and critical decrease in perfusion.	[9]
Hemoglobin (Hb) level	< 5 g/dL or 20% decrease	Associated with mortality in polytrauma.	[1, 8]
Serum lactate	Increase > 2 mmol/L	Indicator of tissue hypoxia and acidosis.	[9]

renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) and the adrenergic response. Genetic variations in these systems determine the intensity of vasoconstriction and baroreflex sensitivity [10].

The key enzyme of the RAAS is angiotensin-converting enzyme (ACE), which converts angiotensin I to the active vasopressor angiotensin II while inactivating the vasodilator bradykinin. ACE gene polymorphism is one of the most studied markers of cardiovascular resistance [11].

The presence of the deletion allele (D allele) is associated with higher plasma ACE levels. Individuals with the DD genotype have a stronger response to hypotension, which may provide better short-term compensation for blood loss but increases the risk of hypertension and prolonged tissue ischemia in the long term [11,12].

The A1166C (rs5182) variant in the Angiotensin II receptor type 1 (AGTR1) gene affects the affinity of the receptors for angiotensin II. The combined presence of the D allele of the ACE gene and the C allele of the AGTR1 gene increases the risk of cardiovascular complications and dysregulation of vascular tone [11,12].

Alpha-2 adrenoceptors play an important role in shock compensation. Neural and vascular mechanisms are responsible for sympathetic baroreflex regulation of blood pressure in humans. Genetic variations in adrenoceptor genes determine the strength of the sympathetic "surge" in response to blood loss, correlating with the time to circulatory collapse [13].

Control of bleeding is the first step to survival. Genetic factors influence the blood clotting rate, the stability of the formed thrombus under conditions of intense stress, and the development of traumatic coagulopathy.

The leucine-rich repeat flightless-interacting protein 1 (LRRFIP1) gene encodes a protein that is a structural component of the platelet skeleton. It plays a role in maintaining the cellular structure of platelets and their ability to aggregate. Genetic variants may lead to the formation of functionally weaker platelets, slowing the control of massive bleeding [14].

The COMM domain-containing 7 (COMMD7) gene is associated with the intensity of thrombus formation. Experimental data suggest that suppression of its expression reduces the ability of blood to clot, making this gene a potential marker of high risk of uncontrolled bleeding [15].

The genetic profile of polymorphisms in vitamin K epoxide reductase complex subunit 1 (VKORC1) and gamma-glutamyl carboxylase (GGCX) determines sensitivity to vitamin K, which is essential for the synthesis of clotting factors. In the context of massive blood loss, individuals with certain variants may deplete their stores of coagulation factors more quickly, requiring earlier administration of plasma or cryoprecipitate (Table 2) [16].

The transition from theory to practical application is achieved through the development and implementation of high-tech monitoring devices.

LifeLens Technologies has developed a non-invasive abnormal physiological event detection system to monitor casualties during delayed evacuation. The device reads 25 different data channels and generates over 400 physiological and contextual metrics, including ECG, heart rate (HR), heart rate variability (HRV), blood oxygen saturation (SpO₂), skin temperature, respiration, and precise body posture. The system hub can store up to 72 hours of data, allowing clinicians to see a complete picture of the dynamics of the patient's condition over the previous three days [4].

The AlphaWear platform uses high-resolution data from commercial devices, such as the Garmin Fenix 6, to create decision-making aids. The algorithm analyses raw interbeat interval (IBI) data, ensuring safety and speed [5].

The main component of modern hemorrhagic shock monitoring systems is Compensatory Reserve Measurement (CRM). It is an artificial intelligence algorithm based on pulse wave analysis that estimates the residual physiological potential of the body [3,4,15]. It uses convolutional neural networks (CNNs) to analyse non-invasive photoplethysmography (PPG) signals. Unlike blood pressure, which does not

Table 2. Effect of Major Genetic Polymorphisms on Survival from Blood Loss

Regulation System	Gen / Locus	Biological Effect of the Variant	Impact on Survival in Shock	Source. type of evidence
RAAS (vascular tone)	ACE (I/D)	The D allele increases angiotensin II levels	Hyperreactive vasoconstriction, masking shock	[11, 12] Indirect cardiovascular data, hypothesis
RAAS (reception)	AGTR1 (rs5182)	Increased sensitivity to pressors	High risk of ischemic organ disease after resuscitation	[11, 12] Indirect cardiovascular data, hypothesis
Coagulation	LRRFIP1	Platelet skeleton protein	Low expression variants = weak thrombus	[14] Experimental data, hypothesis
Thrombus formation	COMMD7	Blood clotting ability	High risk of uncontrolled bleeding.	[15] Experimental data, hypothesis
Vitamin K sensitivity	VKORC1, GG CX	Synthesis of blood clotting factors	Rapid depletion of coagulation factor stores	[16] Pharmacogenetic data, a biologically plausible hypothesis

change until 30%-40% of CBV is lost, CRM decreases linearly and proportionally to the volume of blood loss (Table 3) [3,17].

Table 3. Interpretation of Compensatory Reserve Measurement (CRM) Indicators

CRM Level	Risk Zone	Forecast	Source
100-70 %	Green	Stable.	[17]
69-40 %	Yellow	Depletion of reserves.	[17]
< 40%	Red	Inevitable collapse.	[17]

The use of explainable machine learning models (Explainable ML) will allow us to identify the specific elements of the arterial wave that correlate with CRM. It will help us divide patients into subgroups according to the quality of their compensatory mechanisms, which is a “digital phenotype” of genetic tolerance to shock [7].

Evacuation planning should be based on current clinical guidelines that take into account technical means of bleeding control and the latest monitoring methods. The Tactical Combat Casualty Care (TCCC) standards are the main document in this area. According to their guidelines, the primary task is to stop life-threatening external bleeding using tourniquets, hemostatics, and transfusion of whole blood or its components (plasma, red blood cells, platelets) [6].

Understanding the conception of the survival threshold based on genetic data and CRM will allow us to change the sorting logic:

- Urgent category. Injured with CRM <40%, high SI (>0.9), and a genetic profile of low tolerance (ACE DD genotype, low LRRFIP1 expression) [1,11,12,14,17].

- Priority category. Injured patients in whom predictive systems (AlphaWear) show a steady deterioration in HRV over the last few hours, indicating depletion of reserves, even with normal blood pressure at the moment [5,18,19].
- Routine category. Individuals in the high tolerance (HT) group whose CRM remains stable (>80%) after initial bleeding control [17].

The rate of CRM decline from 40% to 20% in individuals with low genetic tolerance (LT) is twice as high as in HT, making CRM a key indicator for triage in delayed evacuation.

Discussion

Integrating genetic data into military medicine may allow a shift from reactive to proactive casualty management. Individuals with the DD genotype of the ACE gene may appear clinically stable even with critical blood loss, leading to erroneous triage into the “Priority” category instead of “Urgent.” Using the AlphaWear platform could help circumvent this trap by analysing individual “digital phenotypes.”

Although the concept of using rapid genotyping for triage of wounded soldiers is promising, at the current stage of technological development, it remains largely theoretical and faces a number of obstacles.

Current portable platforms require 45-60 minutes to detect single-nucleotide polymorphisms (SNPs). Such a wait is unacceptable during the “golden hour” in cases of massive bleeding. The devices produce raw allelic data that require interpretation by specialists rather than ready-to-use clinical recommendations.

The implementation of molecular diagnostics during the casualty collection phase is limited by the lack of a cold chain for storing chemical reagents. This creates an excessive cognitive burden on combat medics, whose training focuses on life-saving skills rather than the analysis of genomic information.

Genetic data are immutable, so compromising a soldier's DNA reveals information about their relatives. This raises the threats of mass biometric surveillance, unauthorized tracking of personnel, and genetic discrimination during military service.

Currently, there are no clinically validated algorithms that integrate genetic profiles with real-time biometric trends. The use of untested mathematical models in conditions of mass casualties risks misclassifying patients due to sensor drift, motion artifacts, or false test results, which could lead to delays in providing emergency care to critically injured patients.

Conclusions

Genetic determinants, in particular polymorphisms of RAAS (ACE, AGTR1) and coagulation factors (LRRFIP1), are crucial in determining the individual survival threshold for acute blood loss. The difference in oxygen delivery between the HT and LT groups requires a personalised approach to triage.

The LifeLens and AlphaWear systems provide a prediction of decompensation, which is important for evacuation planning. The CRM algorithm is a more sensitive marker of shock than traditional vital signs and should be incorporated into the practice of combat medics following clinical validation.

Article Declarations

Prospects for Further Scientific Research. Further work will focus on validating microRNAs (miRNAs) as rapid circulating biomarkers of shock that can be determined using portable analysers.

Raw Data and Materials. The raw data and materials supporting the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

Study Limitations. This study has several limitations, including the limited sample size and the single-center nature of the study, which may restrict the generalizability of the findings. Further studies with larger cohorts are needed to confirm the obtained results.

Funding. This study did not receive additional funding.

Ethics Approval Statement. Ethical approval was not required.

Conflict of Interest. The authors declare no conflict of interest. All interested parties have given consent for publication.

AI Statement. When preparing the study, AI tools were used, in particular Gemini, for searching and structuring information, followed by thorough proofreading and editing.

Author Contributions (CRediT)

Myroslava Salo: A, B, C, D, E, F.

Olha Bilous: G, H, I.

[ORCID: 0000-0003-2230-9642](https://orcid.org/0000-0003-2230-9642)

References:

1. Belkhou Y, Benzakour M, et al. Predictors of Mortality in Hemorrhagic Shock among Polytraumatized Patients. *IJHMR*. 2026;5(1):1-4. doi: [10.58806/ijhmr.2026.v5i1n01](https://doi.org/10.58806/ijhmr.2026.v5i1n01).
2. Misganaw B, Muhie S, et al. Multiomics alterations associated with tolerance and response to simulated progressive hemorrhage in healthy adult humans. *Physiological Genomics*. 2026;58(2):102-114. doi: [10.1152/physiolgenomics.00253.2025](https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00253.2025).
3. Convertino VA, Schauer SG, et al. Wearable Sensors Incorporating Compensatory Reserve Measurement for Advancing Physiological Monitoring in Critically Injured Trauma Patients. *Sensors*. 2020;20(22):6413. doi: [10.3390/s20226413](https://doi.org/10.3390/s20226413).
4. Reddy MK, Fleischman BA, et al. Expected and Perceived Usability of a Wearable Device That Monitors Physiological Metrics. *Military Medicine*. 2025;190(2):109-116. doi: [10.1093/milmed/usaf102](https://doi.org/10.1093/milmed/usaf102).
5. Hegarty CM, Davis WH, et al. AlphaWear Platform: Translating Wearable Sensors Data Into Decision Aids Using Open-Source Techniques. *Military Medicine*. 2025;190(2):26-32. doi: [10.1093/milmed/usaf059](https://doi.org/10.1093/milmed/usaf059).
6. Tactical Combat Casualty Care (TCCC) Guidelines. 2024. <https://learning-media.allogy.com/api/v1/pdf/f4cf1d4e-3191-443a-befc-415838fb04f2/contents>.
7. Bedolla CN, Gonzalez JM, Vega SJ, Convertino VA, Snider EJ. An Explainable Machine-Learning Model for Compensatory Reserve Measurement: Methods for Feature Selection and the Effects of Subject Variability. *Bioengineering*. 2023;10(5):612. doi: [10.3390/bioengineering10050612](https://doi.org/10.3390/bioengineering10050612).
8. Zhao Y, Jia L, et al. A New Time-Window Prediction Model For Traumatic Hemorrhagic Shock Based on Interpretable Machine Learning. *SHOCK*. 2022;57(1):48-56. doi: [10.1097/shk.0000000000001842](https://doi.org/10.1097/shk.0000000000001842).
9. Taghavi S, Nassar AK, Askari R. Hypovolemia and Hypovolemic Shock. *StatPearls*. 2025. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513297/>.

- Manosroi W, Williams GH. Genetics of Human Primary Hypertension: Focus on Hormonal Mechanisms. *Endocrine Reviews*. 2019;40(3):825-856. doi: [10.1210/er.2018-00071](https://doi.org/10.1210/er.2018-00071).
- Bhushan S, Xiao Z, et al. Role and Interaction Between ACE1, ACE2 and Their Related Genes in Cardiovascular Disorders. *Current Problems in Cardiology*. 2023;48(8):101162. doi: [10.1016/j.cpcardiol.2022.101162](https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2022.101162).
- Potaskalova VS, Khaitovych NV, et al. The effect of nos3 and agtr1 genotypes on the course of the arterial hypertension for the overweight or obese patients. *Wiadomości Lekarskie*. 2022;75(2):533-540. doi: [10.36740/WLek202202137](https://doi.org/10.36740/WLek202202137).
- Spafford JE, Limberg JK, et al. The role of α 2-adrenergic mechanisms in sympathetic baroreflex control of human blood pressure. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2025;329(5):H1229-H1243. doi: [10.1152/ajpheart.00403.2025](https://doi.org/10.1152/ajpheart.00403.2025).
- Luquero A, Pimentel N, et al. LRP5, a WNT signalling pathway receptor, and platelet activation. *European Heart Journal*. 2025;47(16):1964-1978. doi: [10.1093/eurheartj/ehaf772](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaf772).
- Ambrosio AL, Febvre HP, et al. Syntaxin 12 and COMMD3 are new factors that function with VPS33B in the biogenesis of platelet α -granules. *Blood*. 2022;139(6):922-935. doi: [10.1182/blood.2021012056](https://doi.org/10.1182/blood.2021012056).
- Crosier MD, Peter I, et al. Association of Sequence Variations in Vitamin K Epoxide Reductase and γ -Glutamyl Carboxylase Genes with Biochemical Measures of Vitamin K Status. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*. 2009;55(2):112-119. doi: [10.3177/jnsv.55.112](https://doi.org/10.3177/jnsv.55.112).
- Ortiz R, Gonzalez JM, et al. Experimental evaluation of a real-time implementation of compensatory reserve measurement in a human model of hemorrhagic shock. *Front. Bioeng. Biotechnol.* 2026;14. doi: [10.3389/fbioe.2026.1756626](https://doi.org/10.3389/fbioe.2026.1756626).
- Gaur P, Temple DS, et al. Continuous Monitoring of Heart Rate Variability in Free-Living Conditions Using Wearable Sensors: An Exploratory Observational Study. *JMIR Form Res*. 2024;8:e53977. doi: [10.2196/53977](https://doi.org/10.2196/53977).
- Stallings JD, Laxminarayan S, et al. APPRAISE-HRI: An Artificial Intelligence Algorithm for Triage of Hemorrhage Casualties. *Shock*. 2023;60(2):199-205. doi: [10.1097/SHK.0000000000002166](https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000002166).

Генетичні детермінанти відповіді на гостру масивну крововтрату як чинник планування евакуаційних заходів у польових умовах

Мирослава Сало, Ольга Білоус

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

Анотація. *Вступ.* Гостра масивна крововтрата та геморагічний шок залишаються одними з основних викликів для сучасної військової медицини, зумовлюючи понад 90% смертей на полі бою, яким можна запобігти. Традиційні методи моніторингу життєвих показників часто виявляються неефективними в умовах компенсації, коли артеріальний тиск і частота серцевих скорочень залишаються стабільними до моменту раптової декомпенсації та втрати понад 40% об'єму циркулюючої крові.

Мета. Метою дослідження була систематизація даних щодо генетичних маркерів, які визначають індивідуальну толерантність до гіповолемії, а також обґрунтування їх інтеграції в цифрові системи предиктивного моніторингу для оптимізації евакуаційної логістики.

Матеріали та методи. Методологія дослідження включала комплексний аналіз наукових публікацій у базах даних PubMed, Scopus та Google Scholar за 2020-2026 роки, а також вивчення актуальних клінічних настанов Tactical Combat Casualty Care (TCCC).

Результати. У результаті аналізу встановлено, що популяція військовослужбовців є неоднорідною за рівнем компенсаторних можливостей: виділено групи з високою (HT) та низькою (LT) толерантністю. Генетичними детермінантами цього розподілу є поліморфізми генів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), зокрема варіанти генів angiotensin-converting enzyme (ACE) та angiotensin II receptor type 1 (AGTR1).

Висновки. Розглянуто обмеження використання генетичних даних у польових умовах та обґрунтовано, що інтеграція молекулярних маркерів у тактичну медицину можлива лише після масштабної клінічної валідації і наразі є перспективним теоретичним напрямом розвитку протоколів тривалого догляду.

Ключові слова: військова медицина, геморагічний шок, генетичні маркери, зсідання крові, персоналізована медицина, сортування.

Received: March 29, 2026

Accepted: May 13, 2026

Published online: June 30, 2026

UDC 601:602.4:615.3

DOI: [https://doi.org/10.32345/USMYJ.2\(163\).2026.54-61](https://doi.org/10.32345/USMYJ.2(163).2026.54-61)

Influence of cultivation conditions and genetic engineering methods on *Phaeodactylum tricornutum* biomass growth and high-value metabolites content

Nikita Nechporuk¹, Tetiana Butkevych², Zhanna Polova², Natalia Koziko²,
Tetiana Nehoda², Mykola Shumeiko², Olena Hlushchenko²

¹ Third-year Student, Faculty of Pharmacy, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

² Department of Pharmacy and Industrial Technology of Medicines, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Abstract. *Introduction.* The modern pharmaceutical industry is increasingly shifting from chemical synthesis to bio-oriented technologies, creating demand for new sustainable sources of biologically active substances. The diatom microalga *Phaeodactylum tricornutum* has emerged as a promising cellular biofactory due to its ease of cultivation, high growth rates, metabolic versatility, and the availability of reproducible protocols for genetic transformation and cryopreservation.

Aim. This narrative review aims to summarise the influence of cultivation conditions and genetic engineering methods on biomass yield and the production of both native high-value metabolites, including eicosapentaenoic acid, fucoxanthin, and chrysolaminarin, and non-native compounds, such as recombinant proteins and cannabinoid precursors, in *Phaeodactylum tricornutum* for pharmaceutical biotechnology.

Materials and Methods. This narrative review analysed data on cultivation conditions, culture media composition, temperature and light regimes, genetic engineering approaches, and preclinical and clinical evidence related to *Phaeodactylum tricornutum* and its biotechnological applications.

Results. The key findings indicate that biomass growth and metabolite accumulation are strongly dependent on the composition of culture media, including nitrogen, phosphorus, and silicates, as well as temperature and light regimes. For example, nitrogen starvation increases lipid content but reduces phenolic compounds and carotenoids, whereas higher phosphate levels enhance both biomass production and fucoxanthin accumulation. Two-stage cultivation strategies help mitigate the trade-off between biomass productivity and stress-induced metabolite yield. Genetic engineering approaches, including the overexpression of endogenous genes, the introduction of plant transcription factors, clustered regularly interspaced short palindromic repeats interference, and epigenetic editing using human fat mass and obesity-associated protein demethylase, have successfully increased the yields of native lipids, eicosapentaenoic acid, and fucoxanthin without compromising biomass growth. Furthermore, *Phaeodactylum tricornutum* has been engineered to produce non-native compounds of pharmaceutical interest, including recombinant vaccine antigens, such as hepatitis B surface antigen and salmon alphavirus antigen, as well as cannabinoid precursors, such as olivetolic acid and cannabigerolic acid. However, cannabinoid production remains at an early experimental stage. Preclinical and clinical studies confirm the safety, bioavailability, and anti-inflammatory effects of *Phaeodactylum tricornutum* biomass, while fucoxanthin shows promise against inflammatory and neurodegenerative diseases.

Conclusions. In conclusion, *Phaeodactylum tricornutum* represents a controllable and versatile platform for pharmaceutical biotechnology. However, challenges related to strain stability, scalability, downstream processing costs, and regulatory frameworks must be addressed before its widespread industrial application.

Keywords: biomass, cannabinoids, chlorophyll binding proteins, culture media, eicosapentaenoic acid, metabolic engineering, microalgae

Introduction

The modern pharmaceutical industry is focused on identifying new sources of biologically active substances. The transition from chemical synthesis methods to bio-oriented techniques for obtaining active compounds requires pharmaceutical laboratories to be capable of producing both exclusive, high-value, small-volume products and low-value, large-volume products. Such production systems must be able to compete with medicinally important plants grown using traditional agronomic methods.

From this perspective, diatoms are attracting significant attention as promising “cell biofactories” for the production of natural and genetically engineered target products. This may contribute to the decarbonization of the pharmaceutical industry, particularly in the production of biologics [1].

Diatoms are unicellular algae belonging to the eukaryotic phytoplankton group, division Heterokontophyta, and have existed for over 180 million years [2; 3]. Estimates of their species diversity range from 1,800 planktonic species to 200,000 species in total, more than in any other class of algae [2]. They are a vital component of oceanic ecosystems [4].

Diatoms have extraordinary metabolic versatility [5]. Their chloroplasts contain chlorophylls a, c1, and c2, as well as accessory pigments. The primary pigment is fucoxanthin (Fx), a xanthophyll carotenoid. Marine diatoms accumulate 5-10 times more Fx (2.24-26.6 mg/g dry weight) than marine macroalgae, which are currently the main industrial source of this compound [2]. Diatoms also produce omega-3 fatty acids and accumulate lipids [5].

Phaeodactylum tricornutum (*P. tricornutum*) is a widespread diatom microalga capable of adapting to various ecological niches, including nutrient-limited conditions during natural growth and cultivation [6]. As one of the most extensively studied diatoms, it exhibits a unique feature known as polymorphism: the ability to occur in oval, triradiate, and fusiform morphotypes. There is also a rare cruciform form that appears at low temperatures and can transition into the oval form through the degeneration of its processes [2; 7]. Due to its ease of cultivation, high growth rates under laboratory conditions, and reproducible protocols for genetic transformation and cryopreservation, this species has become a promising raw material for the synthesis of a wide range of compounds, including omega-3 fatty acids, particularly eicosapentaenoic acid (EPA), carotenoids such as Fx, and chrysolaminarin (Chrl), which are among the most important ones [3; 8; 9].

EPA-rich *P. tricornutum* biomass possesses anti-ageing effects. Fx exhibits antiproliferative,

antioxidant, and anti-inflammatory activities. Crude polysaccharides demonstrate anti-inflammatory and immunostimulant effects, and Chrl-rich biomass has a positive impact on gut microbiota. Polyphenols from *P. tricornutum* – gallic acid, protocatechuic acid, catechin, vanillic acid, epicatechin, chlorogenic acid, caffeic acid, and quercetin – demonstrate significant antioxidant activity [9-13].

In this review, we focus on the role of diatom microalga *P. tricornutum* in pharmaceutical biotechnology, specifically examining how cultivation conditions and genetic engineering approaches affect biomass yield and the production of high-value metabolites.

Aim

The aim of this work was to conduct a literature review on the influence of cultivation conditions and genetic engineering methods on the yield of biomass and target products (metabolites) of *P. tricornutum* as a promising raw material for pharmaceutical biotechnology.

Materials and Methods

This article is a narrative review based on the analysis of scientific literature published between 2020 and 2026 and retrieved from PubMed, ScienceDirect, SpringerLink, and Google Scholar. Searches were performed using the following keywords, both individually and in various combinations: microalgae, *Phaeodactylum tricornutum*, biomass yield, cultivation, culture media, metabolic engineering, fucoxanthin, eicosapentaenoic acid, chrysolaminarin, and cannabinoids. Given the narrative nature of this review, no formal systematic search strategy with predefined inclusion and exclusion criteria was applied. Data were collected from original research articles and review papers containing experimental results, selected on the basis of their scientific relevance and thematic alignment with the focus of this work.

Review and Discussion

Phaeodactylum tricornutum is a versatile diatom microalga that demonstrates remarkable metabolic flexibility through photoautotrophic and mixotrophic growth [5]. As a natural biological organism, *P. tricornutum* produces omega-3 fatty acids, particularly EPA, as well as Fx, neutral lipids, and Chrl [5; 7]. The efficiency of biomass growth and metabolite accumulation depends largely on cultivation conditions, including the composition of the culture medium, temperature, and light regimes.

Culture media

Components such as nitrogen, phosphorus, and silicates in culture media significantly influence biomass yield and the accumulation of lipids, fatty acids, and Fx. Under mixotrophic conditions,

P. tricornutum biomass can reach 3-15 g/L when glycerol or urea is used as an organic carbon or nitrogen source, respectively [14].

A study by Curcuraci et al. (2022) showed that nitrogen starvation (N⁻) increases lipid production (42.5 ± 0.19 g/100 g) but decreases the production of secondary metabolites, including phenolic compounds (3.071 ± 0.17 mg GAE g⁻¹) and carotenoids (0.35 ± 0.01 mg g⁻¹), compared with standard nitrogen-replete culture conditions (N⁺) [6].

Similarly, Elshobary et al. (2025) found that while nitrogen deficiency (-50% N in the culture medium) improves lipid accumulation, higher nitrogen levels (+50% N in the culture medium) support the highest biomass growth. An increased phosphate concentration (+50% P in the culture medium) also significantly enhanced growth, lipid content, and Fx content compared with phosphate-deficient conditions [5]. A decrease in microalgal biomass growth is a typical response to low phosphorus concentrations in the culture medium. However, experimental results showed that an increase in phosphorus content did not lead to significant differences in total biomass yield [15]. A higher lipid content (15.39%) was recorded under zero-silicate conditions in the culture medium compared with increased silicate concentration (+50% Si in the culture medium) during the cultivation of *P. tricornutum* [5].

Physical parameters of cultivation

Regarding physical parameters, the optimal temperature was identified as 21 °C with a lighting regime of $496 \mu\text{mol m}^{-2} \text{s}^{-1}$ by Ozcan D.O. and Ovez B. (2020) [16].

Under high light intensity, *P. tricornutum* demonstrated a decrease in cell division, chlorophyll *a*, β -carotene and Fx content, as well as in chloroplast membrane lipids and long-chain polyunsaturated fatty acids (PUFA) [17].

Photobioreactors

For industrial cultivation, various types of photobioreactors and open-pond systems are used. Flat-panel photobioreactors demonstrate the highest EPA productivity due to efficient illumination and low shear stress [18]. *P. tricornutum* cultivated in artificially illuminated, scalable flat-panel airlift photobioreactors using a two-stage process showed increased biomass growth during the first cultivation stage and induced chrysolaminarin (Chrl) accumulation (317 ± 9 mg g⁻¹ DW) under nitrogen-depleted conditions during the second stage [19].

Furthermore, cultivation in a flat-panel airlift photobioreactor with bilateral LED illumination increased EPA and Fx productivity under nutrient-

replete conditions and Chrl productivity under nutrient-deficient conditions [20].

Among cultivation systems, flat-panel airlift photobioreactors appear to be the most promising for industrial scaling due to their high surface-to-volume ratio, uniform light distribution, and low shear stress. Open-pond systems, although less expensive, are associated with a higher risk of contamination and limited light control, making them less suitable for genetically modified strains or high-value pharmaceutical production.

Genetic engineering of P. tricornutum

Genetic engineering methods can increase the yield of *P. tricornutum* biomass and its metabolites, as well as expand the range of target products, including heterologous proteins, triterpenoids, and other compounds [9; 18]. Several metabolic engineering strategies have demonstrated clear potential for industrial application. The overexpression of endogenous transcription factors and epigenetic editing has consistently increased lipid and EPA content, with epigenetic editing also enhancing biomass growth and Fx levels.

A *P. tricornutum* morphotype strain overexpressing the novel *Pt2015* gene, designated oeT, showed a high growth rate and increased lipid accumulation, reaching approximately 30% more than the wild type [21]. Under 60 L culture conditions, the lipid content in the oeT strain increased by 13.4% relative to the wild type. Moreover, the contents of fatty acids such as C14:0 and C16:1 were significantly higher than those in the wild type [22].

The expression of the plant transcription factor AtL1L in transformants resulted in a significant redirection of carbon flux from carbohydrates toward lipids. This was evidenced by an increase in lipid content to 29.8-33.9% of dry weight, compared with 20.9% in wild-type controls, while carbohydrate content decreased from 23.1% to 13.3-16.5%. AtL1L transformants accumulated 42-64% more neutral lipids and showed a 48-68% increase in total fatty acid content [23].

Furthermore, the clustered regularly interspaced short palindromic repeats interference method was used to reduce the expression of enoyl-CoA hydratase in *P. tricornutum* (*PtECH*). Two transgenic lines of *P. tricornutum*, PtECH21 and PtECH1487, were developed, both showing a notable increase in lipid content [24].

In transgenic lines of *P. tricornutum* characterized by overexpression of the *PtVDDL1* gene, which encodes violaxanthin de-epoxidase-like 1 in *P. tricornutum*, Fx productivity remained unchanged under standard white-light conditions. However, after 48 h of expo-

sure to red light, productivity increased by 15% compared with the wild type [25]. This approach remains experimental due to the requirement for precise light control, which complicates large-scale application.

Transgenic *P. tricornutum* strains obtained through epigenetic editing using the human RNA demethylase FTO, also known as fat mass and obesity-associated protein, also demonstrated faster growth. The biomass of transgenic lines was higher than that of the wild type after 8 days of cultivation, with significant increases of 27.4-36.9%. These strains also produced markedly higher lipid levels. Neutral lipid content was enhanced by 16.5%, 32.0%, and 7.4% in one set of observations and by 21.3%, 40.8%, and 12.4% in another, compared with the wild type. In addition, EPA content in the transgenic lines increased by 27.2-40.6%. Total protein content increased by 23.2-29.7%, while carotenoid content rose by 18.8-38.7%. Fx content in these transgenic lines also showed an upward trend, increasing by 17.2-35.4% compared with the wild type [13]. Epigenetic editing is highly innovative; however, its long-term stability and safety for pharmaceutical production require further validation.

Production of non-native compounds: proteins and cannabinoids

P. tricornutum has proven to be an effective eukaryotic platform for the production of non-native proteins. Specifically, the synthesis of recombinant hepatitis B surface antigen and corresponding human antibodies, as well as a recombinant vaccine antigen against salmon alphavirus (SAV), has been successfully achieved. This was done using a selection protocol based exclusively on an uracil auxotrophic selectable marker (ptUMPS) and standard selective medium [26]. This application is relatively mature, with clear advantages for oral vaccine delivery due to the microalga's digestible cell wall.

Currently, a highly innovative direction is the genetic engineering of diatoms for cannabinoid synthesis. This approach represents an alternative to traditional extraction from *Cannabis* plants, where the isolation of pure cannabinoids is inefficient due to their low concentrations among hundreds of other metabolites and is often complicated by regulatory and environmental issues [27; 28].

By integrating hemp genes, specifically those encoding tetraketide synthase and olivetolic acid cyclase, researchers achieved the accumulation of the cannabinoid precursor olivetolic acid at concentrations of 0.6-2.6 mg/L [29].

In 2024, the synthesis of cannabigerolic acid, the precursor of cannabidiol and delta-9-tetrahydrocannabinol, was demonstrated for the first

time by expressing a mutant *nphB* gene from the naphthopyren biosynthesis cluster of *Streptomyces* sp. CL190. The yield of cannabigerolic acid reached up to 4.1 ± 0.2 mg/kg of microalgal wet biomass [27].

In another study, *P. tricornutum* was modified to produce olivetolic acid, a key metabolic precursor of most cannabinoids. Hemp genes encoding tetraketide synthase and olivetolic acid cyclase were cloned into episomal vectors and introduced via bacterial conjugation into two separate lines of *P. tricornutum* transconjugants to assess enzymatic activity and in vivo olivetolic acid production. Despite successful gene expression, olivetolic acid accumulation was not detected. The researchers suggested that intermediate products may have been channelled into the endogenous metabolic pathways of diatoms [28].

The direction of cannabinoid biosynthesis in diatoms is highly innovative but remains predominantly experimental. Current yields are lower than those achieved in engineered yeast or *Escherichia coli* [30, 31], making commercial production economically unviable at present. Furthermore, the inconsistent results, successful expression without product accumulation in some studies, indicate poor metabolic channelling or rapid degradation of heterologous intermediates. Therefore, while conceptually promising, cannabinoid production in diatoms is currently a proof-of-concept platform.

Pharmaceutical potential and limitations

Phaeodactylum tricornutum represents a highly promising, sustainable eukaryotic platform for pharmaceutical biotechnology. Its primary pharmaceutical potentials include the ability to produce both native high-value metabolites (EPA, Fx, Chrl) and non-native compounds (vaccine antigens, cannabinoid precursors). Both EPA/Fx-rich and Chrl-rich *P. tricornutum* diets were well tolerated in mice, promoting beneficial gut health effects including increased short-chain fatty acid production, a decreased Firmicutes/Bacteroidota ratio, and, for the Chrl-rich diet, an increase in *Akkermansia*, without adverse effects [9]. A randomised controlled pilot trial in healthy elderly individuals showed that *P. tricornutum* biomass exerts anti-inflammatory effects, reducing plasma interleukin 6 levels (a key marker of inflammation) and improving the omega 6 to omega 3 fatty acid ratio [12]. Another randomized intervention trial in healthy individuals confirmed that two weeks of biomass consumption safely increases plasma omega-3 PUFA and EPA content with good bioavailability [30]. Fx from this diatom is a promising candidate against inflammatory and neurodegenerative diseases driven by nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated

B cells (NF- κ B) and NOD (nucleotide-binding oligomerization domain)-pyrin domain-containing protein 3 (NLRP3) inflammasome activation, such as rheumatoid arthritis, type 2 diabetes, Alzheimer's disease and Parkinson's disease. Studies on bone marrow-derived immune cells and astrocytes show that Fx inhibits NF- κ B and NLRP3 inflammasome activation induced by lipopolysaccharide and adenosine triphosphate, exhibits low cell toxicity, reduces production of key pro-inflammatory cytokines (IL-1 β , IL-6, TNF- α) and suppresses cleaved caspase-1 expression as well as apoptosis-associated speck-like protein containing components of the NLRP3 inflammasome [11]. Additionally, Fx arrests cell cycle, induces apoptosis and autophagy, inhibits metastasis, invasion, epithelial–mesenchymal transition, and angiogenesis in cancer models, and can enhance conventional therapies when combined with its metabolite, fucoxanthinol [31].

Despite this biofactory potential, several technological, metabolic, and cultivation-related limitations currently restrict the industrial and pharmaceutical application of *P. tricornutum*. Environmental stressors often create a negative correlation between biomass growth and metabolite accumulation. For example, nitrogen deficiency enhances lipid accumulation but significantly decreases the production of phenolic compounds and carotenoids, while also inhibiting overall biomass growth. High light intensity leads to photoinhibition, reducing cell division and metabolite content, and certain genetically modified strains require precise red-light exposure to increase Fx productivity.

The yields of recombinant proteins and cannabinoids remain relatively low compared with those achieved in traditional microbial platforms. Scaling up from laboratory photobioreactors to industrial volumes often reduces productivity due to light attenuation and shear stress, with flat-panel airlift reactors showing the greatest promise while still facing technical challenges.

Additional limitations concern the stability and safety of genetically modified strains. Moreover, the regulatory status of diatom-derived pharmaceuticals is still evolving, with no clearly harmonised guidelines for clinical translation and commercialisation. Economically, despite the potential of high-value products, the cost of downstream processing currently makes *P. tricornutum* less competitive than established microbial platforms. Addressing these challenges will be essential for realising the full potential of *P. tricornutum* as a commercial cell biofactory.

Conclusions

1. *P. tricornutum* is a promising and controllable cell biofactory for pharmaceutical biotechnology due to its high metabolic flexibility, ease of cultivation, and the availability of genetic transformation protocols.

2. Changes in cultivation conditions, including the concentrations of culture medium components such as nitrogen, phosphorus, and silicate, as well as temperature, light intensity, and light spectrum, significantly affect biomass yield and the accumulation of target metabolites, including lipids, EPA, Fx, and Chrl. Among the various approaches, two-stage cultivation strategies, consisting of a growth phase followed by a stress-induced production phase, appear to be the most industrially relevant.

3. The use of genetic engineering strategies makes it possible to increase both biomass yield and the content of native metabolites in *P. tricornutum*. Furthermore, genetic engineering enables the production of non-native compounds, including recombinant proteins, such as hepatitis B surface antigen and vaccine antigens against salmon alphavirus, as well as cannabinoid precursors, such as olivetolic acid and cannabigerolic acid. However, while metabolic engineering for native high-value products is approaching industrial readiness, cannabinoid production remains at an early experimental stage, facing significant yield limitations and unresolved regulatory hurdles.

Article Declarations

Raw Data and Materials. The raw data and materials supporting the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

Study Limitations. This study has several limitations, including the limited sample size and the single-center nature of the study, which may restrict the generalizability of the findings. Further studies with larger cohorts are needed to confirm the obtained results.

Funding. This project received no external financial support.

Ethics Approval Statement. Not applicable (this is a review article; no human participants or identifiable data were involved).

Conflict of Interest. The authors declare that they have no financial, academic or personal conflicts of interest related to the publication of this article. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

AI Statement. Artificial intelligence tools were used only for language editing, grammar correction, and improvement of the clarity of the manuscript. The authors reviewed and approved the final version of the text and take full responsibility for the content of the article.

Author Contributions (CRediT)

Tetiana Butkevych: A, B, D, G, I, L	ORCID: 0000-0002-7570-6150
Zhanna Polova: A, B, J, K, L	ORCID: 0000-0002-1874-2841
Nikita Nechyporuk: B, H, I	ORCID: 0009-0007-7370-565X
Natalia Koziko: E, G, J	ORCID: 0000-0003-0035-491X
Tetiana Nehoda: E, G, J	ORCID: 0000-0001-8254-0737
Mykola Shumeiko: G	ORCID: 0000-0002-1069-7652
Olena Hlushchenko: G	ORCID: 0000-0002-5423-3737

References

1. Toustou C, Boulogne I, Gonzalez AA, Bardor M. Comparative RNA-Seq of ten *Phaeodactylum tricornutum* accessions: unravelling criteria for robust strain selection from a bioproduction point of view. *Mar Drugs*. 2024;22(8):353. <https://doi.org/10.3390/md22080353>
2. Celi C, Fino D, Savorani F. *Phaeodactylum tricornutum* as a source of value-added products: a review on recent developments in cultivation and extraction technologies. *Bioresour Technol Rep*. 2022;19:101122. <https://doi.org/10.1016/j.biteb.2022.101122>
3. Russo MT, Rogato A, Jaubert M, Karas BJ, Falciatore A. *Phaeodactylum tricornutum*: an established model species for diatom molecular research and an emerging chassis for algal synthetic biology. *J Phycol*. 2023;59(6):1114-1122. <https://doi.org/10.1111/jpy.13400>
4. Castaldi A, Triba MN, Le Moyec L, Hubas C, Le Pennec G, Bourguet-Kondracki ML. Multiblock metabolomics responses of the diatom *Phaeodactylum tricornutum* under benthic and planktonic culture conditions. *Mar Drugs*. 2025;23(8):314. <https://doi.org/10.3390/md23080314>
5. Elshobary ME, Abo-Shanab WA, Ende SSW, Alquraishi M, El-Shenody RA. Optimizing *Phaeodactylum tricornutum* cultivation: integrated strategies for enhancing biomass, lipid, and fucoxanthin production. *Biotechnol Biofuels Bioprod*. 2025;18(1):7. <https://doi.org/10.1186/s13068-024-02602-5>
6. Curcuraci E, Manuguerra S, Messina CM, Arena R, Renda G, Ioannou T, et al. Culture conditions affect antioxidant production, metabolism and related biomarkers of the microalgae *Phaeodactylum tricornutum*. *Antioxidants (Basel)*. 2022;11(2):411. <https://doi.org/10.3390/antiox11020411>
7. Song Z, Lye GJ, Parker BM. Morphological and biochemical changes in *Phaeodactylum tricornutum* triggered by culture media: implications for industrial exploitation. *Algal Res*. 2020;47:101822. <https://doi.org/10.1016/j.algal.2020.101822>
8. Wang S, Hu Z. The marine diatom *Phaeodactylum tricornutum* as a versatile bioproduction chassis: current progress, challenges, and perspectives. *Plant Commun*. 2025;6(11):101519. <https://doi.org/10.1016/j.xplc.2025.101519>
9. Stiefvatter L, Neumann U, Rings A, Frick K, Schmid-Staiger U, Bischoff SC. The microalgae *Phaeodactylum tricornutum* is well suited as a food with positive effects on the intestinal microbiota and the generation of SCFA: results from a pre-clinical study. *Nutrients*. 2022;14(12):2504. <https://doi.org/10.3390/nu14122504>
10. Nieri P, Carpi S, Esposito R, Costantini M, Zupo V. Bioactive molecules from marine diatoms and their value for the nutraceutical industry. *Nutrients*. 2023;15(2):464. <https://doi.org/10.3390/nu15020464>
11. Lee AH, Shin HY, Park JH, Koo SY, Kim SM, Yang SH. Fucoxanthin from microalgae *Phaeodactylum tricornutum* inhibits pro-inflammatory cytokines by regulating both NF- κ B and NLRP3 inflammasome activation. *Sci Rep*. 2021;11(1):543. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-80748-6>
12. Stiefvatter L, Frick K, Lehnert K, Vetter W, Montoya-Arroyo A, Frank J, et al. Potentially beneficial effects on healthy aging by supplementation of the EPA-rich microalgae *Phaeodactylum tricornutum* or its supernatant: a randomized controlled pilot trial in elderly individuals. *Mar Drugs*. 2022;20(11):716. <https://doi.org/10.3390/md20110716>
13. Yang Y, Yang M, Zhou Y, Chen X, Huang B. Effect of RNA demethylase FTO overexpression on biomass and bioactive substances in diatom *Phaeodactylum tricornutum*. *Biology (Basel)*. 2025;14(4):414. <https://doi.org/10.3390/biology14040414>
14. Yang R, Wei D. Improving fucoxanthin production in mixotrophic culture of marine diatom *Phaeodactylum tricornutum* by LED light shift and nitrogen supplementation. *Front Bioeng Biotechnol*. 2020;8:820. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.00820>

15. Lovio-Fragoso JP, de Jesús-Campos D, López-Elías JA, Medina-Juárez LÁ, Fimbres-Olivarria D, Hayano-Kanashiro C. Biochemical and molecular aspects of phosphorus limitation in diatoms and their relationship with biomolecule accumulation. *Biology (Basel)*. 2021;10(7):565. <https://doi.org/10.3390/biology10070565>
16. Ozcan DO, Ovez B. Evaluation of the interaction of temperature and light intensity on the growth of *Phaeodactylum tricorutum*: kinetic modeling and optimization. *Biochem Eng J*. 2020;154:107456. <https://doi.org/10.1016/j.bej.2019.107456>
17. Ding W, Ye Y, Yu L, Liu M, Liu J. Physiochemical and molecular responses of the diatom *Phaeodactylum tricorutum* to illumination transitions. *Biotechnol Biofuels Bioprod*. 2023;16(1):103. <https://doi.org/10.1186/s13068-023-02352-w>
18. Butler T, Kapoore RV, Vaidyanathan S. *Phaeodactylum tricorutum*: a diatom cell factory. *Trends Biotechnol*. 2020;38(6):606-622. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2019.12.023>
19. Frick K, Yeh YC, Schmid-Staiger U, et al. Comparing three different *Phaeodactylum tricorutum* strains for the production of chrysolaminarin in flat panel airlift photobioreactors. *J Appl Phycol*. 2023;35:11-24. <https://doi.org/10.1007/s10811-022-02893-x>
20. Ebbing T, Kopp L, Frick K, Simon T, Würtz B, Pfannstiel J, et al. Exploring *Phaeodactylum tricorutum* for nutraceuticals: cultivation techniques and neurotoxin risk assessment. *Mar Drugs*. 2025;23(2):58. <https://doi.org/10.3390/md23020058>
21. Gao S, Zhou L, Yang W, Wang L, Liu X, Gong Y, et al. Overexpression of a novel gene (Pt2015) endows the commercial diatom *Phaeodactylum tricorutum* high lipid content and grazing resistance. *Biotechnol Biofuels Bioprod*. 2022;15(1):131. <https://doi.org/10.1186/s13068-022-02221-y>
22. Bao M, Yang W, Li X, Yu G, Gu W, Gao S, et al. A genetically modified triradiate strain of *Phaeodactylum tricorutum* demonstrates considerable advantages in a 60-L photobioreactor. *J Appl Phycol*. 2025;37(2):757-764. <https://doi.org/10.1007/s10811-025-03473-5>
23. Chen Y, Geng L, Hao Z, Ding N, Di J, Hou H, et al. Heterologous expression of AtLEC1 and AtLEC1-LIKE transcription factors redirects carbon flux toward lipid accumulation in diatom. *Microb Cell Fact*. 2026;25(1):12. <https://doi.org/10.1186/s12934-025-02893-9>
24. Guo W, Weng Y, Ma W, Chang C, Gao Y, Huang X, et al. Improving lipid content in the diatom *Phaeodactylum tricorutum* by the knockdown of the enoyl-CoA hydratase using CRISPR interference. *Curr Issues Mol Biol*. 2024;46(10):10923-10933. <https://doi.org/10.3390/cimb46100649>
25. Seo S, Chang KS, Choi MS, Jin E. Overexpression of PtVDL1 in *Phaeodactylum tricorutum* increases fucoxanthin content under red light. *J Microbiol Biotechnol*. 2024;34(1):198-206. <https://doi.org/10.4014/jmb.2309.09018>
26. Csalane Besenyi G. Engineering *Phaeodactylum* for vaccine production [dissertation]. London: University College London; 2024. Available from: <https://discovery.ucl.ac.uk/id/eprint/10195454/>
27. Fantino E, Awwad F, Merindol N, Diaz-Garza AM, Gelinás SE, Robles GCG, et al. Bioengineering *Phaeodactylum tricorutum*, a marine diatom, for cannabinoid biosynthesis. *Algal Res*. 2024;77:103379. <https://doi.org/10.1016/j.algal.2023.103379>
28. Sene N, Gonçalves Dos Santos KC, Merindol N, Gelinás SE, Custeau A, Awwad F, et al. Impact of heterologous expression of Cannabis sativa tetraketide synthase on *Phaeodactylum tricorutum* metabolic profile. *Biotechnol Biofuels Bioprod*. 2025;18(1):42. <https://doi.org/10.1186/s13068-025-02638-1>
29. Awwad F, Fantino EI, Héneault M, Diaz-Garza AM, Merindol N, Custeau A, et al. Bioengineering of the marine diatom *Phaeodactylum tricorutum* with Cannabis genes enables the production of the cannabinoid precursor, olivetolic acid. *Int J Mol Sci*. 2023;24(23):16624. <https://doi.org/10.3390/ijms242316624>
30. Yan Q, Chen YG, Yang XW, Wang A, He XP, Tang X, et al. Engineering a promiscuous prenyltransferase for selective biosynthesis of an undescribed bioactive cannabinoid analog. *Commun Biol*. 2025;8(1):173. <https://doi.org/10.1038/s42003-025-07509-x>
31. Ding YK, Ning Y, Xin D, Fu YJ. Dual cytoplasmic-peroxisomal compartmentalization engineering and multiple metabolic engineering strategies for high yield non-psychoactive cannabinoid in *Saccharomyces cerevisiae*. *Biotechnol J*. 2024;19(2):e2300590. <https://doi.org/10.1002/biot.202300590>
32. Stiefvatter L, Lehnert K, Frick K, Montoya-Arroyo A, Frank J, Vetter W, et al. Oral bioavailability of omega-3 fatty acids and carotenoids from the microalgae *Phaeodactylum tricorutum* in healthy young adults. *Mar Drugs*. 2021;19(12):700. <https://doi.org/10.3390/md19120700>
33. Méresse S, Fodil M, Fleury F, Chénais B. Fucoxanthin, a marine-derived carotenoid from brown seaweeds and microalgae: a promising bioactive compound for cancer therapy. *Int J Mol Sci*. 2020;21(23):9273. <https://doi.org/10.3390/ijms21239273>

Вплив умов культивування та методів генної інженерії на ріст біомаси та вміст високовартісних метаболітів *Phaeodactylum tricornutum*

Нікіта Нечипорук¹, Тетяна Буткевич², Жанна Полова², Наталія Козіко², Тетяна Негода², Микола Шумейко², Олена Глуценко²

¹ Студент 3 курсу, фармацевтичний факультет, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна

² Кафедра аптечної та промислової технології ліків, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна

Анотація. *Вступ.* Сучасна фармацевтична промисловість дедалі більше переходить від хімічного синтезу до біоорієнтованих технологій, що створює попит на нові сталі джерела біологічно активних речовин. Діатомова мікроводорість *Phaeodactylum tricornutum* зарекомендувала себе як перспективна клітинна біофабрика завдяки простоті культивування, високій швидкості росту, метаболічній універсальності та наявності відтворюваних протоколів генетичної трансформації і кріоконсервації.

Мета. Цей наративний огляд має на меті узагальнити вплив умов культивування та методів генної інженерії на вихід біомаси та виробництво як природних високоцінних метаболітів (ейкозапентаєнової кислоти, фукоксантину, хризоламінарину), так і несвоєрідних сполук (рекомбінантних білків та попередників канабіноїдів) у *Phaeodactylum tricornutum* для фармацевтичної біотехнології.

Матеріали та методи. У наративному огляді проаналізовано дані щодо умов культивування, складу поживного середовища, температурних і світлових режимів, методів генної інженерії, а також доклінічних і клінічних досліджень, пов'язаних із *Phaeodactylum tricornutum* та її біотехнологічним застосуванням.

Результати. Основні результати демонструють, що ріст біомаси та накопичення метаболітів суттєво залежать від складу поживного середовища (нітроген, фосфор, силікати), температури та режимів освітлення. До прикладу, азотне голодування збільшує вміст ліпідів, але знижує рівень фенольних сполук і каротиноїдів, тоді як вищі концентрації фосфату посилюють накопичення як біомаси, так і фукоксантину. Двостадійні стратегії культивування допомагають нівелювати компроміс між продуктивністю біомаси та виходом метаболітів, зумовленим стресом. Методи генної інженерії, включаючи надмірну експресію ендогенних генів, введення рослинних факторів транскрипції, CRISPR-інтерференцію та епігенетичне редагування за допомогою деметилази білка FTO людини, успішно збільшили вихід природних ліпідів, ейкозапентаєнової кислоти та фукоксантину без шкоди для росту біомаси. Окрім того, *Phaeodactylum tricornutum* було модифіковано для продукції несвоєрідних сполук, що становлять фармацевтичний інтерес: рекомбінантних антигенів вакцин (поверхневого антигену гепатиту В, антигену альфавірусу лосося) та попередників канабіноїдів (оліветолової та канабігеролової кислот), хоча виробництво канабіноїдів усе ще перебуває на ранній експериментальній стадії. Доклінічні та клінічні дослідження підтверджують безпеку, біодоступність та протизапальну дію біомаси *Phaeodactylum tricornutum*, при цьому фукоксантин демонструє перспективність у боротьбі із запальними та нейродегенеративними захворюваннями.

Висновки. *Phaeodactylum tricornutum* є контрольованою та універсальною платформою для фармацевтичної біотехнології, однак перед широким промисловим впровадженням необхідно вирішити проблеми, пов'язані зі стабільністю штамів, масштабуванням, витратами на подальшу переробку та нормативно-правовою базою.

Ключові слова: біомаса, канабіноїди, хлорофіл-зв'язувальні білки, культуральні середовища, ейкозапентаєнова кислота, метаболічна інженерія, мікроводорості.

Received: March 21, 2026

Accepted: May 03, 2026

Published online: June 30, 2026

UDC: 615.453.014.2:615.012:159.937.5

DOI: [https://doi.org/10.32345/USMYJ.2\(163\).2026.62-69](https://doi.org/10.32345/USMYJ.2(163).2026.62-69)

Сучасні виклики дизайну раціональної фармакотерапії: багатогранна роль кольору в розробці та застосуванні твердих лікарських форм

Зоряна Курило¹, Оксана Панишева²

¹ Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, Україна

² АТ «Фармак», м. Київ, Україна

Анотація. *Вступ.* Візуальні характеристики твердих лікарських форм (ТЛФ), зокрема їхній колір, є важливим комплексним чинником, що впливає на фізико-хімічну стабільність препаратів та безпеку фармакотерапії.

Мета. Метою роботи було узагальнити сучасні наукові дані щодо ролі кольору ТЛФ у забезпеченні їхньої фотостабільності, ідентифікації, безпеки допоміжних речовин та підвищення прихильності до лікування.

Матеріали та методи. На основі методології PRISMA проведено системний аналіз наукової літератури за період 2024–2026 рр. із використанням баз даних PubMed, Scopus, Web of Science та Google Scholar, що охопив скринінг 989 публікацій та критичний огляд 35 профільних джерел.

Результати. За результатами аналізу встановлено, що параметри спрямованого напівсферичного відбиття (DHR) оболонки ТЛФ визначають її фотозахисні властивості, запобігаючи деградації активних речовин. Колірна диференціація дозувань є ефективним інструментом мінімізації помилок типу Look-Alike, Sound-Alike (LASA), що підвищує безпеку пацієнтів в умовах поліпрагмазії. Оцінено сучасний регуляторний статус діоксиду титану (TiO₂, E171) згідно з документами ЕМА та EFSA, а також технологічні перспективи застосування натуральних рослинних і мікробних пігментів. Розглянуто вплив семантичного резонансу кольору на формування очікувань пацієнтів та активацію ефектів плацебо/ноцебо.

Висновки. Обґрунтований вибір колірної гами на етапі преформулювання є важливим елементом пацієнт-центрованого дизайну ТЛФ для оптимізації умов зберігання ліків та підтримки належного режиму їх прийому.

Ключові слова: барвники, лікарські форми, прихильність пацієнта до лікування, ефект плацебо, допоміжні речовини, діоксид титану, безпека пацієнтів.

Вступ

У сучасній клінічній практиці успіх лікування визначається не лише фармакологічною активністю молекул, а й прихильністю пацієнта до терапії — комплаєнсом. За даними актуальних досліджень, рівень недотримання режиму прийому ліків при хронічних патологіях сягає 50%, що за масштабами є глобальною проблемою охорони здоров'я, порівнянною з епідемією [1]. Основними чинниками ризику низької прихильності до лікування є складні схеми лікування та поліпрагмазія, що особливо актуально для пацієнтів похилого віку та дітей [2-4]. У цьому контексті візуальні характеристики лікарської форми, зокрема колір, перестають бути суто маркетинговим ін-

струментом і переходять у площину медичної безпеки та раціональної фармакотерапії [3, 5, 6].

Поширеність медичних помилок, зумовлених ідентичністю зовнішнього вигляду ліків (так званий Look-Alike, Sound-Alike (LASA)-ефект), залишається високою [5]. Колірне кодування виступає критичним захисним бар'єром, що допомагає пацієнтам та медичному персоналу диференціювати препарати та дозування, мінімізуючи ризик помилкового вживання [5, 6]. Особливе значення це має для пацієнтів із когнітивними порушеннями та розладами кольорового зору, що вимагає впровадження принципів інклюзивного дизайну [7, 8].

Сьогодні в науковій спільноті існують розбіжні гіпотези щодо функціональної ролі барвників.

Традиційна концепція розглядає колір як інертну ознаку для ідентифікації та забезпечення фотостабільності діючої речовини через механізми відбиття випромінювання [9, 10]. Натомість новітня нейрофізіологічна парадигма стверджує, що колір є активним елементом, здатним модулювати терапевтичний результат через механізми семантичного резонансу та ефекти плацебо чи ноцебо [11, 12]. Окремим викликом є сучасна регуляторна дискусія: обмеження використання діоксиду титану (TiO₂, E171) та синтетичних азобарвників стимулюють пошук безпечних альтернатив серед натуральних мікробних та рослинних пігментів [2, 13-15]. Актуальність дослідження зумовлена необхідністю системного аналізу цих факторів для оптимізації дизайну лікарських форм [10, 16, 17].

Мета

Метою роботи є узагальнення сучасних наукових даних щодо ролі кольору твердих лікарських форм (ТЛФ) у забезпеченні їх фотостабільності, ідентифікації препаратів, прихильності до лікування та безпеки використання допоміжних речовин.

Дослідження спрямоване на цільову групу розробників фармацевтичної продукції, клінічних фармацевтів та лікарів, що працюють із пацієнтами високого ризику (зокрема дитячого та похилого віку, а також осіб із порушеннями кольорового зору), для яких швидка та безпомилкова ідентифікація препаратів є критичною передумовою безпечної та ефективної терапії.

Досягнення поставленої мети реалізується шляхом системного аналізу та узагальнення наукових даних про багатогранну роль кольору: від його фізико-хімічного впливу на фотостабільність за параметром спрямованого напівсферичного відбиття (DHR) до нейропсихологічного впливу на очікування пацієнта через механізми семантичного резонансу та формування ефектів плацебо/ноцебо. Такий підхід дозволяє науково обґрунтувати впровадження інклюзивного, пацієнт-орієнтованого та безпечного дизайну препаратів як невід'ємної складової сучасної раціональної фармакотерапії.

Матеріали і методи

Дослідження виконано за методологією системного огляду літератури відповідно до ключових принципів декларації Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) [4]. Пошук та селекція релевантних першоджерел здійснювалися у провідних наукометричних базах даних PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science та Google Scholar за період 2024–2026 рр.

Для забезпечення прозорості та відтворюваності відбору було сформовано наступні комбі-

нації логічних операторів (Boolean operators) та MeSH-термінів: PubMed/MEDLINE: (("Coloring Agents"[Mesh] OR "color* of dosage form") AND ("Dosage Forms"[Mesh] OR "solid oral dosage forms")) AND ("Patient Compliance"[Mesh] OR "Placebo Effect"[Mesh] OR "Titanium Dioxide"[Mesh] OR "Patient Safety"[Mesh]); Scopus/Web of Science: TITLE-ABS-KEY (("color of medicine" OR "tablet color") AND ("medication adherence" OR "placebo effect" OR "titanium dioxide" OR "LASA errors")).

До критеріїв включення віднесено: 1) оригінальні дослідження та системні огляди у рецензованих виданнях за 2024–2026 рр.; 2) роботи, що аналізують фотостабільність ТЛФ за параметром спрямованого напівсферичного відбиття (DHR) або оптимізацію покриття; 3) клінічні дослідження прихильності до лікування та ефектів плацебо/ноцебо; 4) статті щодо токсикології барвників та регуляції діоксиду титану (TiO₂, E171).

Критерії виключення передбачали: 1) тези конференцій, короткі повідомлення, дисертації; 2) дослідження рідких чи м'яких лікарських форм (сиropи, мазі), які не стосуються дизайну ТЛФ; 3) праці, де колір аналізувався суто як маркетинговий елемент без клінічного чи технологічного обґрунтування.

На першому етапі за допомогою уніфікованих пошукових запитів в усьому масиві баз даних було ідентифіковано 989 публікацій. Алгоритм подальшої фільтрації та дворівневого скринінгу джерел виконано відповідно до міжнародних стандартів, що графічно деталізовано на Рисунку 1.

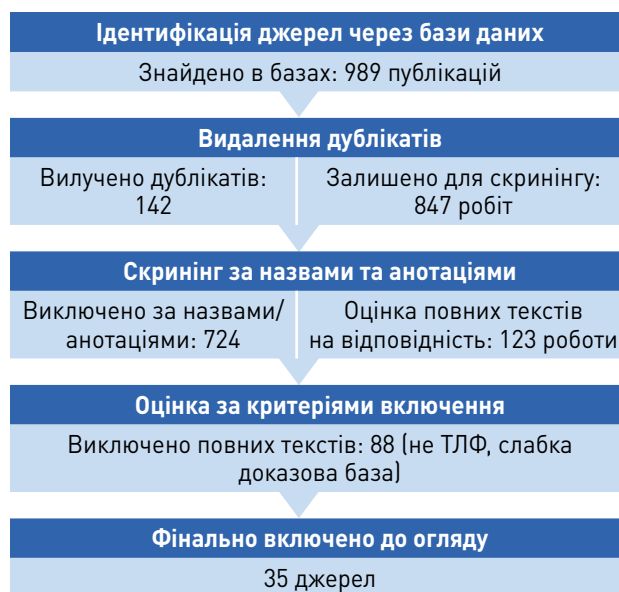


Рисунок 1. PRISMA-схема етапів пошуку, скринінгу та систематизованого відбору наукових джерел щодо дослідження багатогранної ролі кольору ТЛФ (2024–2026 рр.).

Після автоматичного та ручного вилучення 142 дублікатів для подальшого аналізу залишилося 847 унікальних робіт. Під час первинного скринінгу назв та анотацій було відхилено 724 статті через невідповідність критеріям включення (дослідження непероральних форм лікарських засобів, ветеринарні препарати тощо). На етапі оцінки повнотекстових публікацій (123 роботи) було виключено ще 88 джерел через недостатній рівень доказовості, відсутність чіткої методології, слабку доказову базу або невідповідність критеріям щодо ТЛФ. У результаті фінального відбору до системного огляду було залучено 35 актуальних профільних джерел.

Під час виконання роботи було використано комплекс загальнонаукових та спеціальних аналітичних методів: критичний аналіз першоджерел для оцінки технологічних викликів (заміна TiO_2 , E171), стабільність плівкового покриття); контент-аналіз наукових публікацій щодо нейрорпсихологічних аспектів та модулювання ефектів плацебо/ноцебо; порівняльне узагальнення результатів клінічних досліджень прихильності до лікування в педіатричній та геріатричній практиці; системний синтез даних для формування обґрунтованих висновків щодо багатогранної ролі візуальних характеристик у дизайні раціональної фармакотерапії.

Огляд і обговорення

Еволюція та технологія формування кольору ТЛФ

Генезис ТЛФ сягає часів Стародавнього Єгипту, де прообрази сучасних таблеток нерідко виготовлялися у формі круглих пілюль на основі мінеральних глин або хлібного м'якуша [18, 19]. Протягом наступних кількох тисячоліть візуальні характеристики ліків здебільшого залишалися консервативними: переважало природне біле забарвлення або пастельні відтінки, зумовлені здебільшого кольором вихідної сировини [18]. Суттєве зміщення парадигми у сприйнятті зовнішнього вигляду ліків окреслилося у 1970-х роках, коли перші системні опитування вказали на ймовірну наявність асоціацій у пацієнтів між забарвленням ТЛФ та їхньою очікуваною терапевтичною ефективністю [12, 20, 21]. Зокрема, було висунуто припущення, що традиційні монохромні білі форми у певних випадках здатні викликати підсвідоме відчуття тривоги або невпевненості в силі дії препарату [11, 19]. Технологічний розвиток 1975 року, пов'язаний із впровадженням м'яких желатинових капсул, став вагомим чинником розширення палітри забарвлення, дозволивши виробникам на сучасно-

му етапі оперувати значним арсеналом, який, за оцінками дослідників, налічує понад 80 000 колірних комбінацій [4, 22].

З технологічного погляду колір ТЛФ реалізується двома основними шляхами: через природні фізико-хімічні властивості активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) (наприклад, жовтий колір берберину чи чорний колір активованого вугілля) або шляхом штучного введення екзогенних барвників у склад допоміжних речовин [9, 18]. Вибір природи колірного агента розглядається як важливий етап преформулювання. На ринку тривалий час домінували синтетичні азобарвники, що імовірно пов'язано з їхньою високою технологічною стабільністю та відтворюваністю відтінків [2]. Проте сучасне посилення вимог до екологічної та біологічної безпеки ексципієнтів стимулює вивчення та впровадження натуральних пігментів рослинного, мінерального та мікробного походження [3, 23, 24]. Попри високу біосумісність, натуральні сполуки у багатьох випадках мають нижчу стійкість до факторів навколишнього середовища, що обґрунтовує необхідність проектування інноваційних стабілізуючих оболонки та оптимізації умов зберігання готових ТЛФ [25, 26].

Однією з провідних технологічних функцій пігментованої оболонки, що наноситься методами плівкового або інноваційного безрозчинного покриття, розглядається забезпечення належної фотостабільності лікарського засобу [25, 27]. Оцінка та практичне використання параметрів спрямованого напівсферичного відбиття (DHR) дозволяє розробникам проектувати оптично активні системи, які здатні ефективно відбивати електромагнітне випромінювання у спектральному діапазоні 335–2500 нм, потенційно захищаючи фотолабільні макромолекули та АФІ від процесів деградації [6, 10]. Для досягнення необхідного рівня білизни, оптичної густини та непрозорості плівкової системи традиційно застосовуються специфічні опалесценти, зокрема діоксид титану (TiO_2 , E171) або оксиди заліза, які можуть виступати надійними фізичними фільтрами проти УФ-випромінювання та сприяти маскуванню небажаних органолептичних характеристик вихідних субстанцій [13, 19, 24, 26]. У багатошарових ТЛФ колірна диференціація окремих шарів також використовується як маркер фізичного розділення хімічно несумісних компонентів, що може позитивно впливати на збереження стабільності комбінованого препарату протягом усього терміну його придатності [17, 22].

Регуляторна політика та безпека допоміжних речовин

Сучасний розвиток фармацевтичного сектору супроводжується помітним посиленням нормативних вимог до токсикологічного профілю допоміжних речовин. Вагомим чинником у дискусіях періоду 2024–2026 рр. розглядається поточний регуляторний статус діоксиду титану (TiO₂, E171). Після оприлюднення висновків Європейського агентства з безпеки харчових продуктів (EFSA) щодо ризиків потенційної генотоксичності цього компонента та обмеження його застосування в харчовій індустрії, фармацевтична галузь постала перед проблемою пошуку адекватних заміників зазначеного опалесцента [13, 14]. Згідно з опублікованими звітами Європейського агентства з лікарських засобів (EMA), повна й одномоментна елімінація діоксиду титану (TiO₂, E171) з рецептур ТЛФ може становити технологічні ризики для стабільності фотолабільних лікарських засобів [15]. Наявні безтитанові альтернативи (наприклад, на основі карбонату кальцію або фосфатів) не в усіх випадках здатні забезпечити аналогічний ступінь захисту від фотодеградації та стабільність профілів розчинення АФІ [6, 13, 17, 28].

Додатковим чинником безпеки є застосування синтетичних азобарвників (тартразину, кармуазину тощо), які традиційно використовуються завдяки високій стійкості та низькій вартості виробництва [2, 29]. Окремі клінічні дослідження вказують на наявність можливої кореляції між тривалим вживанням штучних колірних агентів та ризиками проявів поведінкових розладів у дитячому віці, зокрема симптомів синдрому дефіциту уваги та гіперактивності (СДУГ) [20, 29]. Крім того, у літературі накопичуються дані щодо ймовірної алергенної або імунотоксичної активності деяких синтетичних сполук, що обґрунтовує необхідність ретельного контролю стандартів безпеки та вивчення альтернативних стратегій проектування оболонок ТЛФ [2, 20, 29].

Як один із перспективних напрямів у профільній літературі розглядається поступовий перехід до використання мікробних та рослинних пігментів, які характеризуються задовільним профілем біосумісності та низькою системною токсичністю [23, 24]. Зокрема, експериментальне впровадження фітокомпонентів, таких як ліофілізована м'якоть плодів баелю (*Aegle marmelos*), демонструє певний потенціал натуральних барвників у створенні візуально прийнятних та стабільних лікарських форм без додаткового хімічного навантаження на організм [10, 30, 31]. Проте ширше впровадження таких інновацій на сучасному

етапі може стримуватися потребою в гармонізації глобальних регуляторних вимог та наявністю технологічних проблем, пов'язаних із фізико-хімічною нестабільністю натуральних пігментів під час тривалого зберігання [17, 26]. З огляду на це, сучасна нормативна політика спрямована на досягнення раціонального компромісу між технологічною надійністю ТЛФ та безпекою для здоров'я пацієнта [16, 32].

Нейропсихологія та антропологія сприйняття кольору

Згідно з наявними дослідницькими даними, колір лікарської форми може виступати вагомим нейропсихологічним тригером, що ініціює комплекс сенсорних та когнітивних реакцій пацієнта [11, 12, 21]. На відміну від суто візуального спостереження, фармацевтичне забарвлення здатне чинити опосередкований вплив на автономну нервову систему [11, 12]. Зокрема, яскраві кольори теплого спектра (червоний, оранжевий) часто розглядаються як чинники ерготропної стимуляції, що підвищують рівень підсвідомого збудження та можуть асоціюватися у свідомості споживача з вищою потужністю препарату [12, 20, 33]. Натомість холодні відтінки (синій, зелений), імовірно, мають трофотропний напрямок, потенційно сприяючи релаксації та налаштовуючи пацієнта на седативний ефект [11, 12]. Зазначений фізіологічний механізм може частково пояснювати формування стійких когнітивних асоціацій, за яких червоні ТЛФ підсвідомо сприймаються як сильніші анальгетики, тоді як сині — як більш ефективні снодійні засоби [3, 11, 12].

Сучасна концепція семантично резонансних кольорів, що аналізується у профільній літературі з використанням ШІ-моделей (зокрема GPT-4o mini, CLIP), вказує на ймовірність того, що мозок автоматично пов'язує певні відтінки з конкретними терапевтичними очікуваннями [12, 34]. Такі асоціації можуть брати участь у формуванні ефекту плацебо (позитивного очікування), що потенційно підвищує суб'єктивну оцінку ефективності лікування та прихильність до лікування [1, 11]. Водночас невідповідність візуальних характеристик очікуваній спрямованості дії (наприклад, використання червоного кольору для седативних засобів) може виступати тригером ефекту ноцебо, потенційно викликаючи тривогу або зумовлюючи зниження довіри до призначеної терапії [11, 12, 19].

Сприйняття кольору значною мірою пов'язане із соціокультурним контекстом, що іноді створює додаткові виклики під час розробки уніфікованого дизайну лікарських засобів [12, 20]. Досліджен-

ня свідчать, що колірні асоціації не є універсальними. Наприклад, якщо в Західній культурі білий колір традиційно асоціюється з чистотою, безпекою та анальгезією, то в деяких регіонах Азії він може виступати маркером жалоби та небезпеки, що, за певних умов, здатне негативно впливати на прихильність до лікування [12, 20, 21]. З огляду на це, вагомим вектором сучасної фармацевтичної розробки стає впровадження принципів інклюзивного проектування. Застосування спеціалізованих цифрових інструментів, зокрема програми Color Quest, дозволяє оцінювати та адаптувати колірні палітри для потреб пацієнтів із порушеннями кольорового зору (дальтонізмом) [7, 8]. Такий підхід може сприяти забезпеченню рівного доступу до безпечної фармакотерапії та розглядається як фундаментальний складник сучасної медицини, орієнтованої на пацієнта [3, 5].

Клініко-маркетингове значення: безпека та прихильність до терапії

Обґрунтований дизайн ТЛФ розглядається в сучасній клінічній практиці як важливий інструмент підтримки безпеки пацієнтів, особливо в умовах поліпрагмазії, коли ризик помилкової ідентифікації лікарських засобів може суттєво зростати. Дослідження свідчать, що чітка колірна диференціація дозувань та терапевтичних груп потенційно сприяє мінімізації ймовірності виникнення помилок типу LASA, що має вагоме значення для підтримки точності дозування в госпітальній та амбулаторній практиці [3, 5]. Швидка візуальна диференціація препарату за його колірним кодом може допомогти пацієнтам похилого віку з когнітивними розладами та зниженою гостротою зору краще контролювати графік прийому медикаментів, що, за наявними клінічними даними, здатне позитивно корелювати з показниками якості життя та загальною безпекою терапії [1, 7, 33].

У педіатричній практиці візуальні параметри, зокрема забарвлення, розглядаються як чинники, що можуть впливати на загальну прийнятність ліків (acceptability) [4, 5]. Окремі публікації вказують на ймовірну прихильність дітей до червоних та рожевих відтінків, що в когнітивній психології нерідко пов'язують із феноменом колірної синестезії — підсвідомою асоціацією зазначених кольорів із солодким смаком та приємним ароматом [4, 12, 20, 31]. Обґрунтоване поєднання візуальних характеристик оболонки зі смаковими добавками на етапі преформування може сприяти зменшенню психологічного опору дитини, потенційно знижуючи рівень негативного досвіду та оптимізуючи загальну

прихильність до лікування під час педіатричної терапії [3, 4, 22].

У межах дослідження фармацевтичних атрибутів колір розглядається як один із провідних елементів візуальної диференціації, що, за наявними даними, може зумовлювати до 80% первинної впізнаваності лікарського засобу пацієнтом [20, 35]. Стратегічний вибір колірної гами дозволяє виробникам не лише структурувати лінійки продуктів, а й транслювати специфічні характеристики, які потенційно впливають на функціональні очікування пацієнта [12, 20, 21].

Приклади застосування колірного дизайну під час розробки оригінальних препаратів (зокрема, використання специфічного відтінку для таблеток силденафілу у формі блакитного ромба або помаранчевої гами для варденафілу) свідчать про те, що візуальні атрибути можуть сприяти формуванню стійких ментальних асоціацій, пов'язаних із надійністю чи активністю дії [12, 20, 33]. Проте з клінічного погляду такі стратегії є важливими не як комерційний інструмент, а як елемент раціональної фармакотерапії, оскільки вони імовірно полегшують пацієнту процес безпомилкової ідентифікації необхідного препарату серед наявних аналогів або генеричних копій [3, 5, 18].

Попри потенційне значення візуальних тригерів у підтримці психологічного настрою пацієнта та покращенні прихильності до лікування, етичним і науковим стандартом доказової медицини залишається пріоритет біологічної дії препарату [1, 3, 11]. Зовнішні візуальні характеристики лікарської форми слід розглядати виключно як допоміжний комунікативний інструмент, тоді як терапевтичний ефект і клінічний результат детермінуються насамперед специфічними фізико-хімічними та фармакологічними властивостями АФІ [1, 10, 17, 25].

Висновки

У ході проведеного системного аналізу було узагальнено багатогранну роль кольору як функціонального інструменту в розробці та застосуванні ТЛФ, що дозволило зробити наступні висновки:

1. Наукова новизна дослідження полягає у систематизації кольору не як інертної ознаки, а як активного чинника впливу на стабільність і терапевтичний профіль ТЛФ. Доведено, що за допомогою кількісної оцінки спрямованого напівсферичного відбиття (DHR) колірне покриття забезпечує фізико-хімічний захист фотолабільних АФІ, що є критичним для збереження ефективності препарату протягом терміну придатності.

2. Встановлено, що колір безпосередньо модулює рівень прихильності пацієнтів до лікування через нейропсихологічні механізми семантичного резонансу. Вибір колірної гами згідно з фізіологічними (ерготропна/трофотропна дія) та етнокультурними особливостями дозволяє активувати ефект плацебо та нівелювати ноцебо-реакції, створюючи позитивне очікування від терапії.

3. Колірна диференціація дозувань та терапевтичних груп є ключовим інструментом запобігання медикаментозним помилкам (LASA-ефект). Це має критичне практичне значення для безпеки пацієнтів в умовах поліпрагмазії, особливо в педіатричній практиці, де прийнятність ліків (асертability) прямо залежить від колірно-смакових синестетичних асоціацій.

4. Узагальнено сучасні виклики, пов'язані з вилученням діоксиду титану (TiO₂, E171) та синтетичних азобарвників. Обґрунтовано можливість застосування інноваційних натуральних мікробних і рослинних пігментів як безпечної альтернативи, що відповідає вимогам екологічності та інклюзивного дизайну для осіб із порушеннями кольорового зору.

5. Результати огляду можуть бути використані фармацевтичними розробниками на етапі преформулювання для створення пацієнт-орієнтованих лікарських форм. Стратегічне поєднання візуальної ідентифікації з доведеною фармакологічною дією активних компонентів забезпечує реалізацію принципів раціональної фармакотерапії в сучасній медичній практиці.

Пристатейні розділи

Первинні дані та матеріали. Первинні дані та матеріали, що підтверджують результати цього дослідження, можуть бути надані відповідальним автором за обґрунтованим запитом.

Обмеження дослідження. Обмеженнями цього систематичного огляду є фокусування пошуку на чотирьох основних наукометричних базах даних (PubMed, Scopus, Web of Science, Google Scholar), включення публікацій переважно за останні роки (2024–2026 рр.), а також аналіз джерел, опублікованих виключно англійською та українською мовами.

Фінансування. Це дослідження не отримувало зовнішнього фінансування.

Етичне схвалення. Етичне схвалення не вимагалось, оскільки ця стаття є наративним оглядом літератури та не передбачала залучення людей, тварин, використання персональних даних чи проведення експериментальних втручань.

Конфлікт інтересів. Автори засвідчують відсутність конфліктів інтересів. Усі автори надали згоду на публікацію даної роботи.

Використання штучного інтелекту. Інструменти штучного інтелекту використовувалися виключно для мовного редагування, виправлення граматичних помилок та покращення зрозумілості рукопису. Автори перевірили й затвердили остаточну версію тексту та несуть повну відповідальність за зміст статті.

Внесок авторів (CRediT)

Zoriana Kurylo: A, B, D, F

[ORCID: 0009-0002-2686-9399](https://orcid.org/0009-0002-2686-9399)

Oksana Panysheva: A, E, F

[ORCID: 0001-0001-9140-3064](https://orcid.org/0001-0001-9140-3064)

Література

1. Qafoud F, Elsharif M, Kunji K, Althani A, Salam A, Al Suwaidi J, Asaad N, Darbar D, Saad M. Genetic Susceptibility to Arrhythmia Phenotypes in a Middle Eastern Cohort of 14,259 Whole-Genome Sequenced Individuals. *J Clin Med*. 2024 Feb 15;13(4):1102. <https://doi.org/10.3390/jcm13041102>
2. Barciela P, Perez-Vazquez A, Prieto MA. Azo dyes in the food industry: features, classification, toxicity, alternatives, and regulation. *Food Chem Toxicol*. 2023;178:113935. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2023.113935>
3. Vaid R, Batchelor H. Patient-centric pharmaceutical design: the importance of visual attributes. *Int J Pharm*. 2024;652:123845. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2024.123845>
4. Alessandrini E, Gizurarson S, Walsh J, Turner R, et al. Colour of medicines and children's acceptability: what children think of the colour of oral dosage forms? *Front Drug Deliv*. 2026;6:1744120. <https://doi.org/10.3389/fddev.2026.1744120>
5. Supapaan TS, Songmuang A, Napaporn J, et al. Look-alike/sound-alike medication errors: a hospital case study. *Pharm Pract*. 2024;22(2):1-13. <https://doi.org/10.18549/PharmPract.2024.2.3045>
6. Galata DL, Lázárné MS, Kiss-Kovács D, et al. Effects of omitting titanium dioxide from the film coating of a pharmaceutical tablet: an industrial case study of attempting to comply with EU regulation 2022/63. *Eur J Pharm Sci*. 2024;196:106750. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2024.106750>

7. Xu Y, Aung HL, Hesam-Shariati N, et al. Contrast sensitivity, visual field, color vision, motion perception, and cognitive impairment: a systematic review. *J Am Med Dir Assoc.* 2024;25(8):105098. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2024.105098>
8. Nelli L. Color Quest: an interactive tool for exploring color palettes and enhancing accessibility. *PLoS One.* 2024;19(3):e0290923. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0290923>
9. Goel R, Bhardwaj S, Bana S. Pharmaceutical excipients. In: *Dosage Forms, Formulation Developments and Regulations.* Academic Press; 2024. p. 311-348. <https://doi.org/10.1016/B978-0-443-13234-6.00014-9>
10. Mickoś E, Banyś A, Hartman-Petrycka M, et al. Effect of colour and surface properties of solid pharmaceutical dosage forms on light reflection in solar spectral range. *Pharm Res.* 2025;42(8):1429-1441. <https://doi.org/10.1007/s11095-025-03896-2>
11. Yetman HE, Cox N, Adler SR, et al. What do placebo and nocebo effects have to do with health equity? The hidden toll of nocebo effects on racial and ethnic minority patients in clinical care. *Front Psychol.* 2021;12:788230. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.788230>
12. Amawi RM, Murdoch MJ. Understanding color associations and their effects on expectations of drugs' efficacies. *Pharmacy (Basel).* 2022;10(4):82. <https://doi.org/10.3390/pharmacy10040082>
13. Pokharkar V, Chandak S, Pawar R, Khandke A. The implications of the EU ban on titanium dioxide: a comprehensive review of safety concerns and alternatives. *Ann Pharm Fr.* 2025;83(3):438-444. <https://doi.org/10.1016/j.pharma.2024.11.002>
14. European Food Safety Authority. Safety assessment of titanium dioxide (E171) as a food additive. *EFSA J.* 2021;19(5):e06585. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2021.6585>
15. European Medicines Agency. Annex I: use of titanium dioxide as excipient in human and veterinary medicines: identification of alternatives, industry feedback to QWP experts/EMA questions, final report. Amsterdam: EMA; 2024. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/annex-i-use-titanium-dioxide-excipient-human-veterinary-medicines-identification-alternatives-industry-feedback-qwp-experts-ema-questions-final-report-february-2024_en.pdf
16. Miller T, Davis R. Regulatory landscape of pharmaceutical excipients in the EU and USA (2024-2026). *Drug Discov Today.* 2025;30(1):103-115.
17. Martinez G, Lopez S. Impact of TiO₂-free film coating composition on the dissolution profiles of photolabile drugs: 2026 study. *Eur J Pharm Sci.* 2026;198:106820.
18. Dash AK. Drug, dosage form, and drug delivery systems. In: *Pharmaceutics: Basic Principles and Application to Pharmacy Practice.* 2nd ed. Academic Press; 2024. p. 223-238. <https://doi.org/10.1016/B978-0-443-18659-2.00012-4>
19. Hancock B, Harris D, Kaye J, et al. Titanium dioxide (E171 grade) and the search for replacement opacifiers and colorants: supplier readiness survey, case studies and regulatory perspective. *J Pharm Sci.* 2024;113(5):1285-1298. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2023.12.006>
20. Gupta J, Rao CS, Rakhi MR, et al. The psychology of color in marketing: how visual elements affect consumer perception. *J Mark Soc Res.* 2025;2(3):128-133. <https://doi.org/10.61336/jmsr/25-03-14>
21. Awad ZA, Eida MA, Soliman HS, et al. The psychological effect of choosing colors in advertisements on stimulating human interaction. *J Text Color Polym Sci.* 2025;22(1):289-298. <https://doi.org/10.21608/jtccps.2025.289456.1312>
22. Sengar A, Vashisth H, Chatekar VK, Gupta B, Thange AR, Jillella MSRS. From concept to consumption: a comprehensive review of chewable tablets. *World J Pharm Res.* 2024;13(16):176-189. <https://doi.org/10.20959/wjpr202416-33449>
23. Das S, Maulik SR. Recent approaches and advancements in natural dyes. In: Muthu SS, editor. *Natural Dyes and Sustainability.* Cham: Springer; 2024. p. 63-78. https://doi.org/10.1007/978-3-031-48284-7_4
24. Ruhil S, Nagpal K. Microbial pigments as vegan colors for food and pharmaceuticals: a sustainable approach. In: *Microbial Pigments.* Singapore: Springer Nature Singapore; 2024. p. 419-438. https://doi.org/10.1007/978-981-99-9689-6_18
25. Smith J, Brown L. Advanced coating technologies for photolabile drugs: 2024 review. *J Control Release.* 2024;365:45-58.
26. Bause K, Bußler S, de Munnik M, Reineke K, van den Berg-Stolp F, et al. Challenges and opportunities in the use of natural colors in foods and beverages: an industrial perspective. In: Schweiggert R, editor. *Handbook on Natural Pigments in Food and Beverages.* 2nd ed. Woodhead Publishing; 2024. p. 577-604. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-95191-3.00015-X>
27. Dumpa M, Kamadi M, Vadaga A. Comprehensive review on tablet coating problems and remedies. *J Pharma Insights Res.* 2024;2(1):42-49. <https://doi.org/10.5281/zenodo.10616014>
28. Abend A, Sperger D, Diaz DA, et al. Industry's perspective on challenges assessing the in vivo impact of removing titanium dioxide (TiO₂) from drug products. *J Pharm Sci.* 2024;113(11):3119-3122. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2024.08.002>
29. de Oliveira ZB, Silva da Costa DV, da Silva dos Santos AC, et al. Synthetic colors in food: a warning for children's health. *Int J Environ Res Public Health.* 2024;21(6):682. <https://doi.org/10.3390/ijerph21060682>
30. Islam MR, Hasan SK. Bael (Aegle marmelos) fruit-based effervescent tablet formulations: impact on physicochemical properties, bioactive compounds, and sensory attributes. *Heliyon.* 2024;10(23):e40544. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e40544>
31. Al Fahad MA, Ahamed R, Ahmed T, et al. Pharmaceutical applications of natural dyes and pigments. In: Islam SU, editor. *Renewable Dyes and Pigments.* Elsevier; 2024. p. 165-175. <https://doi.org/10.1016/B978-0-443-13230-8.00009-5>

32. International Council for Harmonisation. ICH guideline Q3C(R8) on impurities: guideline for residual solvents. Geneva: ICH; 2024. Available from: <https://www.ich.org/page/quality-guidelines>
33. Soliman HS, Alkaramani MA, Elbadwy IG, et al. The importance of color in marketing and customer behavior. *J Text Color Polym Sci.* 2024;21(2):407-418. <https://doi.org/10.21608/jtccps.2024.265431.1278>
34. Salim S, Pial T, Mueller K. What is the color of serendipity? Investigating the use of language models for semantically resonant color generation. *IEEE Trans Vis Comput Graph.* 2026;32(1):112-124. <https://doi.org/10.1109/TVCG.2025.3634243>
35. Lucky A. The psychology of color in branding and marketing. *Newport Int J Res Educ.* 2025;5(2):58-65.

Modern Challenges in Rational Pharmacotherapy Design: The Multifaceted Role of Color in the Development and Application of Solid Dosage Forms

Zoryana Kurylo¹, Oksana Panysheva²

¹ I. Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, Ukraine

² JSC Farmak, Kyiv, Ukraine

Abstract. *Introduction.* In the paradigm of rational pharmacotherapy, the visual attributes of solid dosage forms (SDFs), particularly their color, emerge as a complex factor influencing both physicochemical stability and treatment safety.

Aim. The aim of this research was to systematize scientific data on the role of SDF color in ensuring photostability, accurate identification, excipient safety, and improving medication adherence.

Materials and Methods. Based on the PRISMA methodology, a systematic analysis of scientific literature for the period 2024–2026 was conducted using PubMed, Scopus, Web of Science, and Google Scholar databases, covering the screening of 989 publications and a critical review of 35 source materials.

Results. It was established that the directional hemispherical reflectance (DHR) parameters of the SDF coating determine its photoprotective attributes, preventing active substance degradation. Color differentiation of doses serves as an effective tool to minimize Look-Alike, Sound-Alike (LASA) errors, thereby enhancing patient safety in cases of polypharmacy. The current regulatory status of titanium dioxide (TiO₂, E171) was evaluated according to EMA and EFSA documents, alongside the technological prospects of implementing natural plant and microbial pigments. The impact of color semantic resonance on shaping patient expectations and modulating placebo/nocebo effects was reviewed.

Conclusions. Therefore, a justified choice of color palette at the preformulation stage is an essential element of patient-centric design of SDFs to optimize storage conditions and support proper medication adherence.

Key words: coloring agents, dosage forms, patient compliance, placebo effect, excipients, titanium dioxide, patient safety.

Received: March 07, 2026

Accepted: May 06, 2026

Published online: June 30, 2026

UDC: 616.151.5-006.5-085:615.1

DOI: [https://doi.org/10.32345/USMYJ.2\(163\).2026.70-75](https://doi.org/10.32345/USMYJ.2(163).2026.70-75)

Клінічний випадок синдрому Рендю–Ослера: роль фармацевтичної опіки в оптимізації фармакотерапії

Єлизавета Євдокимова, Олена Темірова, Ірина Андрущенко, Микола Хайтович

Кафедра клінічної фармакології та клінічної фармації Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Анотація. *Вступ.* Синдром Рендю–Ослера (спадкова геморагічна телеангіектазія) є орфанним генетичним захворюванням, що характеризується мультисистемним ураженням судинного русла та рецидивуючими кровотечами, найчастіше у вигляді епістаксису. Часті носові кровотечі можуть призводити до розвитку хронічної залізодефіцитної анемії та значно погіршувати якість життя пацієнтів.

Мета. Метою роботи було на прикладі клінічного випадку синдрому Рендю–Ослера обґрунтувати значення фармацевтичної опіки у забезпеченні раціонального та безпечного застосування лікарських засобів.

Матеріали та методи. Проведено ретроспективний аналіз медичної документації пацієнтки із синдромом Рендю–Ослера за період 2022–2025 рр. із використанням кейс-методу. Здійснено клініко-фармацевтичний аналіз призначеної фармакотерапії, оцінку можливих лікарських взаємодій за допомогою бази даних DrugBank Online та ретроспективний аналіз літературних джерел у базах PubMed та Cochrane Library.

Результати. У пацієнтки спостерігалися рецидивуючі епізоди епістаксису, анемічний синдром та потреба в інтервенційному лікуванні. Застосування транексамової кислоти сприяло зменшенню інтенсивності та частоти носових кровотеч. Клініко-фармацевтичний аналіз дозволив виявити потенційні ризики лікарських взаємодій та сформулювати рекомендації щодо підвищення безпеки фармакотерапії, зокрема моніторинг показників системи згортання крові та контролю показників залізного обміну з можливістю корекції дефіциту заліза.

Висновки. Представлений клінічний випадок демонструє важливість комплексного підходу до ведення пацієнтів із синдромом Рендю–Ослера. Фармацевтична опіка, що включає клініко-фармацевтичний аналіз фармакотерапії, моніторинг безпеки лікування та навчання пацієнта, є важливим інструментом оптимізації фармакотерапії та покращення клінічних результатів.

Ключові слова: спадкова геморагічна телеангіектазія, епістаксис, залізодефіцитна анемія, транексамова кислота, фармацевтична опіка.

Вступ

Орфанні захворювання становлять значну проблему для систем охорони здоров'я в усьому світі через їхню низьку поширеність (менше 1:2000 осіб), складність діагностики та обмежену кількість затверджених протоколів лікування. Одним із таких захворювань є синдром Рендю–Ослера, відомий також як спадкова геморагічна телеангіектазія (СГТ) – генетичне захворювання з аутосомно-домінантним типом успадкування, що характеризується мультисистемним ураженням судинного русла. Поширеність СГТ у Європі становить 1:5000–8000, а захворюваність – 1:10000 [1, 2].

Патогенез синдрому пов'язаний з мутаціями в генах ендотелію судин (ENG, ACVRL1, SMAD4),

внаслідок чого відбувається формування артеріо-венозних мальформацій (АВМ) та телеангіектазій – патологічних судинних утворень, схильних до спонтанних кровотеч [3]. Основним і найбільш виснажливим клінічним проявом СГТ є рецидивуючі носові кровотечі (епістаксис), які виникають у понад 90% пацієнтів і значно погіршують якість їхнього життя, призводячи до хронічної залізодефіцитної анемії та соціальної дезадаптації [4]. Окрім епістаксису, можливі вісцеральні ураження, зокрема формування АВМ у легенях, печінці, головному мозку, що підвищує ризик розвитку тяжких ускладнень, включаючи масивні кровотечі та внутрішньочерепні крововиливи [5]. У таких умовах особливого значення набуває міждисциплінарний підхід до ведення

пацієнтів, при якому важливу роль відіграє клінічний фармацевт, зокрема шляхом здійснення фармацевтичної опіки, спрямованої на оптимізацію фармакотерапії, підвищення її ефективності та безпеки.

Мета

На прикладі клінічного випадку синдрому Рендю–Ослера обґрунтувати значення фармацевтичної опіки у забезпеченні раціонального та безпечного застосування лікарських засобів.

Матеріали і методи

Дослідження проведено із застосуванням кейс-методу, що передбачав ретроспективний аналіз медичної документації пацієнтки із синдромом Рендю–Ослера. Було проаналізовано амбулаторну карту, виписки зі стаціонару, а також результати лабораторних та інструментальних обстежень. Клініко-фармацевтичний аналіз призначеної фармакотерапії включав оцінку обґрунтованості вибору лікарських засобів, їх дозування, режиму та тривалості застосування, а також виявлення потенційних проблем, пов'язаних із застосуванням лікарських засобів. Для оцінки можливих ризиків, пов'язаних із одночасним застосуванням лікарських засобів, проведено аналіз міжлікарських взаємодій із використанням бази даних DrugBank Online.

Додатково здійснено пошук і ретроспективний аналіз наукових публікацій у базах даних PubMed та Cochrane Library за період 2020–2025 рр. з метою визначення сучасних міжнародних підходів до фармакотерапії синдрому Рендю–Ослера. Пошук проводили за ключовими словами: “Rendu-Osler syndrome”, “hereditary hemorrhagic telangiectasia”, “epistaxis”, “tranexamic acid”, “pharmaceutical care”. До аналізу включали оригінальні дослідження, систематичні огляди та метааналізи англійською мовою. Після скрінінгу понад 100 джерел для детального аналізу було відібрано 15 публікацій.

Усі процедури виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Від пацієнтки отримано інформовану згоду на використання клінічних даних у наукових цілях та їх публікацію.

Опис клінічного випадку

Анамнез

Жінка, 44 роки, хворіє на синдром Рендю–Ослера. Діагноз встановлено клінічно відповідно до критеріїв Curaçao. У пацієнтки були наявні такі критерії: рецидивуючі спонтанні носові кровотечі, наявність телеангіектазій та позитивний сімейний анамнез захворювання. Сімейний анамнез обтяжений: у матері пацієнтки також відзначалися прояви цього захворювання. Таким чином, наявність трьох критеріїв Curaçao відпо-

відала достовірному діагнозу спадкової геморагічної телеангіектазії.

Вважає себе хворою з 2022 року, коли вперше з'явилися інтенсивні спонтанні носові кровотечі. Надалі епізоди кровотеч повторювалися, зокрема у лютому 2022 року, березні 2023 року, березні та вересні 2024 року, а також у листопаді 2025 року. Пацієнтка перебуває під постійним наглядом лікаря-гематолога. Через рецидивуючий перебіг захворювання та розвиток анемічного синдрому неодноразово проходила стаціонарне лікування у гематологічному відділенні: приблизно 8–10 госпіталізацій у 2023 році, близько 8 – у 2024 році та 5–6 – у 2025 році.

У зв'язку з рецидивуючим характером кровотеч та їхньою резистентністю до консервативної терапії у 2023–2024 роках пацієнтці проведено три етапи ендovasкулярного втручання – емболізації верхньощелепної артерії у нейрохірургічному відділенні. Ангіографічне дослідження та емболізація проводилися лише в ділянці судин голови. За результатами ультразвукового дослідження органів черевної порожнини виявлено гепатомегалію, що може свідчити про наявність вісцеральних судинних мальформацій, характерних для СГТ. Лабораторно встановлено залізодефіцитну анемію, зумовлену хронічною крововтратою.

Клінічні дані на момент аналізу

На момент аналізу пацієнтка скаржилась на періодичні носові кровотечі різної інтенсивності, загальну слабкість та запаморочення. Частота епістаксису на момент аналізу терапії становила в середньому 2–3 епізоди на тиждень. Рівень гемоглобіну коливався в межах 95–105 г/л, що відповідало залізодефіцитній анемії легкого ступеня. Загальний стан пацієнтки порушений, супроводжувався зниженням працездатності, що було пов'язано з рецидивуючими кровотечами та проявами анемічного синдрому.

Призначена фармакотерапія

Пацієнтці було призначено курс комбінованої фармакотерапії тривалістю 10 днів, що включав такі лікарські засоби:

- Аскорутин (комбінація аскорбінової кислоти та рутину) – по 1 таблетці 3 рази на добу з метою зменшення проникності судинної стінки;
- Кальцію глюконат – по 1 таблетці 3 рази на добу, як засіб, що бере участь у процесах згортання крові;
- АТФ-лонг – по 1 таблетці 2 рази на добу для покращення метаболічних процесів та мікроциркуляції;

- Транексамова кислота 500 мг – по 1 таблетці при виникненні носової кровотечі (за потреби), але не більше 3 днів поспіль.

У попередні періоди загострення пацієнтка також застосовувала лікарські засоби, що входять до аналізованої схеми фармакотерапії, зокрема транексамову кислоту та інші препарати симптоматичної терапії.

Клініко-фармацевтичний аналіз

Проведений клініко-фармацевтичний аналіз призначеної терапії дозволив виявити потенційні проблеми, пов'язані із застосуванням лікарських засобів, та оцінити можливі ризики лікарських взаємодій. Зокрема, застосування транексамової кислоти потребує обережності у пацієнтів із підвищеним ризиком тромбоутворення, а також при можливому одночасному застосуванні з лікарськими засобами, що впливають на систему гемостазу (зокрема, антикоагулянтами). У таких випадках доцільним є моніторинг показників системи згортання крові. Аскорутин може впливати на гемостаз та потенційно змінювати ефекти антикоагулянтів, що потребує обережності при їх одночасному застосуванні. Кальцію глюконат може знижувати ефективність блокаторів кальцієвих каналів при одночасному застосуванні, тому доцільним є клінічний моніторинг ефективності терапії. Для препарату АТФ-лонг клінічно значущих лікарських взаємодій у доступних джерелах не виявлено (табл.1).

На підставі проведеного аналізу було сформульовано рекомендації з фармацевтичної опіки, спрямовані на підвищення безпеки фармакотерапії, зокрема моніторинг показників коагулограми та функції нирок при застосуванні транексамової кислоти, а також інформування пацієнтки щодо правил застосування лікарських засобів і необхідності дотримання призначеного режиму терапії.

Результати спостереження

Після завершення 10-денного курсу терапії відзначалося суттєве покращення клінічного ста-

ну пацієнтки. Частота епістаксису зменшилась з 2–3 епізодів на тиждень до приблизно 1 епізоду на 1–2 тижні, при цьому кровотечі стали менш тривалими та менш інтенсивними. За результатами контрольного лабораторного обстеження у грудні 2025 року рівень гемоглобіну підвищився до 133 г/л, що відповідало нормальним показникам. Також відзначалося покращення загального самопочуття пацієнтки, зменшення проявів анемії (слабкість, запаморочення) та повне відновлення працездатності. Динаміка основних клініко-лабораторних показників наведена у табл. 2.

Таблиця 2. Динаміка клініко-лабораторних показників пацієнтки

Показник	Стан до лікування (2022–2023)	Стан після лікування (грудень 2025)
Гемоглобін	95–105 г/л (анемія легкого ступеня)	133 г/л (норма)
Епістаксис	Частий (2–3 рази на тиждень), рецидивуючий	Рідкісний (1 раз на 1–2 тижні), контрольований
Працездатність	Обмежена	Повна (повернення до роботи)

Епістаксис є найбільш поширеним клінічним проявом СГТ і спостерігається приблизно у 90–95% пацієнтів, що зумовлює значний вплив захворювання на якість життя та потребує ефективних стратегій фармакотерапії [6]. У літературі був описаний клінічний випадок жінки 76 років із спадковою геморагічною телеангіоектазією. Піднімалося питання щодо проблеми своєчасної діагностики та ефективної терапії цього захворювання, зокрема у контексті рецидивуючих носових кровотеч [7]. У представленому нами клінічному випадку у пацієнтки спостерігався типовий перебіг синдрому Рендію–Ослера, що проявлявся рецидивуючими

Таблиця 1. Клініко-фармацевтична характеристика призначеної фармакотерапії

Лікарський засіб	Механізм дії та режим застосування	Клінічна ефективність	Фармацевтичний моніторинг
Транексамова кислота	Антифібринолітик, 500 мг per os при виникненні кровотечі	Зменшення частоти та тривалості епістаксису	Контроль коагулограми, функції нирок
Аскорутин	Ангіопротектор, 1 таб. 3 р/день	Зменшення проникності судинної стінки	Моніторинг АТ, можливі алергічні реакції
Кальцію глюконат	Джерело кальцію, бере участь у процесах згортання крові	Покращення коагуляційних властивостей крові	Контроль рівня кальцію при тривалому застосуванні
АТФ-лонг	Метаболічний засіб, покращує мікроциркуляцію	Покращення трофіки тканин	Специфічного моніторингу не потребує

епізодами епістаксису, розвитком анемічного синдрому та необхідністю застосування інтервенційних методів лікування. Незважаючи на проведену в три етапи емболізацію верхньощелепної артерії в 2023–2024 рр., у пацієнтки зберігалися носові кровотечі (2–3 рази на тиждень). Позитивна динаміка була відмічена лише в грудні 2025 року після 10-денного курсу терапії, внаслідок якої зменшилися кількість епізодів епістаксису (1 на 1–2 тижні) та їхня якість – менш тривалі та менш інтенсивні. За даними літератури негайної зупинки носових кровотеч після проведення емболізації верхньощелепової артерії вдалося досягнути в 95% випадків; в подальшому у 90% пацієнтів емболізація контролювала активну кровотечу, а у 0,01% з них – рецидив стався аж через 53 дні [8]. Тому, враховуючи збереження в пацієнтки епізодів епістаксису, вважаємо, що саме медикаментозна терапія вплинула на покращення її стану, не виключаючи роль емболізації верхньощелепної артерії, яка зроби́ла її більш контрольованою.

У межах проведеної терапії застосування транексамової кислоти за потреби сприяло зменшенню інтенсивності та тривалості епізодів носових кровотеч. Аналіз літературних джерел та міжнародних рекомендацій свідчить, що одним із препаратів, які застосовуються для контролю епістаксису при синдромі Рендю–Ослера, є транексамова кислота – антифібринолітик, що пригнічує фібриноліз та сприяє стабілізації тромбу. За даними клінічних досліджень, її використання може знижувати частоту кровотеч приблизно на 50% (рівень доказовості 1A) [9, 10]. Крім того, застосування транексамової кислоти при носових кровотечах передбачене Українським стандартом медичної допомоги “Носова кровотеча” [11].

До складу терапії також входили ангіопротекторні та метаболічні засоби, зокрема аскорутин, кальцію глюконат кальцію та АТФ-лонг. Як зазначалося вище, аскорутин застосовувався з метою зменшення проникності судинної стінки, а кальцію глюконат – як засіб, що бере участь у процесах згортання крові. Призначення АТФ-лонг було спрямоване на покращення метаболічних процесів та мікроциркуляції тканин. Водночас аналіз літературних даних показує, що доказова база щодо ефективності цих препаратів у лікуванні СГТ є обмеженою, і їх застосування має переважно допоміжний або симптоматичний характер [12, 13].

Позитивна клінічна динаміка у пацієнтки проявлялася зменшенням частоти епістаксису, нормалізацією рівня гемоглобіну та відновленням працездатності. Підвищення рівня гемоглобіну, ймовірно, пов'язане передусім зі зменшенням

частоти та інтенсивності кровотеч, що сприяло зниженню хронічної втрати заліза. Відомо, що у пацієнтів із СГТ важливим компонентом лікування є також корекція дефіциту заліза, оскільки тривалі кровотечі часто призводять до розвитку залізодефіцитної анемії. Це узгоджується з міжнародними рекомендаціями щодо ведення пацієнтів зі СГТ, які передбачають регулярний контроль показників гемоглобіну та стану залізного обміну, а також своєчасну корекцію дефіциту заліза шляхом призначення його препаратів. Зокрема, скринінг рівня феритину, еритроцитів та гемоглобіну для виявлення залізодефіциту й анемії рекомендовано проводити всім дорослим пацієнтам із СГТ незалежно від наявності симптомів, а також дітям із повторними кровотечами або клінічними ознаками анемії [10]. З огляду на це, важливою складовою фармацевтичної опіки є моніторинг показників залізного обміну. У разі виявлення порушень фармацевт може ініціювати обговорення з лікарем щодо доцільності призначення препаратів заліза з урахуванням їх фармакокінетичних особливостей для корекції залізодефіциту та лікування залізодефіцитної анемії.

Висновки

Аналіз представленого клінічного випадку синдрому Рендю–Ослера показав, що раціональна фармакотерапія у поєднанні з інтервенційними методами контролю кровотеч може сприяти зменшенню частоти епістаксису, покращенню клінічного стану пацієнта та нормалізації рівня гемоглобіну.

Проведений клініко-фармацевтичний аналіз фармакотерапії дозволив виявити потенційні проблеми, пов'язані із застосуванням лікарських засобів, та оцінити можливі лікарські взаємодії, що є важливим для підвищення безпеки лікування пацієнтів із орфанними захворюваннями. До ключових заходів фармацевтичної опіки належать моніторинг показників системи згортання крові під час застосування транексамової кислоти та оцінка можливих лікарських взаємодій. Крім того, важливим є контроль показників залізного обміну, рівня еритроцитів та гемоглобіну, а також надання лікарям рекомендацій щодо доцільності призначення препаратів заліза з урахуванням фармакокінетичних особливостей для лікування залізодефіцитної анемії. Не менш важливим є навчання пацієнтів правильному застосуванню лікарських засобів.

Участь клінічного фармацевта у складі мультидисциплінарної команди є важливим компонентом оптимізації фармакотерапії та покращення клінічних результатів і якості життя пацієнтів із синдромом Рендю–Ослера.

Пристатейні розділи

Первинні дані та матеріали. Первинні дані та матеріали, що підтверджують результати цього дослідження, можуть бути надані відповідальним автором за обґрунтованим запитом.

Обмеження дослідження. Дослідження має певні обмеження, зокрема обмежений розмір вибірки та одноцентровий характер дослідження, що може обмежувати узагальнення отриманих результатів. Подальші дослідження із залученням більших вибірок необхідні для підтвердження отриманих даних.

Фінансування. Дане дослідження не отримувало зовнішнього фінансування.

Етичне схвалення. Дослідження виконано з дотриманням етичних принципів, конфіденційності та захисту персональних даних. Розгляд матеріалів локальною комісією з питань етики не вимагався, оскільки представлена робота є описом клінічного випадку без проведення біомедичних досліджень, експериментальних втручань чи додаткових обстежень (витяг з протоколу № 22 засідання кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації Національний медичний університет імені О.О. Богомольця від 17.04.2026 р.). Отримано письмову інформовану згоду пацієнтки на публікацію клінічного випадку із дотриманням принципів конфіденційності та анонімності персональних даних.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність фінансових, академічних або особистих конфліктів інтересів, пов'язаних із публікацією цієї статті. Всі автори ознайомлені з текстом рукопису та надали згоду на його публікацію.

Використання штучного інтелекту. Автори використовували ChatGPT (OpenAI, Сан-Франциско, Каліфорнія, США) для мовного редагування тексту. Автори переглянули та перевірили весь згенерований штучним інтелектом контент для забезпечення його точності та достовірності.

Внесок авторів (CRediT)

Olena Temirova: A, B, D, E, F

[ORCID: 0000-0002-9752-6898](#)

Yelyzaveta Yevdokymova: B, C, D, E, F

[ORCID: 0009-0008-5396-458X](#)

Iryna Andrushchenko: G, I

[ORCID: 0000-0001-8199-9941](#)

Mykola Khaitovych: H, I

[ORCID: 0000-0001-6412-3243](#)

Література

- Dunphy L, Talwar A, Patel N, Evans A. Hereditary haemorrhagic telangiectasia and pulmonary arteriovenous malformations. *BMJ Case Rep.* 2021;14(1):e238385. <https://doi.org/10.1136/bcr-2020-238385>
- Floria M, Năfureanu ED, Iov DE, Sirbu O, Dranga M, Ouatu A, Tănase DM, Bărboi OB, Drug VL, Cobzeanu MD. Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia and Arterio-Venous Malformations—From Diagnosis to Therapeutic Challenges. *J Clin Med.* 2022;11(9):2634. <https://doi.org/10.3390/jcm11092634>
- McDonald J, Wooderchak-Donahue W, VanSant Webb C, Whitehead K, Stevenson DA, Bayrak-Toydemir P. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: genetics and molecular diagnostics. *Genetics in Medicine.* 2015;17(7):515-522. <https://doi.org/10.3389/fgene.2015.00001>
- Faughnan ME, Palda VA, Garcia-Tsao G, et al. International guidelines for the diagnosis and management of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Journal of Medical Genetics.* 2011;48(2):73-87. <https://jmg.bmj.com/content/48/2/73.long>
- Dupuis O, Delagrangé L, & Dupuis-Girod, S. Hereditary haemorrhagic telangiectasia and pregnancy: a review of the literature. *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15(5). <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1286-z>
- Aliuş RO, Pulpă RO, Voiosu C, Ioniţă IG, Ruscescu A, Hainăroşie R, Zainea V. Rendu-Osler disease, a cause of recurrent epistaxis: a case report. *J Med Life.* 2025;18(4):397-401. <https://doi.org/10.25122/jml-2025-0070>
- Романенко Р, Лазюк С, Тарасенко М, Довгич С. Випадок носової кровотечі при синдромі ослера-вебера-ренду. *USMYJ.* 2025;54(2):10-6. [https://doi.org/10.32345/USMYJ.2\(154\).2025.10-16](https://doi.org/10.32345/USMYJ.2(154).2025.10-16)
- Franke M, Franke J, Saager C, Barthel S, Riemann R, Mueckner K. Not All Embolizations Are Created Equally in the Management of Posterior Epistaxis: Discussion of Safety Measures Avoiding Neurological Complications. *Radiol Res Pract* 2020;1-8. <https://doi.org/10.1155/2020/5710313>
- Chitsuthipakorn W, Hoang MP, Kanjanawasee D, Seresirikachorn K, Snidvongs K. Treatments of Epistaxis in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia: Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2023;23:689-701 <https://doi.org/10.1007/s11882-023-01116-8>
- Faughnan ME, Mager JJ, Hetts SW, Palda VA, Lang-Robertson K, Buscarini E, et al. Second International Guidelines for the Diagnosis and Management of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Ann Intern Med.* 2020;173(12):989-1001. <https://doi.org/10.7326/M20-1443>

11. Міністерство охорони здоров'я України. Стандарт медичної допомоги «Носова кровотеча»: наказ МОЗ України від 15.12.2022 № 2273 [Internet]. Київ: МОЗ України; 2022. Доступно: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/12/2022_12_15_2273smd-nk.pdf
12. Kritharis A, Al-Samkari H, Kuter DJ. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: diagnosis and management from the hematologist's perspective. *Haematologica*. 2018;103(9):1433-43. <https://doi.org/10.3324/haematol.2018.193003>
13. Żyła D, Zych K, Krawczyk M, Nowakowska J. Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia—Current Therapies and Future Prospects. *J Vasc Dis*. 2025;4(4):43. <https://doi.org/10.3390/jvd4040043>

Clinical Case of Rendu–Osler Syndrome: The Role of Pharmaceutical Care in Optimizing Pharmacotherapy

Yelyzaveta Yevdokymova, Olena Temirova, Iryna Andrushchenko, Mykola Khaitovych

Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy,
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Abstract. *Introduction.* Rendu-Osler syndrome, also known as hereditary hemorrhagic telangiectasia, is an orphan genetic disorder characterized by multisystem vascular involvement and recurrent bleeding, most commonly epistaxis. Frequent nosebleeds can lead to chronic iron-deficiency anemia and significantly impair patients' quality of life.

Aim. This study aimed to substantiate the role of pharmaceutical care in ensuring rational and safe use of medications based on a clinical case of Rendu-Osler syndrome.

Materials and Methods. A retrospective analysis of a patient's medical records for Rendu-Osler syndrome for the period 2022-2025 was conducted using the case method. A clinical and pharmaceutical analysis of the prescribed pharmacotherapy was conducted, along with an assessment of potential drug interactions using the DrugBank Online database and a retrospective review of literature sources in PubMed and Cochrane Library.

Results. The patient presented with recurrent episodes of epistaxis, anemic syndrome, and the need for interventional treatment. The use of tranexamic acid contributed to a reduction in the intensity and frequency of nosebleeds. The clinical and pharmaceutical analysis helped identify potential risks of drug interactions and formulate recommendations to improve the safety of pharmacotherapy, including monitoring of coagulation parameters and iron status with the possibility of iron deficiency correction.

Conclusions. The presented clinical case demonstrates the importance of a comprehensive approach to managing patients with Rendu-Osler syndrome. Pharmaceutical care, which encompasses clinical and pharmaceutical analysis of pharmacotherapy, safety monitoring, and patient education, is an essential tool for optimizing treatment and improving clinical outcomes.

Keywords: telangiectasia, hereditary hemorrhagic; epistaxis; anemia, iron-deficiency; tranexamic acid; pharmaceutical services

Received: April 02, 2026

Accepted: May 26, 2026

Published online: June 30, 2026

UDC: 616.718.7-001.45-089.844:616-001.4-002.3

DOI: [https://doi.org/10.32345/USMYJ.2\(163\).2026.76-83](https://doi.org/10.32345/USMYJ.2(163).2026.76-83)

Clinical case of treatment of a patient with a gunshot wound and a massive osteo-soft tissue defect of the calcaneal region

Viktorii Pohorila, Pavlo Byk

Department of Surgery with a course in Hepatobiliary and Vascular Surgery, Kyiv, Ukraine

Abstract. *Introduction.* Injuries of the heel region associated with combined bone and soft-tissue defects represent a significant challenge in reconstructive surgery due to the high risk of infectious complications and loss of the limb's weight-bearing function.

Aim. We present a clinical case of staged treatment of a military patient with a gunshot injury to the left foot, a comminuted calcaneal fracture, and a massive bone and soft-tissue defect.

Materials and Methods. During the first stage, surgical debridement of the wound, eradication of the infectious focus, and implantation of a gentamicin-loaded polymethylmethacrylate (PMMA) spacer were performed to achieve local infection control and preserve the volume of the bone defect. Following stabilization of the local wound condition, soft-tissue reconstruction was carried out using a reverse sural flap, with subsequent closure of the donor site using a split-thickness skin graft.

Results. The treatment resulted in complete coverage of the defect, preservation of flap viability, and creation of favorable conditions for subsequent bone reconstruction.

Conclusions. This case demonstrates the effectiveness of a staged reconstructive approach combining a PMMA spacer and a reverse sural flap for the management of complex traumatic heel defects and preparation of the patient for the next stage of bone defect reconstruction.

Keywords: gunshot wound, bone and soft tissue defect, calcaneal fracture, sural flap, gentamicin-loaded PMMA spacer.

Introduction

Injuries of the distal parts of the lower limb, particularly the calcaneal region, represent a significant challenge in modern reconstructive surgery, as they most commonly result from high-energy trauma such as blast and gunshot injuries and are accompanied by combined defects of soft tissues and bony structures, which are associated with a high risk of infectious complications, prolonged treatment, and loss of the limb's weight-bearing function. The complexity of such injuries, especially in the calcaneal region, is caused by limited availability of well-vascularized local tissues, high mechanical load, and wound contamination, which complicate healing and predispose to osteomyelitis [1]. In the presented case, a particular challenge was the massive bone and soft tissue defect with bone exposure and purulent process, which required a staged approach with an antibiotic-loaded spacer for infection control prior to reconstruction [2]. Equally important is the selection of an optimal reconstructive method, as the limited local tissue availability and the need to restore

adequate blood supply necessitate the use of reliable plastic techniques—the reverse sural fasciocutaneous flap is an effective option for coverage of complex defects [3]; however, its application in combined bone and soft tissue injuries using a cement spacer remains insufficiently described. This clinical case demonstrates the effectiveness of staged surgical treatment using a sural flap to cover a massive calcaneal defect following implantation of an antibiotic-loaded cement spacer, highlighting the significance of this technique for subsequent restoration of the anatomical integrity and function of the lower limb [4,5].

Aim

To demonstrate the feasibility of soft tissue defect coverage of the calcaneal region and the creation of favorable conditions for subsequent reconstruction of anatomical integrity and weight-bearing function of the lower limb in a patient with post-traumatic bone and soft tissue injury through the use of a reverse sural fasciocutaneous flap, with evaluation of the clinical feasibility and effectiveness of this reconstructive method.

Materials and Methods

Description of a clinical case of a patient with a gunshot injury to the heel region. Clinical, radiographic, bacteriological, ultrasonographic, and thermographic methods were used in the study. Staged surgical treatment was performed, including placement of a gentamicin-loaded PMMA spacer and reconstruction of the defect using a reverse sural flap. The study was conducted in accordance with bioethical principles.

Clinical Case Description

Patient P., 42-year-old military serviceman. Admitted on 06.01.2026 to the Municipal Non-Commercial Enterprise “Sviato-Mykhailivska Clinical Hospital, Kyiv” by medical evacuation train with the diagnosis: “Combat trauma (05.01.2026). Gunshot wound of the left foot with a comminuted calcaneal fracture and a massive bone and soft-tissue defect.” The injury was sustained after stepping on a PMF-1 “Lepestok” mine. The patient reported a massive soft-tissue and bone defect in the calcaneal region, pain at the injury site, and general weakness.

Local status (Fig. 1): On the left foot, in the region of the calcaneal tuberosity, a massive, irregularly shaped soft-tissue defect is observed, extending to the posteroinferior aspect of the calcaneal region. The wound is contaminated, with uneven, lacerated, and partially necrotic edges. The surrounding skin is hyperemic and edematous, with signs of traumatic and inflammatory involvement, and a local increase in temperature of the surrounding tissues **is noted**. The wound bed consists of damaged soft tissues with fibrinonecrotic deposits and multiple bone

fragments of the calcaneus; in some areas, exposed bone structures are visible. On palpation, moderate bleeding of the tissues is present, indicating partial preservation of vascularisation. Purulent yellowish-green exudate with a characteristic odour is discharged from the wound, suggesting an infectious-inflammatory process. The weight-bearing function of the left lower limb is severely impaired; independent loading of the calcaneal region is impossible due to pronounced pain and structural insufficiency of the hindfoot. The overall local status is consistent with a severe traumatic bone and soft-tissue defect of the calcaneal region, with signs of tissue necrosis, infection, and disruption of the structural and functional integrity of the foot.

For the purpose of assessing the nature and extent of traumatic injury to the bony structures, on 06.01.2026 (day 1 after injury), the patient underwent radiographic examination of the left foot in the sagittal projection. According to the radiographic findings, in the projection of the calcaneus, pronounced signs of traumatic injury were observed, manifested by the presence of a defect in the calcaneal bone tissue with disruption of its anatomical integrity and structure. Multiple bone fragments of irregular shape and varying sizes are identified within the defect zone, with signs of fragmentation and displacement, corresponding to a comminuted calcaneal fracture. The detected changes are consistent with severe traumatic injury of the calcaneus with formation of a bone defect and the presence of free bone fragments (Fig. 2). Considering the anatomical role of the calcaneus as the primary weight-bearing structure of



Fig. 1. Primary wound (05.01.2026)



Fig. 2. Targeted radiograph: calcaneal bone defect with the presence of bone fragments (06.01.2026)

the hindfoot, the presence of a bone defect necessitates further staged reconstructive treatment.

Considering the presence of necrotic tissues, bone fragments, and signs of infection, during the first stage of treatment on 07.01.2026 (day 2 after injury), a bacterial culture was obtained, and secondary surgical wound debridement was performed in accordance with the principles of damage control surgery, which included meticulous removal of nonviable soft tissues, removal of bone fragments, and irrigation of the wound (Fig. 3). According to the results of the bacteriological examination of the wound exudate, *Klebsiella pneumoniae* sensitive to meropenem and colistin was identified. The infectious process was predominantly localized and manifested by purulent wound discharge, necrotic tissue changes, and local signs of inflammation. No clinical signs of systemic infection or sepsis were observed at the time antimicrobial therapy was initiated. Based on the antibiotic susceptibility testing results, the patient was prescribed systemic antimicrobial therapy with meropenem at a dose of 1 g intravenously every 12 hours in combination with colistin administered at a therapeutic dose adjusted according to body weight, renal function, and current clinical guidelines. The duration of antimicrobial therapy was 10 days. Clinical monitoring of the wound condition and laboratory inflammatory markers was performed throughout the treatment course, and antimicrobial therapy was adjusted when necessary according to the progression of the wound process and microbiological monitoring results.

During the second stage of treatment on January 12, 2026, following partial wound debridement and

with the aim of achieving local infection control, preserving the volume of the bone defect, and preparing for subsequent bone reconstruction, three metal Kirschner wires were inserted into the remaining calcaneus, and a gentamicin-loaded polymethylmethacrylate (PMMA) cement spacer was fixed onto them (Figure 3). This stage was considered the first phase of reconstruction according to the principles of the Masquelet induced membrane technique, as placement of the PMMA spacer provides not only local antibacterial activity and temporary preservation of the defect volume but also creates favorable conditions for the formation of an induced membrane around the spacer. Following stabilization of the soft-tissue coverage and successful control of the infectious process, the second stage of reconstruction is planned. This will involve removal of the spacer while preserving the induced membrane, followed by reconstruction of the bone defect using either a structural bone graft or a bone scaffold.

After successful control of the infectious process and stabilization of the local wound condition, a reconstructive procedure was performed on January 15, 2026 (10 days after injury). The procedure consisted of transfer of a reverse sural fasciocutaneous flap to provide soft-tissue coverage of the calcaneal defect and the previously implanted PMMA spacer. The soft-tissue defect measured 8 × 6 cm. To achieve adequate coverage, a flap measuring 12 × 7 cm was designed and elevated on a vascular pedicle approximately 20 cm in length (Figure 4). Preoperative planning included duplex ultrasonography to identify the peroneal artery perforator and determine the pivot

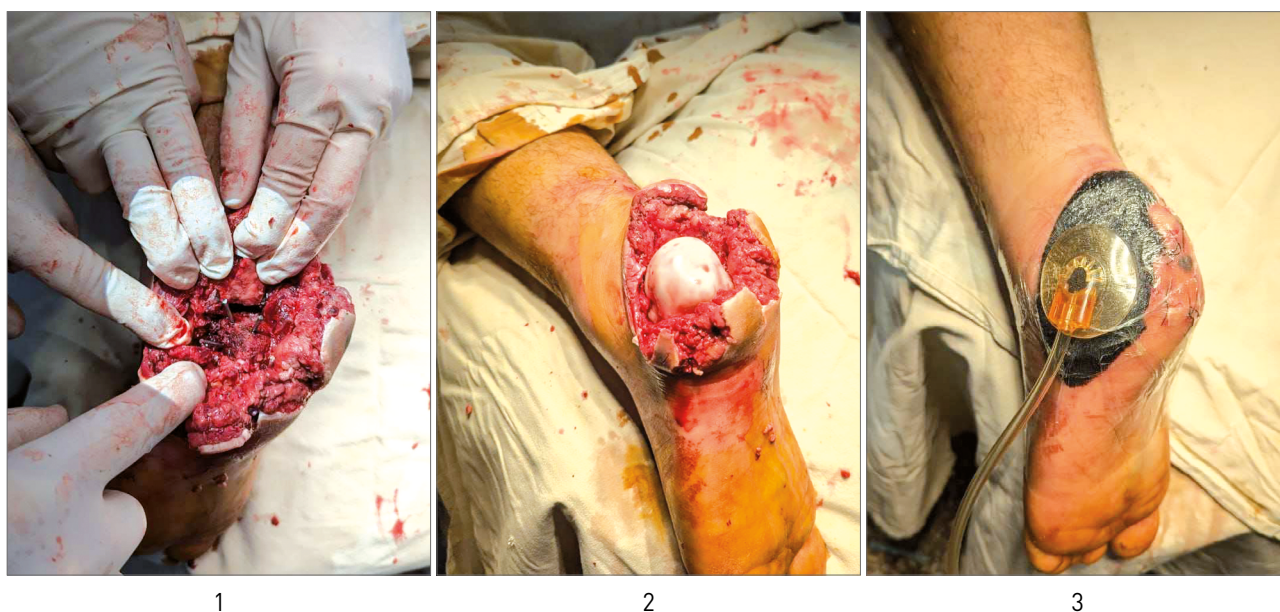


Fig. 3. Secondary surgical wound debridement (1), closure of the left calcaneal defect with a gentamicin-loaded PMMA spacer (2), application of negative pressure wound therapy (3) (operation 07.01.2026)

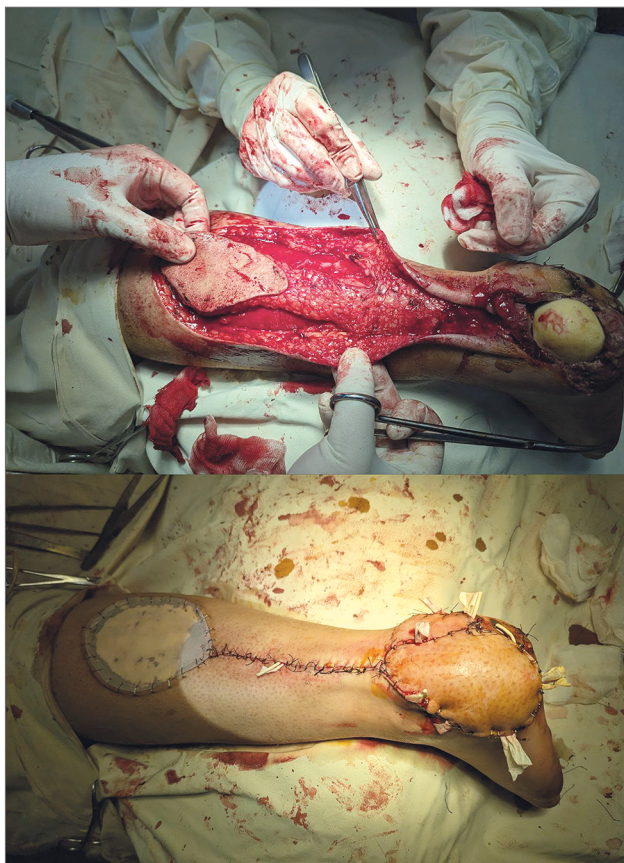


Fig. 4. Transfer of the sural fasciocutaneous flap (operation 15.01.2026)

point of the flap, which was located at the junction of the middle and distal thirds of the leg. During flap elevation, the vascular pedicle and surrounding soft tissues were carefully preserved to maintain adequate arterial inflow and venous drainage. The flap was transferred using an open technique without subcutaneous tunneling, thereby minimizing the risk of pedicle compression. Following mobilization, the flap was reversed into the defect without excessive torsion or tissue tension and secured with interrupted sutures.

The donor site was temporarily covered with an artificial skin substitute. Subsequently, on January 23, 2026 (18 days after injury), eight days after flap harvest, once a healthy granulation tissue bed had developed, the donor site was reconstructed with a split-thickness skin graft.

In the postoperative period, dynamic clinical monitoring of flap viability was performed using thermographic control (Fig. 5), which included assessment of color, temperature, tissue turgor, capillary refill, and the absence of signs of venous congestion or ischemia. Monitoring of the wound healing process, prevention of infectious complications, and ensuring optimal conditions for wound healing were also carried out. As a result of the

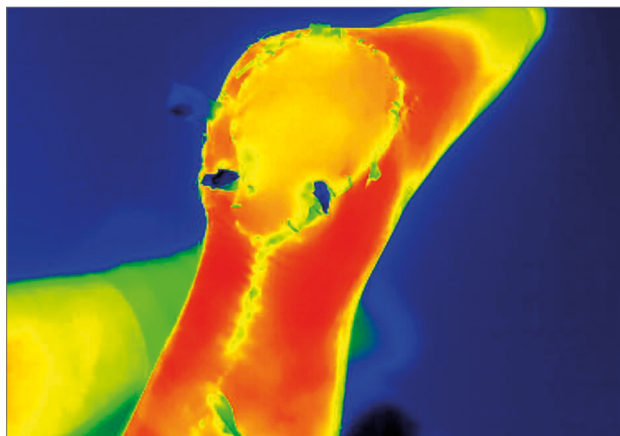


Fig. 5. Thermographic image: viable flap (23.01.2026)

treatment, complete coverage of the soft-tissue defect and restoration of skin integrity were achieved. To confirm this, follow-up targeted radiography of the lower limb was performed (Fig. 6). The prognosis in this case is relatively favorable, provided that further staged reconstructive treatment is continued. The PMMA spacer is planned to remain in the defect area for approximately 2–3 months, which is necessary for complete control of the infectious process, stabilization of the soft-tissue coverage, and formation of an induced membrane around the spacer. The next stage involves its removal followed by replacement of the calcaneal bone defect with a structural bone graft or bone scaffold (vascularised or non-vascularised) in order to restore the anatomical shape of the calcaneal tuberosity. After stabilization of the graft, restoration of the Achilles tendon insertion is planned by its



Fig. 6. Targeted radiograph in the sagittal projection: calcaneal bone defect covered (23.01.2026)

refixation to the reconstructed calcaneus to restore the function of the hindfoot. Further rehabilitation will include a period of immobilisation and unloading of the limb for 6–8 weeks, followed by gradual increase in axial loading and restoration of gait. The overall duration of functional recovery in such cases is typically 6–9 months, depending on graft integration and individual characteristics of tissue regeneration. The presented approach corresponds to modern principles of staged reconstructive treatment of complex bone and soft-tissue defects of the lower limb and is aimed at limb salvage and maximal restoration of its weight-bearing function [2].

Discussion

The problem of reconstructing extensive bone and soft tissue defects of the calcaneal region remains a significant challenge in reconstructive surgery, especially in the context of combat trauma. According to current studies, foot injuries account for up to 8–10% of all combat-related limb injuries, while injuries of the hindfoot, particularly the calcaneus, are associated with significant bone loss and soft tissue defects [4]. In such cases, restoration of the anatomical structure of the calcaneal region is essential for re-establishing anatomical integrity, biomechanical properties, and the weight-bearing function of the lower limb. After achieving control of the infectious process, the next step is coverage of the cement spacer and closure of the soft tissue defect. In this case, a reverse sural fasciocutaneous flap was used. However, the literature also describes the use of other regional soft tissue flaps, as well as free microvascular grafts. In particular, in cases of small defects, local muscle flaps of the foot, such as those based on the flexor digitorum brevis or the abductor digiti minimi, which have a reliable blood supply, may be used [6]. Due to the large size of the defect in this patient, this option was not feasible. In cases of more extensive defects of the hindfoot, free microvascular flaps, including the anterolateral thigh flap or muscle flaps transferred with vascular anastomoses, may be used [7]. Such techniques allow effective coverage of large bone and soft tissue defects; however, they require advanced microsurgical skills. Moreover, there is always a considerable risk of thrombosis and flap necrosis; therefore, this option was not chosen in the present case [7-9].

After wound healing, the cement spacer should be removed, usually after 3–6 months, and replaced using one of the available reconstructive methods, depending on the clinical situation, the extent of the defect, the condition of the soft tissues, their degree of vascularization, and the patient's functional requirements.

One of the possible reconstructive methods is the use of an allogeneic bone scaffold, which provides mechanical support in the defect area and creates a framework for subsequent osteoconduction and gradual replacement of the graft with the recipient's own bone tissue. Allogeneic material allows effective reconstruction of large-volume defects without the need for an additional donor site, thereby reducing surgical trauma to the patient. According to S. Mauffrey et al. [4], the use of allogeneic bone grafts in the treatment of post-traumatic limb bone defects achieves consolidation in approximately 75–85% of cases. Postoperatively, limited immobilization or partial weight-bearing is usually recommended for 6–8 weeks depending on the size of the defect and the condition of the soft tissues. Full weight-bearing is possible after 3–4 months upon radiological confirmation of consolidation, while complete bone remodeling may take from 6 months to 1 year [4]. At the same time, the graft integration largely depends on the condition of the surrounding tissues, their degree of vascularization, and the absence of an active infectious process [10]. In the study by P. V. Giannoudis et al. [5], it is noted that the main factors influencing successful integration of allogeneic grafts are adequate vascularization of the surrounding tissues and the absence of an active infection.

A biologically more favorable method is the use of a vascularized bone scaffold, which is characterized by its own blood supply and is transferred to the defect area together with a vascular pedicle, followed by microvascular anastomosis [11]. The presence of an autonomous blood supply ensures high graft viability, enhances osteogenesis, promotes faster integration and remodeling of bone tissue, and significantly reduces the risk of graft resorption and infectious complications. The most commonly used option for such bone reconstruction is a free fibular graft, as the fibula has sufficient length, high cortical strength, and reliable blood supply via the peroneal artery and accompanying veins, allowing for microvascular anastomoses with recipient vessels [12]. In the calcaneal region, the posterior tibial artery or anterior tibial artery is most commonly used as the recipient vessel, to which the vascular pedicle of the graft is anastomosed [13].

An alternative source of a vascularized bone graft may be the iliac crest, which is transferred on the vascular pedicle of the deep circumflex iliac artery along with accompanying veins [13]. Such a graft has a substantial volume of cancellous bone and is well suited for reconstruction of defects with complex geometry. Less commonly, vascularized grafts from

the radius or rib are used, which may be appropriate for smaller defects. According to J. B. Friedrich et al. [11], the use of vascularized grafts achieves successful integration in 85–95% of cases. Similar results are reported by M. T. Houdek et al. [14], who describe successful reconstruction of segmental bone defects of the lower limb in 91% of patients following the use of vascularized bone grafts. Load-bearing on the affected area is recommended to be restricted for 2–4 weeks; partial weight-bearing may be initiated at 4–6 weeks after placement of the definitive graft, and full weight-bearing at 8–12 weeks after consolidation. Complete remodeling and restoration of foot function following vascularized bone grafting typically take from 3 to 6 months, and in some cases up to 1 year in complex situations involving extensive defects or uncontrolled infection. The use of a vascularized bone graft is critically important in conditions of bone loss and impaired local vascularization, as it provides favorable biological and mechanical conditions for full graft integration, restoration of the anatomical integrity of the calcaneus, and subsequent recovery of the weight-bearing function of the lower limb [15,16].

Another possible reconstructive option is the use of an avascular structural bone graft, which can be harvested from the patient's donor sites (fibula, radius, iliac crest, or rib). Such a graft provides primary mechanical stability and allows restoration of the anatomical shape of the calcaneus, which is essential for subsequent recovery of foot biomechanics. Integration of an avascular graft occurs through gradual revascularization from the surrounding tissues, which is a longer process compared to vascularized grafts. Load-bearing on the foot is recommended to be restricted for 6–10 weeks, sometimes up to 20 weeks depending on the condition of the soft tissues and the stability of fixation. Full weight-bearing of the limb is usually possible after approximately 6 months, while

complete bone remodeling takes from 8 months to 1 year, with a risk of partial resorption of up to 20–30%, especially in the presence of impaired local blood supply [17–20].

The present study has certain limitations associated with the analysis of a single clinical case and the lack of long-term follow-up of functional outcomes after completion of all stages of reconstructive treatment, including replacement of the bone defect and restoration of full weight-bearing of the limb. Future research prospects include the study of long-term outcomes of the use of a reverse sural fasciocutaneous flap in combination with various methods of bone defect reconstruction, as well as the determination of optimal reconstructive strategies to achieve maximal functional recovery of the lower limb.

Conclusions

In the presented clinical case, the study objective was achieved, namely effective coverage of the soft tissue defect of the calcaneal region through the use of a reverse sural fasciocutaneous flap, thereby preparing the patient for subsequent bone reconstruction.

The obtained results demonstrate that the reverse sural fasciocutaneous flap is a reliable option for reconstruction of complex soft tissue defects of the calcaneal region, providing adequate tissue vascularization, coverage of deep anatomical structures, and support for local infection control.

The practical significance of this case lies in confirming the feasibility of using a reverse sural flap for soft tissue reconstruction in patients with extensive traumatic defects of the heel associated with bone loss. This approach enabled successful soft tissue coverage, preservation of flap viability, and creation of favorable conditions for the subsequent stage of osteoreconstruction. However, definitive reconstruction of the calcaneal bone defect, restoration of Achilles tendon insertion, and assessment of long-term functional outcomes remain subjects of further treatment and follow-up.

Article Declarations

Raw Data and Materials. The raw data and materials supporting the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

Study Limitations. This study has several limitations, including the limited sample size and the single-center nature of the study, which may restrict the generalizability of the findings. Further studies with larger cohorts are needed to confirm the obtained results.

Funding. This study received no external funding.

Ethics Approval Statement. The study was conducted in accordance with the principles of bioethics, medical ethics, and the provisions of the Declaration of Helsinki. According to the extract from the protocol of the meeting of the Department of Surgery with the course of Hepatobiliary and Vascular Surgery of the Bogomolets National Medical University, the presented clinical case did not involve biomedical research or additional experimental interventions, and its publication is permitted provided that the principles of confidentiality and anonymity of the patient's personal data are maintained.

Conflict of Interest. The authors declare no conflict of interest. All authors reviewed and approved the final version of the manuscript and consented to its publication. The patient provided written informed consent for the publication of clinical data and photographic materials related to the presented clinical case.

AI Statement. The authors used ChatGPT 5.2 solely for translation, stylistic editing, refinement of wording, and grammatical correction of the text in accordance with the journal's requirements and policies. Artificial intelligence tools were not used to generate scientific data, study results, or conclusions without full authorial control. Written informed consent for the publication of clinical data, examination results, and photographic materials related to the presented clinical case was obtained from the patient.

Author Contributions (CRediT)

Viktoriiia Pohorila: A, B, D, E, G, H, I, J, L. [ORCID: 0009-0009-9935-096X](https://orcid.org/0009-0009-9935-096X)

Pavlo Byk: A, B, C, D, E, F, I, K. [ORCID: 0000-0002-2215-3978](https://orcid.org/0000-0002-2215-3978)

References:

1. Luo S, Jiang Y, Dong Z, Peng X, Shi S, Luo Z, et al. Distally based sural flaps for soft tissue defects following traumatic osteomyelitis of lower leg and foot. *Sci Rep.* 2024;14:23214. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-73492-8>
2. Durand M, Mathieu L, Venant J, Masquelet AC, Collombet JM. Engineering the bone reconstruction surgery: the case of the Masquelet-induced membrane technique. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2025;51(1):138. <https://doi.org/10.1007/s00068-025-02815-9>
3. Prakash O, Ali SS, Khurram MF, Yaseen M. Reverse sural artery flap: a versatile option in distal lower-limb reconstruction. *J Orthop Traumatol Rehabil.* 2024;16(1):20-23. https://doi.org/10.4103/jotr.jotr_1_24
4. Belmont PJ Jr, Schoenfeld AJ, Goodman G. Epidemiology of combat wounds in Operation Iraqi Freedom and Operation Enduring Freedom: orthopaedic burden of disease. *J Surg Orthop Adv.* 2010;19(1):2-7.
5. Georgeanu VA, Gingu O, Antoniac IV, Manolea HO. Current options and future perspectives on bone graft and biomaterials substitutes for bone repair, from clinical needs to advanced biomaterials research. *Appl Sci.* 2023;13(14):8471. <https://doi.org/10.3390/app13148471>
6. Ortak T, Ozdemir R, Ulusoy MG, Tiftikcioglu YO, Karaaslan O, Kocer U, et al. Reconstruction of heel defects with a proximally based abductor hallucis muscle flap. *J Foot Ankle Surg.* 2005;44(4):265-270. <https://doi.org/10.1053/j.jfas.2005.04.001>
7. Yang R, Jin W, Zhang Z, Qi J, Wei Z. The application of chimeric free anterolateral thigh flap and muscle flap for heel ulcer reconstruction: a case series and technical refinements. *JPRAS Open.* 2025;46:100-108. <https://doi.org/10.1016/j.jpra.2025.08.040>
8. Chowdhury MA, Sultana T, Hossain S, Islam S. Use of lateral calcaneal flap for the reconstruction of posterior heel defect. *J Bangladesh Coll Physicians Surg.* 2020;38(3):116-120. <https://doi.org/10.3329/jbcps.v38i3.47058>
9. Hamayun S, Ullah I, Bilal M, Shah SA. Reconstruction of posterolateral heel defect with lateral calcaneal flap: an experience at Burns and Plastic Surgery Center Peshawar. *KJMS.* 2021;14(2):81-87. Available from: <https://kjms.com.pk/index.php/kjms/article/view/91>
10. Schmidt AH. Autologous bone graft: is it still the gold standard? *Injury.* 2021;52 Suppl 2:S18-S22. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2021.01.043>
11. Soucacos PN, Kokkalis ZT, Piagkou M, Johnson EO. Vascularized bone grafts for the management of skeletal defects in orthopaedic trauma and reconstructive surgery. *Injury.* 2013;44 Suppl 1:S70-S75. [https://doi.org/10.1016/S0020-1383\(13\)70016-0](https://doi.org/10.1016/S0020-1383(13)70016-0)
12. Feltri P, Solaro L, Errani C, Schiavon G, Candrian C, Filardo G. Vascularized fibular grafts for the treatment of long bone defects: pros and cons. A systematic review and meta-analysis. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2023;143(1):29-48. <https://doi.org/10.1007/s00402-021-03962-5>
13. He J, Lu Y, Chen Y, Peng Y, Zhu Q, Li Z. Deep circumflex iliac artery-vascularized iliac bone graft for femoral head osteonecrosis: computed tomography anatomical study. *J Reconstr Microsurg.* 2024;40(7):496-503. <https://doi.org/10.1055/a-2238-7798>
14. Migliorini F, La Padula G, Torsiello E, Spiezia F, Oliva F, Maffulli N. Strategies for large bone defect reconstruction after trauma, infections or tumour excision: a comprehensive review of the literature. *Eur J Med Res.* 2021;26(1):118. <https://doi.org/10.1186/s40001-021-00593-9>
15. Feltri P, Solaro L, Di Martino A, Candrian C, Errani C, Filardo G. Union, complication, reintervention and failure rates of surgical techniques for large diaphyseal defects: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2022;12(1):9098. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-12140-5>

16. Tan L, Xing Z, Ji T, Guo W. Effectiveness of free vascularized fibular graft for bone defect after resection of lower limb malignant tumor. Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi. 2019;33(7):850-853. <https://doi.org/10.7507/1002-1892.201810118>
17. Alqarni MA, Alhomayani KM, Bukhary HA. Allograft use in foot and ankle reconstruction: a narrative review of indications, outcomes, and limitations. J Musculoskelet Surg Res. 2026;10:33-39. https://doi.org/10.25259/JMSR_300_2025
18. Wang X, Jia C, Wu H, et al. Activated allograft combined with induced membrane technique for the reconstruction of infected segmental bone defects. Sci Rep. 2024;14:12587. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-63202-9>
19. Temel M, Kahraman A, Atilgan N. Enhancing ankle and foot reconstruction: outcomes and techniques with sural flaps in diverse patient groups. Eur Clin Anal Med. 2024;12(3):50-54. <https://doi.org/10.4328/ECAM.10095>
20. Strafun SS, Shypunov VH, Borzykh NO, Zahovenko MA. The use of neurovascularized flaps in plastic surgery of gunshot defects of the hindfoot. Terra Orthopaedica. 2024;(1):4-11. <https://doi.org/10.37647/2786-7595-2024-120-1-4-11>

Клінічний випадок лікування пацієнта з вогнепальним пораненням та масивним кістково-м'якотканинним дефектом п'яркової ділянки

Вікторія Погоріла, Павло Бик

Кафедра хірургії з курсом гепатобіліарної та судинної хірургії
Національного медичного університету імені О.О.Богомольця, м. Київ, Україна

Анотація. *Вступ.* Ушкодження п'яркової ділянки з поєднаними кістково-м'якотканинними дефектами є складною проблемою реконструктивної хірургії через високий ризик інфекційних ускладнень та втрати опорної функції кінцівки.

Мета. Представлено клінічний випадок поетапного лікування військового пацієнта з вогнепальним пораненням лівої стопи, багатоуламковим переломом п'яркової кістки та масивним кістково-м'якотканинним дефектом.

Матеріали та методи. На першому етапі виконано вторинну хірургічну обробку рани, санацію вогнища інфекції та встановлення РММА-спейсера з гентаміцином для локального контролю інфекційного процесу й збереження об'єму кісткового дефекту. Після стабілізації локального стану проведено реконструкцію м'якотканинного дефекту за допомогою ротіваного сурального клаптя з подальшим закриттям донорської ділянки аутодермотрансплантатом.

Результати. У результаті лікування досягнуто повного укриття дефекту, збереження життєздатності клаптя та створення сприятливих умов для подальшої остеорекострукції.

Висновки. Представлений випадок демонструє ефективність поетапного підходу із застосуванням РММА-спейсера та сурального клаптя для лікування складних травматичних дефектів п'яркової ділянки та підготовки пацієнта до наступного етапу реконструкції кісткового дефекту.

Ключові слова: вогнепальне поранення, кістково-м'якотканинний дефект, перелом п'яркової кістки, ротіваний суральний клапоть, РММА-спейсер з гентаміцином.

Received: April 03, 2026

Accepted: May 25, 2026

Published online: June 30, 2026

UDC: 615.273.53:616.12-089.843:616.12-008.318-085

DOI: [https://doi.org/10.32345/USMYJ.2\(163\).2026.84-90](https://doi.org/10.32345/USMYJ.2(163).2026.84-90)

Клінічний випадок застосування варфарину у пацієнта з серцево-судинною патологією

Мавлуда Кадамова, Інна Афанасьєва

Кафедра клінічної фармакології та клінічної фармації Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Анотація. *Вступ.* Застосування варфарину у пацієнтів із механічними протезами клапанів серця є важливою складовою профілактики тромбоемболічних ускладнень, однак супроводжується ризиком клінічно значущих лікарських взаємодій і геморагічних ускладнень. Особливої уваги потребують пацієнти з коморбідною серцево-судинною патологією, які отримують комбіновану антитромботичну терапію.

Мета. Метою роботи було обґрунтувати значення клініко-фармацевтичного супроводу при застосуванні варфарину у пацієнта з механічним протезом мітрального клапана.

Матеріали та методи. Проведено ретроспективний аналіз медичної документації пацієнта 52 років із хронічною ревматичною хворобою серця після протезування мітрального клапана. Виконано клініко-фармацевтичний аналіз фармакотерапії, оцінку динаміки міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) та аналіз потенційних лікарських взаємодій варфарину з ацетилсаліциловою кислотою (АСК), омепразолом і аторвастатином.

Результати. У пацієнта спостерігалися коливання МНВ у межах 1,8–3,14, що потребувало корекції дози варфарину. Найбільш клінічно значущою була взаємодія варфарину з АСК, що підвищувала ризик геморагічних ускладнень. Регулярний контроль МНВ дозволив стабілізувати показники гемостазу та покращити клінічний стан пацієнта.

Висновки. Представлений клінічний випадок ілюструє значення індивідуалізації антикоагулянтної терапії та клініко-фармацевтичного моніторингу для забезпечення безпеки лікування пацієнтів, які отримують варфарин.

Ключові слова: варфарин, протез серцевого клапана, антикоагулянти, лікарські взаємодії, ацетилсаліцилова кислота, міжнародне нормалізоване відношення.

Вступ

Найефективніший спосіб відновлення функції мітрального клапана – хірургічна корекція, яка дозволяє усунути дегенеративну регургітацію, зберігаючи природну анатомію клапана та мінімізуючи використання штучних матеріалів [1]. Таким чином, частота тромбоемболічних ускладнень після реконструкції мітрального клапана залишається низькою (0,4–1,6% на рік), що свідчить про її високу безпечність та клінічну ефективність у порівнянні з протезуванням [2].

Після реконструкції мітрального клапана зазвичай призначають короткочасну терапію варфарином. Оптимальна схема профілактики тромбозів залишається дискусійною та варіює від АСК до комбінації з варфарином, залежно від ризиків і супутніх хвороб [3]. У пацієнтів, які вже приймають антитромботичні препарати, ймовірність ускладнень може бути підвищеною, тому терапію слід адаптувати індивідуально. Подальші

дослідження допоможуть визначити оптимальні схеми антикоагуляції при коморбідних станах.

Цікавим є розгляд конкретного клінічного випадку застосування варфарину у коморбідного пацієнта після протезування серцевого клапана, що демонструє важливість фармацевтичного контролю лікарських взаємодій та дозволяє оцінити ефективність і безпеку тривалої терапії.

Мета

На прикладі клінічного випадку оцінити ефективність і безпеку застосування варфарину у пацієнта з механічним протезом клапана серця та визначити роль клініко-фармацевтичного моніторингу в оптимізації терапії.

Матеріали і методи

Дослідження проведено із застосуванням кейс-методу з ретроспективним аналізом медичної документації та клініко-лабораторних даних пацієнта. Джерелами інформації слугували амбулаторна карта, результати інструментальних

та лабораторних обстежень, зокрема показники МНВ. Клініко-фармацевтичний аналіз фармакотерапії включав оцінку обґрунтованості призначення лікарських засобів, режиму дозування, тривалості терапії та потенційних лікарських взаємодій.

Додатково проведено нарративний огляд літератури з елементами систематизованого підходу щодо сучасних аспектів застосування варфарину у пацієнтів із механічними клапанами серця. Пошук джерел здійснено у базах даних PubMed та Cochrane Library за період 2020-2026 років. Використано інтегративний підхід до аналізу сучасних наукових даних, що включав оригінальні дослідження, клінічні рекомендації та систематичні огляди, опубліковані англійською мовою. Оцінка потенційних лікарських взаємодій проводилася з використанням бази даних DrugBank Online.

Усі процедури виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Від пацієнта отримано інформовану згоду на використання клінічних даних у наукових цілях та їх анонімізовану публікацію.

Опис клінічного випадку

Анамнез

Чоловік «Х», 52 роки, перебуває під кардіологічним оглядом з приводу хронічної ревматичної хвороби серця. У пацієнта сформувалася комбінована мітральна вада серця з переважанням вираженої мітральної недостатності. У зв'язку з прогресуванням клапанної патології у 2023 році пацієнту було виконано протезування мітрального клапана двостулковим механічним протезом SJM™ Masters Series Mechanical Heart Valve (St. Jude Medical, 25 мм) у кардіохірургічному відділенні. Після оперативного втручання пацієнту призначено довічну антикоагулянтну терапію варфарином із регулярним лабораторним контролем МНВ. На момент проведення аналізу пацієнт отримував терапію варфарином протягом приблизно одного року після протезування клапана.

Із супутніх захворювань у пацієнта діагностовано гіпертонічну хворобу II стадії (2 ступінь) з високим серцево-судинним ризиком, екstrasistolічну аритмію, хронічну серцеву недостатність ІА стадії зі збереженою систолічною функцією лівого шлуночка, перенесений інфаркт міокарда (2021 р.) та атеросклероз коронарних судин. Пацієнт також має надлишкову масу тіла: індекс маси тіла становить 33,2 кг/м², що відповідає ожирінню I ступеня і розглядається як додатковий фактор серцево-судинного ризику. За результатами лабораторних досліджень виявлено

гіперхолестеринемію, підвищення рівня ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) та підвищення індексу атерогенності, що свідчить про наявність атерогенної дисліпідемії та підвищений ризик прогресування атеросклеротичних змін судин.

Клінічні дані на момент аналізу

У момент обстеження пацієнт скаржився на загальну слабкість, епізоди серцебиття та підвищення артеріального тиску.

Об'єктивно: загальний стан задовільний, свідомість ясна, шкірні покриви фізіологічного забарвлення. Артеріальний тиск (АТ) перебував у межах підвищених значень, частота серцевих скорочень (ЧСС) – 78/хв. Під час аускультативної серця вислуховувався характерний металевий тон механічного протеза мітрального клапана. Також відзначалися поодинокі екстрасистоли.

За даними ехокардіографії встановлено наявність комбінованої мітральної вади серця з переважанням мітральної недостатності. Функціонування механічного протеза мітрального клапана задовільне. Систолічна функція лівого шлуночка збережена, фракція викиду склала 62%.

Під час лабораторного контролю системи гемостазу проводився регулярний моніторинг показника МНВ. У процесі спостереження було зафіксовано його зниження до 1,8, що могло свідчити про недостатню антикоагулянтну дію варфарину та підвищення ризику тромбоемболічних ускладнень. У зв'язку з цим проведено індивідуальну корекцію дози варфарину відповідно до результатів контролю МНВ. Корекція дози варфарину проводилася поетапно протягом періоду спостереження відповідно до результатів лабораторного контролю МНВ з метою досягнення цільового терапевтичного діапазону 2,5-3,5.

Призначена фармакотерапія

Пацієнту було призначено комплексну медикаментозну терапію, спрямовану на профілактику тромбоемболічних ускладнень, корекцію артеріальної гіпертензії, лікування хронічної серцевої недостатності та нормалізацію ліпідного профілю. Призначення охоплювало АСК, статини, антигіпертензивні засоби та один представник групи інгібіторів протонної помпи. З метою профілактики тромбоемболічних ускладнень пацієнту призначено антикоагулянтну терапію варфарином у дозі 2,5-5 мг/добу під контролем показника згортання крові. Доза підбиралася індивідуально з підтриманням терапевтичного діапазону МНВ 2,5-3,5 (табл. 1).

Особлива увага приділялася лабораторному контролю системи гемостазу. У процесі терапії варфарином пацієнт проходив багаторазовий

Таблиця 1. Клініко-фармацевтична характеристика призначеної фармакотерапії

Препарат	Доза	Мета призначення
Варфарин	2,5-5 мг/добу (індивідуальна корекція залежно від МНВ)	Профілактика тромбоемболічних ускладнень
Ацетилсаліцилова кислота	75 мг/добу	Антитромбоцитарна терапія
Аторвастатин	20 мг/добу	Корекція дисліпідемії
Бісопролол	5 мг/добу	Для ↓ АТ, ↓ потреби міокарда в кисні
Еналаприл	10 мг 2 р/добу	Для ↓ АТ та ↓ навантаження на серце
Омепразол	20 мг/добу	Для захисту слизової оболонки шлунка

контроль МНВ, що дозволяло своєчасно коригувати дозування препарату та підтримувати його у межах терапевтичного діапазону стандартизованого індексу коагуляції. (рис. 1).

У динаміці лікування відзначалося покращення показників ліпідного метаболізму, що свідчило про зменшення атерогенного ризику та потенційне зниження ймовірності прогресування атеросклеротичних процесів.

Результати спостереження

Після корекції медикаментозної терапії та регулярного кардіологічного спостереження відзначалася позитивна клініко-лабораторна динаміка. Показник МНВ підвищився з 1,8 до 3,14 та досяг терапевтичного діапазону. Спостерігалися стабілізація артеріального тиску (145/90 → 130/80 мм рт. ст.), зменшення проявів екстрасистолії та частоти серцевих скорочень (88 → 78 уд./хв). Пацієнт «Х» відзначав покращення загального самопочуття та підвищення толерантності до фізичного навантаження (табл. 2).

Заключні рекомендації.

Пацієнту показано регулярне спостереження кардіолога за місцем проживання із систематичним контролем артеріального тиску. Рекомендується дотримання збалансованої дієти з обмеженням споживання солі, тваринних жирів та

Таблиця 2. Динаміка клініко-лабораторних показників пацієнта

Показник	До корекції терапії	Після лікування
Артеріальний тиск, мм рт. ст.	145/90	130/80
МНВ	1,8 (↓ терапевтичного рівня)	3,14 (терапевтичний рівень)
Екстрасистолія	Наявна	Поодинокі екстрасистолі
ЧСС, уд./хв	88	78
Самопочуття	Загальна слабкість, серцебиття	Зменшення слабкості та епізодів серцебиття

продуктів із високим вмістом холестерину, з перевагою овочів, фруктів, риби та цільнозернових продуктів. Необхідно визначати рівень холестерину один раз на півроку, проводити щомісячний контроль показника МНВ та суворо дотримуватися призначеної антитромботичної терапії (АСК та варфарину).

Обговорення

Розглянутий клінічний випадок демонструє застосування сучасних підходів до антитромботичної терапії у пацієнтів після протезування

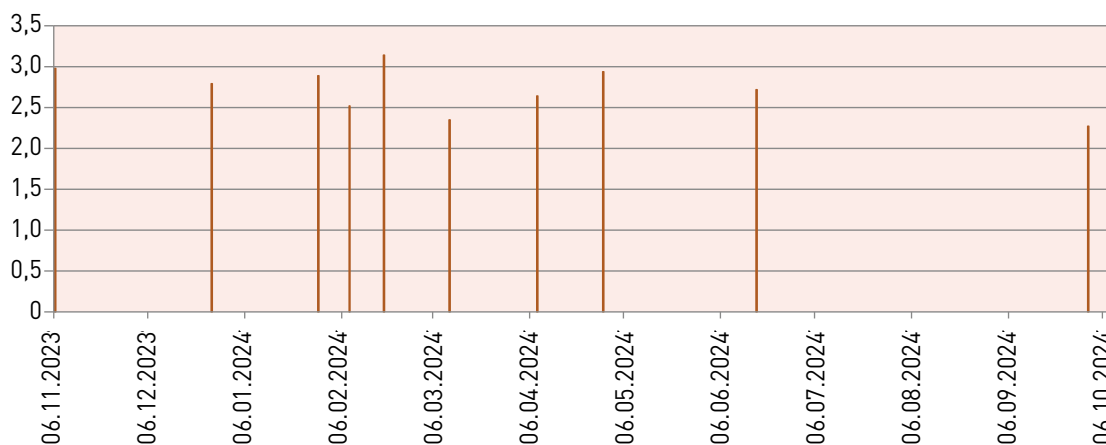


Рисунок 1. Моніторинг МНВ у пацієнта на фоні поетапної корекції дози варфарину в період 11.2023-10.2024.

мітрального клапана. Використання комбінованої схеми лікування (варфарин + АСК) було обґрунтоване наявністю механічного клапана та супутньої ішемічної кардіальної патології та відповідає положенням чинних клінічних рекомендацій European Society of Cardiology [4] та American College of Cardiology/American Heart Association [5]. Згідно з настановами, антикоагулянтна та антиагрегантна терапія є доцільною за наявності показань, за умов ретельного моніторингу показників гемостазу [3, 6]. Обрана фармакотерапевтична стратегія в даному клінічному спостереженні узгоджується з доказовими даними сучасної літератури [1, 7].

Аналіз даних літератури PubMed (2024-2026 рр.) свідчить, що МНВ кожні 3-4 тижні розглядається як стандартний підхід до моніторингу антикоагулянтної терапії варфарином, що дозволяє своєчасно виявляти варіабельність коагуляційних показників [2, 4, 5, 8]. Значущість регулярного моніторингу підвищується за умов поліпрагмазії, змін функції печінки та наявності супутньої патології. У представленому клінічному випадку контроль МНВ проводився щомісячно з подальшою корекцією дози варфарину відповідно до отриманих результатів.

У міжнародних наукових публікаціях повідомляється про важливість індивідуалізації дозування варфарину у пацієнтів після імплантації механічних клапанів серця. Особливу увагу приділено складності терапії, що зумовлена вузьким терапевтичним інтервалом між ефективною та потенційно токсичною дозою препарату [2, 3, 9]. З метою підвищення точності підбору підтримувальної дози варфарину дослідники розглядають використання алгоритмів машинного навчання [10], які дозволяють інтегрувати клінічні, лабораторні та генетичні параметри пацієнтів [11].

У 2024 році китайськими дослідниками було розроблено номограму для прогнозування ризику кровотеч, асоційованих із застосуванням варфарину. Даний інструмент розглядається як допоміжний у клінічному прийнятті рішень, зокрема при індивідуалізації дозування з урахуванням клінічних характеристик пацієнта [12]. Водночас зазначені підходи потребують подальшої валідації та підтвердження клінічної ефективності.

Ретроспективний аналіз даних пацієнта «Х» показав тривале застосування низьких доз АСК як засобу вторинної профілактики атеротромботичних ускладнень з урахуванням індивідуального ризику кровотеч [4, 5, 13]. Даний підхід узгоджується з чинними клінічними рекомендаціями [6, 14], які передбачають застосування антиром-

боцитарної терапії у пацієнтів із хронічним коронарним синдромом [9, 15] та перенесеним інфарктом міокарда за відсутності протипоказань (клас Іа, рівень доказовості В) [16].

У наукових джерелах повідомляється про застосування комбінованої антитромботичної терапії у пацієнтів після кардіохірургічних втручань із встановленням механічного клапана [17]. Варфарин та АСК чинять адитивний вплив на систему гемостазу, що може підвищувати ризик кровотеч. Використання такої комбінації у пацієнтів із механічними клапанами та високим тромботичним ризиком розглядається як потенційно обґрунтоване за умов ретельного контролю МНВ та оцінки індивідуального ризику [8, 17, 18]. У представленому клінічному випадку також використовувався такий лікувальний підхід.

Важливою є також взаємодія варфарину з омепразолом, що має фармакокінетичний характер. Омепразол може інгібувати активність ізоферментів системи цитохрому P450, зокрема CYP2C19 та частково CYP2C9, які беруть участь у метаболізмі варфарину. Це може призводити до підвищення концентрації активної фракції препарату та збільшення показників МНВ [19, 20]. Застосування омепразолу в даній схемі розглядається як гастропротективна стратегія з метою зниження ризику шлунково-кишкових ускладнень на фоні комбінованої антитромботичної терапії [20].

У клінічному випадку пацієнту з коронарним атеросклерозом призначено статини. Аторвастатин метаболізується переважно за участю CYP3A4 та не чинить вираженого інгібуючого впливу на систему цитохрому P450, однак у деяких спостереженнях описано можливе помірне підвищення МНВ після початку терапії, ймовірно внаслідок змін білкового зв'язування або впливу на печінковий метаболізм [21]. Комбінація варфарину з аторвастатином потребує регулярного контролю коагуляційного статусу для своєчасного виявлення можливих геморагічних ускладнень [21, 22].

Поєднання варфарину з антигіпертензивними препаратами, такими як еналаприл та бісопролол, як правило, не асоціюється з клінічно значущими прямими фармакологічними взаємодіями, що свідчить про їхню відносну фармакотерапевтичну сумісність [23].

У представленому клінічному випадку застосування багатокомпонентної фармакотерапії у пацієнта потребує регулярного контролю МНВ, оцінки факторів ризику кровотеч та клініко-фармакологічного моніторингу з метою зменшення ймовірності розвитку потенційних ускладнень.

Висновки

1. У пацієнтів кардіологічного профілю важливим є індивідуальний підхід до антикоагулянтної терапії, що включає регулярний контроль МНВ та оцінку ризику геморагічних і тромбоемболічних ускладнень.

2. Співпраця між клінічним фармацевтом і фармацевтом аптечної практики може сприяти підвищенню безпеки фармакотерапії у пацієнтів із серцево-судинною патологією шляхом виявлення потенційних лікарських взаємодій та забезпечення фармацевтичного супроводу.

Пристатейні розділи

Первинні дані та матеріали. Первинні дані та матеріали, що підтверджують результати цього дослідження, можуть бути надані відповідальним автором за обґрунтованим запитом.

Обмеження дослідження. Дослідження має певні обмеження, зокрема обмежений розмір вибірки та одноцентровий характер дослідження, що може обмежувати узагальнення отриманих результатів. Подальші дослідження із залученням більших вибірок необхідні для підтвердження отриманих даних.

Фінансування. Дане дослідження не отримало зовнішнього фінансування.

Етичне схвалення. Згідно протоколу № 22 засідання кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. Дана робота не потребувала проходження етичної комісії у зв'язку з дотриманням усіх вимог по захисту персональних даних пацієнта. Було отримано письмову інформовану згоду пацієнта на обробку персональних даних.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів. Всі автори дали згоду на публікацію цього рукопису.

Використання штучного інтелекту. Інструменти штучного інтелекту використовувалися виключно для мовного редагування, виправлення граматики та покращення зрозумілості рукопису. Автори перевірили й затвердили остаточну версію тексту та несуть повну відповідальність за зміст статті.

Внесок авторів (CRediT)

Inna Afanaseva: A, B, C, E, G, J, L, M.

[ORCID: 0000-0002-2759-3948](https://orcid.org/0000-0002-2759-3948)

Mavluda Qadamova: B, D, F, H, I, K.

[ORCID: 0009-0008-8998-8559](https://orcid.org/0009-0008-8998-8559)

Література

1. Patel SG, Spertus JA, Fu Z, Jones PG, et al. Quality of life after mitral valve surgery: results from the Cardiothoracic Surgical Trials Network. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2025;S0022-5223(25)00677-4. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2025.08.023>
2. Babadagli HE, Ye J, Chen J, Turgeon R, Wang EH, et al. Efficacy and safety of anti-thrombotic therapy after surgical mitral valve repair: a scoping review. *Open Heart.* 2025;12(1):e003158. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2024-003158>
3. Sallam A, Alabbadi S, Bowdish ME, Tam DY, et al. Durability and outcomes of mitral reintervention after surgical mitral repair in patients 65 years and older in the United States. *Ann Thorac Surg.* 2026;121(4):881-891. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2025.12.040>
4. Praz F, Borger MA, Lanz J, et al. 2025 ESC/EACTS guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J.* 2025;46(44):4635-4736. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaf194>
5. Cohn SL. 2024 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular management before noncardiac surgery: what's new? *Cleve Clin J Med.* 2025;92(4):213-219. <https://doi.org/10.3949/ccjm.92a.24125>
6. Gbreel MI, Elkasaby MH, Hassan M, Becher MU, Balata M. Optimizing antithrombotic therapy following mitral valve repair: a comprehensive network meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord.* 2025;25(1):628. <https://doi.org/10.1186/s12872-025-04974-4>
7. Chaudhri M, Ellebedy M, Al Mahrizi AD, Rajendran P, et al. Postoperative anticoagulation after mitral bioprosthetic valve surgery: a systematic review and meta-analysis of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants versus warfarin. *Cureus.* 2025;17(5):e84846. <https://doi.org/10.7759/cureus.84846>
8. Shikdar S, Vashisht R, Zubair M, et al. International normalized ratio: assessment, monitoring, and clinical implications. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507707/>
9. Guo B, Chen C, Jia J, Zheng J, Song Y, Liu T, et al. A prediction model of stable warfarin doses in patients after mechanical heart valve replacement based on a machine learning algorithm. *Rev Cardiovasc Med.* 2025;26(6):33425. <https://doi.org/10.31083/RCM33425>
10. Fülöp P, Tóth Š, Porubán T, et al. Machine learning for warfarin therapy: a systematic review. *Pharmaceuticals (Basel).* 2025;18(10):1544. <https://doi.org/10.3390/ph18101544>

11. Shamohammadi M, Nazari MA, Mirkalaie SMM, Hosseini K, et al. Artificial intelligence and machine learning for precision warfarin dosing: a comprehensive narrative review. *Eur J Clin Pharmacol.* 2026;82(3):70. <https://doi.org/10.1007/s00228-026-03997-w>
12. Yang S, Yao W. A novel nomogram for predicting warfarin-related bleeding: a retrospective cohort study. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2024;30:10760296241234894. <https://doi.org/10.1177/10760296241234894>
13. Sibbing D, Lavallo Cobo AM, Shi Z, et al. Why low-dose aspirin remains an important antiplatelet in the management of chronic coronary syndromes. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2025;23(5):187-195. <https://doi.org/10.1080/14779072.2025.2505439>
14. Xie Y, Jiang J, Wang J. Management of chronic coronary syndrome: 2024 update. *JACC Asia.* 2025;5(2):327-331. <https://doi.org/10.1016/j.jacasi.2024.12.004>
15. Lemesle G, Didier R, Steg PG, et al. Aspirin in patients with chronic coronary syndrome receiving oral anticoagulation. *N Engl J Med.* 2025;393(16):1578-1588. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2507532>
16. Al Maimani B, Akhter R, Akhond SB, Saha S, et al. Aspirin use in secondary prevention of myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Cureus.* 2025;17(10):e95092. <https://doi.org/10.7759/cureus.95092>
17. Haymart B, Kong X, Ali M, et al. Prevalence of guideline-discordant aspirin use and associated adverse events in patients on warfarin for mechanical valve replacement. *Am J Med.* 2024;137(4):449-453. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2024.01.015>
18. Tanaka N. Aspirin added to warfarin after mechanical valve replacement: cautionary lessons from the ASPIRIN trial. *Circ J.* 2026. Advance online publication. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-25-1147>
19. Wang Z, Yu Q, Warren-Gash C, Bhaskaran K, Leyrat C, Cheung KS, et al. The association between proton pump inhibitors and the risk of gastrointestinal bleeding in oral anticoagulant users. *npj Cardiovasc Health.* 2025;2:11. <https://doi.org/10.1038/s44325-024-00037-3>
20. Manasirisuk P, Sawanyawisuth K, Manasirisuk W. Appropriateness of proton pump inhibitor prescription for prevention of gastrointestinal bleeding in patients receiving warfarin: a real-world database study. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2026;27(1):12. <https://doi.org/10.1186/s40360-025-01063-2>
21. de Burgos-González A, Cea-Soriano L, Huerta-Álvarez C. Association between statin use and major bleeding in patients using direct oral anticoagulants for atrial fibrillation. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2025;34(11):e70245. <https://doi.org/10.1002/pds.70245>
22. Wong AYS, Warren-Gash C, Bhaskaran K, Leyrat C, Banerjee A, Smeeth L, et al. Potential interactions between direct oral anticoagulants and atorvastatin/simvastatin: a cohort and case-crossover study. *Br J Gen Pract.* 2025;75(756):e466-e473. <https://doi.org/10.3399/BJGP.2024.0349>
23. Crader MF, Johns T, Arnold JK. Warfarin drug interactions. In: *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441964/>

Clinical case of warfarin use in a patient with cardiovascular pathology

Mavluda Qadamova, Inna Afanaseva

Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy,
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Address for correspondence:

Qadamova Mavluda

E-mail: kadamova191999@gmail.com

Abstract. *Introduction.* The use of warfarin in patients with mechanical heart valve prostheses is an important component of thromboembolic prevention; however, it is associated with clinically significant drug interactions and hemorrhagic complications. Particular attention should be paid to patients with comorbid cardiovascular diseases receiving combined antithrombotic therapy.

Aim. The aim of this study was to substantiate the importance of clinical and pharmaceutical support in warfarin therapy in a patient with a mechanical mitral valve prosthesis.

Materials and Methods. A retrospective analysis of the medical records of a 52-year-old patient with chronic rheumatic heart disease after mitral valve replacement was performed. Clinical and pharmaceutical analysis of pharmacotherapy, assessment of international normalized ratio (INR) dynamics, and evaluation of potential interactions of warfarin with acetylsalicylic acid, omeprazole, and atorvastatin were carried out.

Results. INR fluctuations within the range of 1.8–3.14 required warfarin dose adjustment. The most clinically significant interaction was identified between warfarin and acetylsalicylic acid, which increased the risk of hemorrhagic complications. Regular INR monitoring allowed stabilization of hemostatic parameters and improvement of the patient's clinical condition.

Conclusions. This clinical case illustrates the importance of individualized anticoagulant therapy and clinical and pharmaceutical monitoring to ensure treatment safety in patients receiving warfarin.

Keywords: warfarin, heart valve prosthesis, anticoagulants, drug interactions, aspirin, international normalized ratio.

Received: April 01, 2026

Accepted: May 22, 2026

Published online: June 30, 2026

UDC: 616.858-07:616.894

DOI: [https://doi.org/10.32345/USMYJ.2\(163\).2026.91-98](https://doi.org/10.32345/USMYJ.2(163).2026.91-98)

Деменція з тільцями Леві: клінічний випадок диференційної діагностики атипового паркінсонізму

Ярослава Петрашевська, Анастасія Шкодінa, Михайло Дельва

Полтавський державний медичний університет, м. Полтава, Україна

Анотація. *Вступ.* Паркінсонізм та деменція становлять значну проблему для сучасного суспільства, адже медицина може запропонувати лише симптоматичне лікування, яке може бути ефективніше за умов діагностики на ранніх етапах прогресування. На сьогоднішній день провести вдалу диференційну діагностику синдрому атипового паркінсонізму та поставити правильний діагноз залишається складною задачею, зокрема в умовах обмежених діагностичних ресурсів.

Мета. Метою дослідження було провести диференційну діагностику атипового паркінсонізму на основі консенсусних міжнародних критеріїв на прикладі клінічного випадку деменції з тільцями Леві, а також продемонструвати діагностичний та терапевтичний процес з використанням клінічних, нейровізуалізаційних, електрофізіологічних та нейропсихологічних критеріїв.

Матеріали та методи. Представлено клінічний випадок пацієнта 75 років з атипичним паркінсонізмом. Надано інформовану згоду на публікацію. Проведено: неврологічне обстеження, нейропсихологічне тестування (Mini-Mental State Examination, Montreal Cognitive Assessment), магнітно-резонансна томографія головного мозку з оцінкою атрофії (шкала Global Cortical Atrophy), електроенцефалографія, леводопа-тест. Діагноз встановлено згідно з критеріями Міжнародного товариства хвороби Паркінсона та рухових розладів, а також консенсусу деменції з тільцями Леві. Тривалість спостереження – 6 місяців.

Результати. Оцінено ефективність терапії інгібіторами холінерастери, антипаркінсонічними препаратами та мелатоніном. Проведено етапну диференційну діагностику атипичного паркінсонізму. Спочатку встановлено діагноз множинної системної атрофії паркінсонічного підтипу на підставі олігобрадикінезії, пластичної гіпертонії, атаксії кінцівок та поганої відповіді на леводопа-тест. Однак виявлення повторних епізодів когнітивних флуктуацій до рівня помірної деменції (MMSE 19-20 балів) та персистуючих візуальних галюцинацій, що є критеріями виключення мультисистемної атрофії, призвело до перегляду діагнозу. Встановлено клінічно вірогідну деменцію з тільцями Леві з усіма чотирма основними ознаками: когнітивними флуктуаціями, візуальними галюцинаціями, клінічно імовірним порушенням поведінки у фазі швидкого сну та паркінсонізмом. Комбінована терапія ривастигміном (3 мг зранку, 1,5 мг на ніч), амантадином (100 мг/добу), левокомом ретард (100/25 мг/добу) та мелатоніном (10 мг) дозволила досягти значного клінічного покращення: зменшення частоти когнітивно-галюцинаторних флуктуацій до 1 разу на 2-3 місяці, покращення когнітивних функцій (MMSE 22 бали), зниження м'язової ригідності та відновлення часткового самообслуговування.

Висновок. Випадок демонструє класичну деменцію з тільцями Леві з усіма чотирма діагностичними ознаками, але ілюструє типові труднощі через перекриття проявів синуклеїнопатій. Рання поява когнітивних флуктуацій, галюцинацій та розлад поведінки під час швидкої фази сну в поєднанні з резистентним паркінсонізмом створює високоспецифічний патерн деменції з тільцями Леві, навіть при наявності атаксії та автономної дисфункції.

Ключові слова: деменція, хвороба тільців Леві, стареча деменція з тільцями Леві, нейродегенеративні захворювання, синуклеїнопатії.

Вступ

В 21 столітті деменція залишається одним з найскладніших у діагностиці та лікуванні діагнозом, і одночасно поступово набуває масштабів епідемії. Найбільш часто діагностованими деменціями залишаються хвороба Альцгеймера, так як вона є діагнозом виключення, та судинна деменція, що виставляється за умов підтвердження судинної катастрофи, що могла стати прекурсором когнітивного дефіциту [1,2]. Проте левова частка деменцій не виникає як окреме захворювання, а стає складовою синдрому атипичного паркінсонізму (АП) [4]. В таких випадках провести диференційну діагностику (ДД) стає набагато складніше, адже когнітивні та поведінкові порушення часто прогресують поступово та непомітно для самих хворих та їх рідних, а от не лікований тривалий час паркінсонізм, змушує звернутися до лікаря при виражених моторних розладах, що зміщує діагностику деменції на задній план [5].

Діагноз деменції з тільцями Леві (ДТЛ) може бути настільки варіабельним у своїх клінічних домінантах на різних етапах захворювання, що варіанти діагнозу можуть коливатися від хвороби Паркінсона з проявами акінетичного кризу і до психотичного нападу. Водночас лікування такого пацієнта завжди буде стояти гостро та змушувати лікаря приймати рішення швидко, якраз на основі ретельного проведення диференційної діагностики хвороби Паркінсона з судинною деменцією та з різними формами АП [4,6]. Найбільше складнощів виникає на етапі ДД атипичного паркінсонізму через перекриття клінічних симптомів, таких як паркінсонізм, когнітивні порушення та вегетативні розлади, що є спільним для різних форм АП. Окремою проблемою є обмеженість в діагностичних методах, таких як DaTSCAN, полісомнографія та визначення специфічних біомаркерів [7]. Актуальність вільного володіння цією ДД полягає у кардинальній різниці медикаментозної терапії, адже препарати першої лінії однієї хвороби часто можуть бути протипоказані при іншій. Так, антихолінестеразні препарати можуть бути ефективними при ДТЛ, але неефективними при мультисистемній атрофії (МСА), дофамінергічні препарати для лікування паркінсонізму можуть провокувати розвиток галюцинаторного синдрому, а антипсихотики, застосовані з метою ліквідації галюцинацій, можуть спричинити різке погіршення стану пацієнта аж до розвитку акінетичного кризу та злякисного нейролептичного синдрому, через феноменальну чутливість до медикаментів [8]. Тож, обізнаність фахівців з різних медичних галузей та на різних рівнях надання ме-

дичної допомоги у диференційній діагностиці АП є актуальним для своєчасної постановки діагнозу та початку відповідного лікування, що значно збільшує ефективність терапії.

Мета

Провести диференційну діагностику атипичного паркінсонізму на основі консенсусних міжнародних критеріїв на прикладі клінічного випадку деменції з тільцями Леві, а також продемонструвати діагностичний та терапевтичний процес з використанням клінічних, нейровізуалізаційних, електрофізіологічних та нейропсихологічних критеріїв.

Матеріали та методи

Об'єктом дослідження став клінічний випадок пацієнта чоловічої статі, 75 років. Клінічний випадок описано з дотриманням принципів конфіденційності та етичних норм згідно з Гельсінською декларацією. Пацієнтом надано письмову інформовану згоду на публікацію клінічних даних. Клінічне обстеження включало детальний збір анамнезу захворювання та життя, опитування родичів щодо ранніх когнітивних та поведінкових змін, комплексний неврологічний огляд. Проводилося динамічне спостереження протягом 6 місяців з повторними неврологічними оглядами. Нейропсихологічне тестування проводилося з використанням стандартизованих шкал: Mini-Mental State Examination (MMSE) для оцінки глобального когнітивного статусу та Montreal Cognitive Assessment (MoCA) для виявлення когнітивних порушень з акцентом на виконавчі та візуально-просторові функції. Тестування проводилося багаторазово для оцінки динаміки когнітивних функцій та виявлення флуктуацій. Нейровізуалізаційні дослідження включали магнітно-резонансну томографію (МРТ) попереково-крижового відділу хребта для виключення вторинних причин болю та рухових порушень, а також МРТ головного мозку (проведено двічі з інтервалом 3 місяці) для оцінки структурних змін, виключення судинної патології та оцінки атрофічних процесів. Оцінка ступеня кортикальної атрофії проводилася за шкалою Global Cortical Atrophy (GCA). Електрофізіологічне дослідження – електроенцефалографія (ЕЕГ) – проводилася для виявлення характерних для деменції з тільцями Леві змін [9].

Діагноз встановлювався згідно з Movement Disorder Society Criteria for MSA (Gilman et al., 2022) [10] та DLB Consortium Criteria (McKeith et al., 2017) [11]. Оцінювалися чотири основні клінічні ознаки ДТЛ (когнітивні флуктуації, візуальні галюцинації, розлад поведінки у фазі швидкого

сну (RBD), паркінсонізм) та підтверджуючі біо-маркери [7,9].

Терапія включала знеболювальні препарати, антипаркінсонічні засоби (амантадин, левоком), інгібітори холінестерази (донепезил, ривастигмін) та мелатонін. Ефективність оцінювалася за динамікою когнітивних функцій, частотою флуктуацій, вираженістю моторних симптомів та рівнем функціональної незалежності.

Опис клінічного випадку

Чоловік, 75 років, з вищою освітою, що працює в академічному середовищі, звернувся до клініки після падіння, що виникло після різкого вставання з ліжка, після чого не зміг самостійно ходити. Відмічав утруднення рухів внаслідок скутості м'язів, що супроводжувалося відчуттям сповільненості. Висловлював скарги на біль у спині, біль у правому кульшовому суглобі та стегні, біль у попереку, скутість рухів, проблеми зі сном у вигляді частих пробуджень.

У 1-й день при огляді у пацієнта виявлено гострий больовий синдром у правій здухвинній ділянці, що віддає в ногу, сідницю та поперек, неможливість повністю розігнути стегно, біль та набряк правого коліна. За даними МРТ ПКВХ виявлено ознаки екструзію L1-L2, секвестровану екструзію L5-S1, відносний центральний та боковий стеноз хребетного каналу в сегментах L1-2-3-4-5-S1, деформуючий спондилоартроз та спондиліоз попереково-крижового відділу хребта, деформуючий остеоартроз клубово-крижових счленувань, ілеопсоїт праворуч з набряком м'яких тканин. У зв'язку з неефективністю декс-кетопрофену та ксефокаму призначено нефопам у дозі 20 мг двічі на день з метою знеболення та протизапального ефекту.

На 5-й день виявлено зменшення больового синдрому, але утримувалася скутість в кінцівках. При неврологічному огляді виявлено: олігобрадикінезія та пластична гіпертонія в усіх кінцівках з акцентом справа, ригідність м'язів шиї, с-м Нойка (+) з 2-х сторін з акцентом справа, двобічна атаксія в руках, с-м Марінеску-Радовічі (+) з 2-х сторін. Зі слів лікуючого лікаря ФРМ – феномен "зубчастого колеса" переважно в нижніх кінцівках спостерігається впродовж останніх 5 років, що зумовлювало утруднення ходи, однак специфічної діагностики та лікування пацієнт не отримував. Зі слів дружини впродовж останніх 10 років відмічаються поведінкові зміни, пацієнт став більш агресивним, погіршилися увага та зорове сприйняття.

Враховуючи атаксію кінцівок та субкортикальні ознаки виключено діагноз ідіопатичної хвороби Паркінсона [12]. Встановлено попередній діа-

гноз: судинний паркінсонізм. Прийнято рішення про проведення леводопа-тесту. Призначено леводопа 250/25 мг по ¼ таб 4 рази на день – 5 днів. Об'єктивна оцінка рухових функцій за стандартизованою шкалою (UPDRS) до та після тесту не проводилася через обмежену рухливість пацієнта; відповідь оцінювалася клінічно – на підставі динаміки м'язового тону та рухової активності пацієнта, що є обмеженням даного опису. За даними МРТ головного мозку виявлено значні інволютивно-атрофічні зміни, більш виражені в лобних долях, виключено наявність перенесених інсультів.

На 7-й день прийому препарату нефопам та 2 день прийому препарату леводопа зі слів медичного персоналу розвився галюцинаторний синдром. Зазначені зміни клінічного стану пацієнта було розглянуто як побічна дія медикаментозного лікування, у зв'язку з чим нефопам та леводопа було відмінено, після чого стан пацієнта покращився.

На 9-й день при повторному огляді невропатолога виявлено: виражена пластична гіпертонія в м'язах кінцівок та шиї, виражена дисметрія при виконанні пальце-носової проби з інтенційним тремором, обмеження активних рухів у правій нозі, індекс Бартела – 15 балів. Призначено амантадин 200 мг внутрішньовенно краплинно 1 раз на добу шляхом повільної інфузії впродовж 5 днів. Через 5 днів відмічалася значне зниження м'язової скутості та появу тремору спокою й інтенційного тремору в кінцівках, з акцентом справа.

На 12-й день госпіталізації згідно з Movement Disorder Society Criteria for the Diagnosis of Multiple System Atrophy (Gilman et al., 2022) встановлено діагноз клінічно вірогідної множинної системної атрофії паркінсонічного підтипу (clinically established MSA-P) на підставі наступних критеріїв:

1. основні ознаки паркінсонізму:

- олігобрадикінезія та пластична гіпертонія в усіх кінцівках з акцентом справа;
 - ригідність м'язів шиї;
 - феномен "зубчастого колеса" (за анамнезом протягом 5 років);
 - позитивний симптом Нойка з обох сторін з акцентом справа;
 - автономна дисфункція – нейрогенний сечовий міхур;
- #### 2. додаткові критерії:
- атаксія кінцівок (тремор: спокою та інтенційний);
 - погана відповідь на леводопу-тест.

Під час тестування виявлено легкі когнітивні порушення за шкалою MMSE – 25 балів. Призна-

чено амантадин 100 мг по 1 таб 2 р/д та донепезил 5 мг по 1 таб зранку.

На 24-й день з'явилося посилення тремору в кінцівках, пацієнт став дезорієнтований у часі, спостерігався візуальний галюциноз, що супроводжувалося нападом порушення свідомості до рівня сопор (ШКГ – 10 балів). За результатами ЕЕГ виявлено поліморфна активність тета-діапазону в лівій скроневій та потиличній ділянках та дифузні гострі хвилі амплітудою, неперевисуючою фонові ритми. При нейропсихологічному тестуванні MMSE – 19 балів. Збільшено дозу донепезилу до 10 мг. Стан пацієнта покращився.

Упродовж наступних 3-х місяців спостерігалися циклічні епізоди погіршення когнітивних функцій, що сягали рівня помірно вираженої деменції, та візуальних галюцинацій, не пов'язаних із зовнішніми факторами. На підставі цієї клінічної ознаки було переглянуто діагноз, оскільки вона є критерієм виключення для МСА.

Враховуючи повідомлення медичному персоналу та близьких про повторювані епізоди збудження під час сну, пов'язані з вокалізацією та складною руховою поведінкою, після пробудження від яких пацієнт не відчував розгубленості чи дезорієнтації та був повністю притомним, підозри на синуклеїнопатію та відсутність доступу до полісомнографії було встановлено клінічно імовірний вторинний розлад поведінки у фазі швидкого руху очей (RBD). Призначено мелатонін 3 мг з подальшою титрацією до 10 мг, відколи було відмічено зменшення вираженості симптомів порушення сну.

На підставі Diagnostic criteria for a clinical diagnosis of DLB by the DLB Consortium (2017) встановлено діагноз клінічно вірогідна деменція з тільцями Леві з когнітивними флуктуаціями за типом утруднення відтворення та візуально-перцептивних порушень, що сягають рівня помірної деменції, психотичними порушеннями у вигляді візуально-просторових галюцинацій та марення, поведінковими порушеннями, вираженим двобічним акінетико-ригідним синдромом зі слабкою відповіддю на дофамінергічні препарати, мозочково-атактичним синдромом, вегетативними розладами.

У пацієнта встановлено основні клінічні ознаки деменції з тільцями Леві – присутні 4 з 4:

1. Флуктуації когнітивних функцій
2. Повторювані добре сформовані деталізовані істинні візуально-просторові галюцинації, що персистували незалежно від медикаментозної терапії

3. Клінічно імовірний розлад поведінки у фазі швидкого сну (RBD) — не підтверджений полісомнографією

4. Синдром паркінсонізму

Допоміжні дані, що допомагають у диференційній діагностиці:

- МРТ головного мозку (повторне): прогресування атрофічних змін: дифузна кортикальна атрофія, атрофія середнього мозку, атрофія гіпокампів з двох сторін (GCA = 26 балів)
- ЕЕГ: поліморфна активність тета-діапазону в лівій скроневій та потиличній ділянках, дифузні гострі хвилі амплітудою, неперевисуючою фонові ритми.

При нейропсихологічному тестуванні MMSE – 20 балів, MoCA – 17 балів, індекс Бартела – 25 балів. Відмінено донепезил. Призначено ривастигмін 1,5 мг по 1 таб 2 р/д, з подальшою титрацією до 3 мг зранку та 1,5 мг на ніч, а також амантадин 100 мг по ½ таб 2 р/д та леводопа ретард 100/25 мг по ½ таб 2 р/д.

На фоні проведеного лікування зменшилася частота когнітивно-галюцинаторних флуктуацій до 1 разу на 2-3 місяці тривалістю 1-2 доби (MMSE – 22 бали), м'язова ригідність зменшилася – стали можливими рухи в кінцівках, знизилася частота рухової поведінки під час сну, з'явилася здатність до часткового самообслуговування у вигляді гігієнічних процедур та вживання їжі.

Обговорення

Представлений клінічний випадок ілюструє типові труднощі диференційної діагностики синуклеїнопатій [13, 14] та демонструє важливість тривалого динамічного спостереження за пацієнтами з атипичним паркінсонізмом. Незважаючи на наявність поведінкових та когнітивних змін за анамнезом (10 років), первинний діагноз МСА-П було встановлено через домінування на момент госпіталізації моторного синдрому (олігобрадикінезія, пластична гіпертонія, атаксія) в поєднанні з нейрогенним сечовим міхуром та чіткою відсутністю відповіді на леводопу. Анамнестичні дані на початку були кваліфіковані як характерологічні а вікові особливості у зв'язку з нормальними показниками тестування когнітивної сфери, а флуктуаційний характер когнітивного дефіциту – ключова ознака ДТЛ – проявився лише в динаміці спостереження. Саме ця часова динаміка і зумовила подальший перегляд діагнозу. Початковий діагноз МСА було переглянуто на користь деменції з тільцями Леві після виявлення повторних епізодів когнітивних флуктуацій та візуальних галюцинацій – ознак, що є критері-

ріями виключення для МСА (Gilman et al., 2022), але ключовими діагностичними маркерами ДТЛ (McKeith et al., 2017).

Клінічна цінність даного випадку полягає у декількох аспектах. По-перше, пацієнт демонстрував усі чотири основні діагностичні ознаки ДТЛ згідно з консенсусними критеріями DLB Consortium (2017): когнітивні флуктуації, візуальні галюцинації, клінічно імовірний RBD та паркінсонізм. По-друге, випадок показує типову діагностичну траєкторію, коли моторні симптоми затуляють когнітивні та психіатричні прояви, які можуть залишатися непоміченими роками. По-третє, успішна комбінована терапія інгібітором холінергастери, помірними дозами дофамінергічних препаратів та мелатоніном дозволила досягти клінічно значущого покращення, що узгоджується з міжнародними рекомендаціями. Особливо важливим є вибір ривастигміну замість донепезилу:

згідно з рандомізованими дослідженнями, ривастигмін демонструє кращу ефективність при ДТЛ завдяки подвійному механізму дії (інгібування ацетилхолінергастери та бутирилхолінергастери), що забезпечує не лише покращення когнітивних функцій, але й зниження вираженості галюцинацій та поведінкових порушень [8,15]. Призначення мелатоніну в дозі 10 мг для корекції RBD виявилось ефективним, що підтверджує його статус як препарату першої лінії при цьому розладі, особливо з огляду на безпечність для когнітивних функцій. Даний випадок також підкреслює можливість точної діагностики ДТЛ навіть за відсутності таких специфічних методів, як DaTSCAN чи полісомнографія, за умови ретельного клінічного обстеження, використання стандартизованих діагностичних критеріїв та мультидисциплінарного підходу. Особливо уваги заслуговує терапевтична логіка ведення пацієнта. На початку гос-

Таблиця 1. Диференційна діагностика атипового паркінсонізму та деменції

Критерій	ДТЛ (DLB)	МСА-П (MSA-P)	Деменція при ХП (PDD)	Судинний паркінсонізм (VaP)	Хвороба Альцгеймера (AD)
Паркінсонізм	✓ (типово асиметр.)	✓✓✓ (домінує)	✓✓ (передую деменції ≥1 р.)	✓ (симетр., акс.)	- (рідко, пізно)
Початок деменції	Рання (до або ≤1 р. від моторних симптомів)	Пізня або відсутня	Пізніша (>1 р. після моторних симптомів)	Ступінчаста, підгостра	Поступова, рання
Когнітивні флуктуації	✓✓✓ (ключова ознака)	-	✓ (помірні)	✓ (ступінчасті)	- (рідко)
Зорові галюцинації	✓✓✓ (повторні, деталізовані)	X (критерій виключення)	✓✓ (часто)	- / рідко	- / рідко
RBD	✓✓ (часто, може передувати)	✓ (часто)	✓✓ (часто)	- (рідко)	-
Автономна дисфункція	✓ (помірна)	✓✓✓ (рання, виражена)	✓ (помірна)	✓ (ортостаз при ЦВХ)	-
Відповідь на леводопу	Помірна/слабка; ризик психозу	Слабка	Добра (на початку)	Слабка/відсутня	-
МРТ головного мозку	Кортик. атрофія, атрофія гіпокампів; відносно збережений стовбур мозку	Атрофія стовбура, мозочка; "хрест" у мості	Кортик. атрофія, атрофія гіпокампів	Лейкоараіоз, лакунарні інфаркти	Атрофія скроневих часток, гіпокампів
ЕЕГ	Тета-/дельта-активність, гострі хвилі	Неспецифічні зміни / норма	Уповільнення фонового ритму	Вогнищеві зміни / уповільнення	Дифузне уповільнення (пізня стадія)
Нейролептична чутливість	✓✓✓ (НЕБЕЗПЕЧНО)	✓ (підвищена)	✓✓ (підвищена)	-	-
Препарати вибору	Ривастигмін, мелатонін; обережно леводопа (низькі дози)	Симптоматичне; леводопа (ефект мінімальний)	Леводопа, ривастигмін/донепезил	Антиагреганти, гіпотензивні; лікування ЦВХ	Інгібітори АХЕ, мемантин

Примітка. ДТЛ — деменція з тільцями Леві; МСА-П — множинна системна атрофія паркінсонічного підтипу; ХП — хвороба Паркінсона; ЦВХ — цереброваскулярна хвороба; АХЕ — ацетилхолінергастери; RBD — розлад поведінки у фазі швидкого руху очей; ✓✓✓ — характерна/виражена ознака; ✓✓ — часта ознака; ✓ — можлива ознака; - — не характерна; X — критерій виключення

піталізації галюцинаторний синдром розвинувся на тлі одночасного прийому нефопаму та леводопи, тому обидва препарати було відмінено. Після встановлення діагнозу ДТЛ леводопу ретард було повторно призначено в мінімальній ефективній дозі (100/25 мг на добу у вигляді леводопи ретард по ½ таб 2 р/д) для корекції акінетико-ригідного синдрому, що є прийнятним підходом при ДТЛ за умови суворого дотримання принципу “починати низько, йти повільно”. Від призначення антипсихотиків свідомо утрималися через феноменальну нейролептичну чутливість при ДТЛ: навіть атипіві антипсихотики здатні спровокувати гострий акінетичний криз та злоякісний нейролептичний синдром з летальним ризиком. Натомість корекцію психотичної симптоматики здійснювали ривастигміном (подвійний механізм дії — інгібування ацетилхолінестерази та бутирилхолінестерази) та поступовим зниженням дози дофамінергічних препаратів до мінімально необхідної. Побічних ефектів від амантадину (100 мг/добу) зафіксовано не було. Така стратегія узгоджується з чинними міжнародними рекомендаціями щодо ведення ДТЛ [8,15]. З позицій диференційної діагностики ДТЛ та деменції при хворобі Паркінсона (PDD), що відображено у табл.1, важливо зазначити, що в даному випадку когнітивні та поведінкові зміни (за анамнезом близько 10 років) передували

або збігалися з появою вираженого моторного синдрому, що відповідає критерію ДТЛ (деменція виникає до або протягом одного року від появи паркінсонізму).

Висновки

Випадок демонструє класичну ДТЛ з усіма чотирма діагностичними ознаками, але ілюструє типові труднощі через перекриття проявів синуклеїнопатій. Зміна діагнозу МСА на ДТЛ підкреслює важливість динамічного спостереження та оцінки когнітивно-психіатричних симптомів при атипівому паркінсонізмі. Рання поява когнітивних флуктуацій, галюцинацій та RBD у поєднанні з резистентним паркінсонізмом створює високоспецифічний патерн ДТЛ, навіть при наявності атаксії та автономної дисфункції. Успішна терапія ривастигміном, низькими дозами дофамінергічних препаратів та мелатоніном підтверджує ефективність персоналізованого підходу. Досягнуте покращення когнітивних функцій, зменшення психозів та відновлення самообслуговування доводить можливість значущого покращення якості життя навіть у складних випадках. Випадок підкреслює потребу в підвищенні обізнаності про ДТЛ, важливість рутинної когнітивної оцінки при паркінсонізмі та необхідність національних протоколів диференційної діагностики синуклеїнопатій.

Пристатейні розділи

Первинні дані та матеріали. Первинні дані та матеріали, що підтверджують результати цього дослідження, можуть бути надані відповідальним автором за обґрунтованим запитом.

Обмеження дослідження. Дослідження має певні обмеження, зокрема обмежений розмір вибірки та одноцентровий характер дослідження, що може обмежувати узагальнення отриманих результатів. Подальші дослідження із залученням більших вибірок необхідні для підтвердження отриманих даних.

Фінансування. Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Стаття є фрагментом ініціативної науково-дослідної роботи «Роль порушень сну та циркадного ритму у діагностиці, прогнозуванні перебігу, реабілітації та комплексному лікуванні розладів психіки та захворювань нервової системи» (No держреєстрації 0124U000094; 2024-2028).


Етичне схвалення. Презентація клінічного випадку проведена у відповідності до стандарту CARE та схвалена на засіданні кафедри нервових хвороб. Пацієнтом та його дружиною надано письмову інформовану згоду на презентацію клінічного випадку, включаючи публікацію клінічних даних, результатів обстеження та анонімізованої медичної інформації в науковій літературі. Персональні дані пацієнта не розголошуються, конфіденційність дотримана відповідно до вимог Гельсінської декларації та локального законодавства про захист персональних даних.

Конфлікт інтересів. Автори засвідчують відсутність конфлікту інтересів. Всі автори ознайомлені з текстом рукопису та надали згоду на його публікацію.

Використання штучного інтелекту. Інструменти штучного інтелекту використовувалися виключно для мовного редагування, виправлення граматики та покращення зрозумілості рукопису. Автори перевірили й затвердили остаточну версію тексту та несуть повну відповідальність за зміст статті.

Внесок авторів (CRediT)Yaroslava Petrashevskaya: ^{D, E, F}ORCID: [0009-0007-2055-6400](https://orcid.org/0009-0007-2055-6400)Anastasia Shkodina: ^{A, B, C}ORCID: [0000-0002-7198-5498](https://orcid.org/0000-0002-7198-5498)Mykhailo Delva: ^{G, H}ORCID: [0000-0001-5648-7506](https://orcid.org/0000-0001-5648-7506) **Література**

- Inoue Y, Shue F, Bu G, Kanekiyo T. Pathophysiology and probable etiology of cerebral small vessel disease in vascular dementia and Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener.* 2023;18(1):46. <https://doi.org/10.1186/s13024-023-00640-5>
- Morgan AE, Mc Auley MT. Vascular dementia: from pathobiology to emerging perspectives. *Ageing Res Rev.* 2024;96:102278. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2024.102278>
- Koros C, Stefanis L, Scarmeas N. Parkinsonism and dementia. *J Neurol Sci.* 2022;433:120015. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2021.120015>
- Borghammer P, Okkels N, Weintraub D. Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies: one and the same. *J Parkinsons Dis.* 2024;14(3):383-397. <https://doi.org/10.3233/JPD-240002>
- Patel BR. Dementia with Lewy bodies. *Continuum (Minneapolis, Minn).* 2025;31(4):956-978. <https://doi.org/10.1212/CONT.0000000000001604>
- Joza S, Hu MT, Jung KY, Kunz D, Stefani A, Dušek P, et al. Progression of clinical markers in prodromal Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies: a multicentre study. *Brain.* 2023;146(8):3258-3272. <https://doi.org/10.1093/brain/awad072>
- Zarkali A, Bartl M, Fox NC, Tan LCS, Mollenhauer B, Weil RS. Diagnostic and other biomarkers of dementia with Lewy bodies: from research to clinical settings. *Lancet Neurol.* 2025;24(12):1053-1065. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(25\)00314-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(25)00314-X)
- Lewy Body Dementia Association. Treatment options for Lewy body dementia. Lilburn (GA): Lewy Body Dementia Association; 2023. Available from: <https://lbdia.org/treatment-options>
- Chatzikonstantinou S, McKenna J, Karantali E, Petridis F, Kazis D, Mavroudis I. Electroencephalogram in dementia with Lewy bodies: a systematic review. *Ageing Clin Exp Res.* 2021;33(5):1197-1208. <https://doi.org/10.1007/s40520-020-01576-2>
- Wenning GK, Stankovic I, Vignatelli L, Fanciulli A, Calandra-Buonaura G, Seppi K, et al. The Movement Disorder Society Criteria for the diagnosis of multiple system atrophy. *Mov Disord.* 2022;37(6):1131-1148. <https://doi.org/10.1002/mds.29005>
- Lewy Body Dementia Association. Professional brief: new DLB diagnostic criteria. Lilburn (GA): Lewy Body Dementia Association; 2023. Available from: <https://lbdia.org/professional-brief-new-dlb-diagnostic-criteria>
- Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015;30(12):1591-1601. <https://doi.org/10.1002/mds.26424>
- Bradfield NI. Mild cognitive impairment: diagnosis and subtypes. *Clin EEG Neurosci.* 2023;54(1):4-11. <https://doi.org/10.1177/15500594211042708>
- Alzheimer's Association. Dementia with Lewy bodies. Chicago (IL): Alzheimer's Association; 2024. Available from: <https://www.alz.org/alzheimers-dementia/what-is-dementia/types-of-dementia/dementia-with-lewy-bodies>
- National Institute on Aging. How Lewy body dementia is treated and managed. Bethesda (MD): National Institutes of Health; 2023. Available from: <https://www.nia.nih.gov/health/lewy-body-dementia/how-lewy-body-dementia-treated-and-managed>

 **Dementia with Lewy bodies: a clinical case study on the differential diagnosis of atypical parkinsonism****Yaroslava Petrashevskaya, Anastasia Shkodina, Mykhailo Delva**

Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine

Abstract. *Introduction.* Parkinsonism and dementia pose a significant challenge to modern society, as medicine can only offer symptomatic treatment, which may be more effective when diagnosed at the early stages of progression. To date, successfully performing a differential diagnosis of atypical parkinsonism syndrome and establishing the correct diagnosis remains a challenging task, particularly given limited diagnostic resources.

Aim. The aim of the study was to conduct a differential diagnosis of atypical parkinsonism based on consensus international criteria, using the example of a clinical case of dementia with Lewy bodies, and to demonstrate the diagnostic and therapeutic process using clinical, neuroimaging, electrophysiological and neuropsychological criteria.

Materials and methods. We present a clinical case of a 75-year-old patient with atypical parkinsonism. Informed consent for publication has been obtained. The following were performed: neurological examination, neuropsychological testing (Mini-Mental State Examination, Montreal Cognitive Assessment), magnetic resonance imaging of the brain with assessment of atrophy (Global Cortical Atrophy scale), electroencephalography, and a levodopa test. The diagnosis was established in accordance with the criteria of the International Society for Parkinson's Disease and Movement Disorders, as well as the consensus on Lewy body dementia. The duration of follow-up was 6 months.

Results. The efficacy of treatment with cholinesterase inhibitors, anti-Parkinson's drugs and melatonin was assessed. A stepwise differential diagnosis of atypical parkinsonism was performed. Initially, a diagnosis of multiple system atrophy of the parkinsonian subtype was established on the basis of oligo-bradykinesia, plastic hypertonia, limb ataxia and a poor response to the levodopa test. However, the detection of recurrent episodes of cognitive fluctuations to the level of moderate dementia (MMSE 19–20 points) and persistent visual hallucinations, which are exclusion criteria for multiple system atrophy, led to a revision of the diagnosis. Clinically probable dementia with Lewy bodies was established, presenting with all four core features: cognitive fluctuations, visual hallucinations, clinically probable behavioural disturbances during rapid eye movement (REM) sleep, and parkinsonism. Combination therapy with rivastigmine (3 mg in the morning, 1.5 mg at night), amantadine (100 mg/day), levodopa retard (100/25 mg/day) and melatonin (10 mg) resulted in significant clinical improvement: a reduction in the frequency of cognitive-hallucinatory fluctuations to once every 2–3 months, improved cognitive function (MMSE 22 points), reduced muscle rigidity and restoration of partial self-care.

Conclusion. This case presents a classic example of Lewy body dementia with all four diagnostic features, but illustrates the typical difficulties arising from the overlap in the manifestations of synucleinopathies. The early onset of cognitive fluctuations, hallucinations and behavioural disturbances during rapid eye movement sleep, combined with resistant parkinsonism, creates a highly specific pattern of Lewy body dementia, even in the presence of ataxia and autonomic dysfunction.

Keywords: dementia, lewy body disease, lewy body type senile dementia, neurodegenerative diseases, synucleinopathies.

Received: April 01, 2026

Accepted: May 25, 2026

Published online: June 30, 2026

UDC: 616.155.3-008.6:616.34-008.9-07-08

DOI: [https://doi.org/10.32345/USMJ.2\(163\).2026.99-105](https://doi.org/10.32345/USMJ.2(163).2026.99-105)

Диференційна діагностика і менеджмент пацієнтів з абдомінальною симптоматикою гіпонатріємії

Вікторія Гарасимчук, Володимир БогомазКафедра внутрішньої медицини інституту стоматології ННІ стоматології
Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Анотація. *Вступ.* Гіпонатріємія є одним із найпоширеніших електролітних порушень у клінічній практиці та може супроводжуватися широким спектром клінічних проявів – від безсимптомного перебігу до тяжких неврологічних і гастроінтестинальних порушень. Зниження концентрації натрію в сироватці крові (Na⁺) може призводити до порушення моторики кишечника та розвитку клінічної картини кишкової псевдообструкції, що створює значні діагностичні труднощі.

Мета. У роботі проаналізовано особливості перебігу гіпонатріємії з абдомінальною симптоматикою на прикладі клінічних випадків та узагальнено сучасні літературні дані щодо розвитку кишкової псевдообструкції при даній дизелектролітемії.

Матеріали та методи. Ми проаналізували два клінічні випадки пацієнтів із тяжкою гіпонатріємією, що супроводжувалася неврологічною симптоматикою та порушенням моторики кишечника з формуванням клінічної картини кишкової псевдообструкції. Проведені лабораторні та інструментальні обстеження дозволили виключити хірургічну патологію та встановити зв'язок клінічних проявів із вираженим електролітним дисбалансом.

Результати. Своєчасна діагностика та корекція гіпонатріємії сприяли регресу клінічної симптоматики та відновленню функціональної активності кишечника.

Висновки. Представлені клінічні випадки підкреслюють важливість оцінки електролітного складу крові у пацієнтів із абдомінальною симптоматикою та необхідність проведення диференційної діагностики з гострою хірургічною патологією органів черевної порожнини.

Ключові слова: гіпонатріємія, водно-електролітні порушення, кишкова псевдообструкція, парез кишечника, клінічний випадок.

Вступ

Гіпонатріємія є одним із найпоширеніших електролітних порушень у клінічній практиці. Зниження рівня натрію в сироватці крові виявляється у 15–30 % госпіталізованих пацієнтів і асоціюється зі зростанням захворюваності та смертності [3,4]. Водночас гастроінтестинальні прояви цього електролітного порушення описані значно рідше і можуть спричинити суттєві клініко-діагностичні труднощі. Гіпонатріємія має поліетіологічне походження та виникає при захворюваннях серцево-судинної системи, нирок, ендокринної патології, побічній дії медикаментів [1,2].

Враховуючи ключову роль натрію в багатьох фізіологічних процесах, клінічні прояви гіпонатріємії мозаїчні та можуть варіювати від безсимптомного перебігу до тяжких і фатальних розладів. Типовою є неврологічна симптоматика

гіпонатріємії, яка включає слабкість, головний біль, порушення свідомості та судом.

У частини пацієнтів є вираженою абдомінальна симптоматика, яка потребує диференційного діагнозу з гострою хірургічною патологією. При гіпонатріємії можливе порушення моторики кишечника, що може клінічно проявлятися картиною кишкової псевдообструкції. Цей стан характеризується симптомами кишкової непрохідності за відсутності механічної перешкоди у просвіті кишечника або зовні та імітує гостру хірургічну патологію органів черевної порожнини. Аналіз клінічних випадків гіпонатріємії з абдомінальною симптоматикою сприяє кращому розумінню клінічного перебігу цього стану та підходів до його своєчасної корекції.

Мета дослідження

Проаналізувати абдомінальну симптоматику та інші клінічні особливості перебігу гіпонат-

ріємії на прикладі двох клінічних випадків та оцінити ефективність корекції водно-електролітних порушень.

Матеріали і методи

У роботі наведено ретроспективний аналіз двох клінічних випадків тяжкої гіпонатріємії, що супроводжувалася абдомінальною симптоматикою та ознаками кишкової псевдообструкції. Дослідження виконано на основі аналізу медичної документації госпіталізованих пацієнтів.

Оцінювали клінічні прояви захворювання, дані фізикального обстеження, результати лабораторних та інструментальних методів дослідження, а також динаміку стану пацієнтів на тлі проведеної терапії. Лабораторна діагностика включала загальноклінічні, біохімічні дослідження крові, визначення електролітного складу крові та показників кислотно-лужного стану. Інструментальні методи обстеження включали електрокардіографію, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, комп'ютерну томографію та магнітно-резонансну томографію відповідно до клінічної ситуації.

Діагностичний підхід при гіпонатріємії включав підтвердження зниження концентрації натрію в сироватці крові, оцінку клінічної симптоматики, аналіз медикаментозного анамнезу, супутніх захворювань та можливих провокуючих факторів. За наявності неврологічної та абдомінальної симптоматики додатково проводили диференційну діагностику з гострою неврологічною патологією та механічною кишковою непрохідністю.

Критеріями кишкової псевдообструкції вважали поєднання клінічних симптомів кишкової непрохідності, зокрема здуття живота, нудоти або блювання, відсутності випорожнень та/або відходження газів, із радіологічними ознаками порушення моторики кишечника за відсутності механічної перешкоди за даними візуалізаційних методів дослідження.

Додатково проведено аналіз сучасних літературних джерел щодо патогенезу, клінічних проявів та менеджменту гіпонатріємії, асоційованої з порушенням моторики кишечника.

Від пацієнтів отримано інформовану згоду на використання клінічних даних у наукових цілях та їх публікацію із дотриманням принципів конфіденційності та біоетики.

Клінічний випадок 1

Чоловік 52 років був госпіталізований до стаціонару зі скаргами на інтенсивний головний біль, запаморочення, порушення ходи за типом атаксії, підвищення артеріального тиску до

160/90 мм рт. ст. Водночас мали місце нудота та блювання, виражене здуття живота, відсутність випорожнень протягом чотирьох діб та відсутність відходження газів. Напередодні до перелічених скарг додалась нестримна гикавка.

З анамнезу захворювання відомо, що симптоми з'явилися п'ять днів до госпіталізації та поступово прогресували. Першою скаргою був головний біль, у зв'язку з чим пацієнт приймав нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) в стандартних дозах, однак без суттєвого ефекту. Надалі стан погіршився: виник епізод блювання, з'явилися тремор верхніх кінцівок та гикавка, після чого пацієнт самостійно звернувся за допомогою. Пацієнт не надавав особливого значення збільшенню живота, відсутності випорожнень та відходження газів протягом декількох днів.

Під час об'єктивного огляду пацієнт був притомним, контактним, дещо збудженим. Відзначалися тремор верхніх кінцівок та незначне уповільнення мовлення. Частота дихання становила 18/хв, SpO₂ – 96 %, артеріальний тиск 160/90 мм рт. ст., частота серцевих скорочень – 90/хв. За даними електрокардіографії патологічних змін не виявлено. Живіт був значно збільшений у розмірах, роздутий, безболісний при пальпації, перистальтика кишечника не вислуховувалася.

У приймальному відділенні пацієнту було встановлено назогастральний зонд, при цьому евакуйовано близько 3 л. застійного шлункового вмісту, що супроводжувалося зменшенням інтенсивності гикавки.

З огляду на клінічну картину потрібно було виключити гостре порушення мозкового кровообігу за ішемічним типом у вертебро-базиллярному басейні. Пацієнта було консультовано неврологом. Клінічних ознак гострої вогнищевої неврологічної патології не виявлено. Комп'ютерна та магнітно-резонансна томографія головного мозку не показали вогнищевої церебральної патології. Таким чином, гостре порушення мозкового кровообігу було виключено і основною нозологічною версією стало отруєння невідомою речовиною. За результатами лабораторних досліджень у пацієнта виявлено лейкоцитоз, помірне підвищення рівня глюкози, С-реактивного білка та фібриногену (табл. 1).

За даними ультразвукового дослідження виявлено помірну гепатомегалію, холецистолітіаз та ознаки кишкової псевдообструкції внаслідок парезу кишечника. Комп'ютерна томографія органів грудної клітки, черевної порожнини та органів малого таза з контрастуванням підтвердила

Таблиця 1. Результати лабораторних досліджень у перший день госпіталізації

Параметр	Значення	Одиниці виміру	Референтний діапазон
Загальний аналіз крові			
Лейкоцити	18,9	×10 ⁹ /л	4,0–9,0
ШОЕ	4	мм/год	2–15
Гемоглобін	155	г/л	120–160
Гематокрит	43	%	36–46
Тромбоцити	332	×10 ⁹ /л	150–400
Біохімічний аналіз крові			
Глюкоза	8,7	ммоль/л	3,3–5,5
С-реактивний білок	6	мг/л	<5
D-димер	0,48	мг/л	<0,5
Фібриноген	7,3	г/л	2–4
Креатинін	67	мкмоль/л	62–106
Сечовина	2,16	ммоль/л	2,5–8,3
АЛТ	68,4	Од/л	<40
АСТ	54,8	Од/л	<40
Білірубін	12	мкмоль/л	5–21
ГГТП	32,4	Од/л	<55
Електролітний склад крові та газометрія			
Натрій (Na ⁺)	113	ммоль/л	135–145
Калій (K ⁺)	3,23	ммоль/л	3,5–5,1
pH	7,39	–	7,35–7,45
pCO ₂	43	мм рт. ст.	35–45
HCO ₃ ⁻	24	ммоль/л	22–26
Лактат	1,1	ммоль/л	0,5–2,2

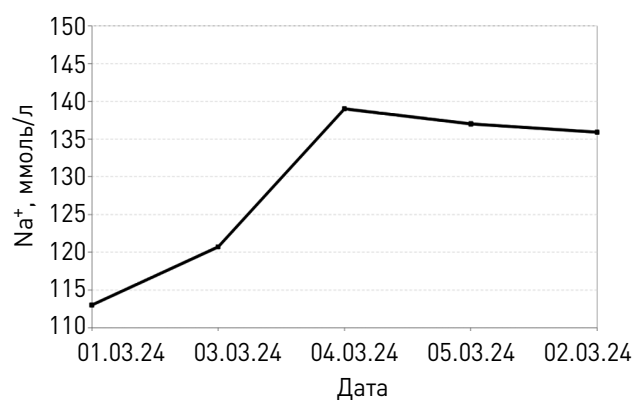
наявність кишкової псевдообструкції, виявила дивертикульоз товстого кишечника без ознак запалення, виключила новоутворення зазначених локалізацій. Таким чином, було виключено механічну кишкову непрохідність та інші ситуації, які могли б потребувати хірургічного лікування.

У перший день перебування пацієнта в клініці було виявлено виражену гіпонатріємію — концентрація натрію в сироватці крові становила 113 ммоль/л, що відповідало критично низькому рівню натрію. Також відзначалося зниження рівня калію до 3,23 ммоль/л, що відповідало легкій гіпокаліємії. Показники кислотно-лужного стану перебували в межах норми (табл. 1).

Виявлена тяжка гіпонатріємія розглядалася як основна причина наявної неврологічної та гастроінтестинальної симптоматики.

Під час уточнення медикаментозного анамнезу встановлено, що крім НПЗП, протягом останніх

5 днів пацієнт приймав індапамід двічі на добу з метою контролю артеріального тиску. З урахуванням отриманих даних клінічну картину було розцінено як медикаментозно-індуковану важку гіпонатріємію та проведено невідкладну корекцію гіпонатріємії шляхом внутрішньовенного введення гіпертонічного розчину натрію хлориду 2,5 % з динамічним контролем концентрації натрію в сироватці крові (рис. 1). На тлі лікування відзначалося поступове підвищення рівня натрію та регрес неврологічної і гастроінтестинальної симптоматики.

**Рис. 1.** Динаміка рівня натрію в сироватці крові пацієнта на тлі проведеної терапії

За інтенсивної терапії вже наступного дня відзначалося покращення клінічного стану пацієнта: зник тремор, знизився артеріальний тиск до 120/80 мм рт. ст., відновилася перистальтика кишечника. Через 4 дні після госпіталізації до відділення інтенсивної терапії пацієнта у задовільному стані було виписано додому. Впродовж його шестимісячного спостереження повторних епізодів гіпонатріємії не відзначалося.

Клінічний випадок 2

Чоловік, 78 років, був госпіталізований бригадою невідкладної медичної допомоги у відділення анестезіології та інтенсивної терапії зі скаргами на загальну слабкість, нудоту, зниження апетиту, абдомінальні болі та дискомфорт без стійкої локалізації. Також відзначалися відсутність стулу протягом 3 днів та значне здуття живота. Пацієнт протягом декількох років хворів на бічний аміотрофічний склероз та перебував під постійним амбулаторним медичним наглядом. У зв'язку з порушенням функції ковтання йому два роки тому було встановлено постійний гастральний зонд, через який здійснювалося ентеральне харчування. Прояви основного захворювання останнім часом залишалися стабільними. Клінічна дестабілізація поступово зростала впродовж кількох днів до госпіталізації. Враховуючи

комплекс ризиків пацієнт був екстрено госпіталізований.

Таблиця 2. Результати лабораторних досліджень другого пацієнта при госпіталізації

Параметр	Значення	Одиниці виміру	Референтний діапазон
Загальний аналіз крові			
Лейкоцити	14,6	$\times 10^9/\text{л}$	4,0–9,0
Лімфоцити	1,5	%	20–34
Нейтрофіли	94	%	45–70
Гемоглобін	99	г/л	130–160
ШОЕ	67	мм/год	2–15
Біохімічний аналіз крові			
С-реактивний білок	208	мг/л	<5
Альбумін	29,6	г/л	35–52
АлАТ	69,7	Од/л	<50
Креатинін	<15	мкмоль/л	62–106
Сечовина	7,04	ммоль/л	2,76–8,07
Прокальцитонін	0,446	нг/мл	<0,5
Електролітний склад крові та газометрія			
Натрій (Na^+)	100	ммоль/л	136–145
Калій (K^+)	2,9	ммоль/л	3,4–4,5
pH	7,28	–	7,3–7,5
pCO ₂	53	мм рт. ст.	35–48
HCO ₃ ⁻	24,9	ммоль/л	18–23
Лактат	1,2	ммоль/л	0,5–2,2

За результатами лабораторних досліджень у перший день госпіталізації виявлено тяжку гіпо-

натріємію та гіпокаліємію (табл. 2). У подальшому на фоні проведеної внутрішньовенної терапії впродовж 8 днів відзначалося поступове підвищення концентрації натрію в сироватці крові до 125–135 ммоль/л. Впродовж перших днів також спостерігалися коливання рівня калію від 2,9 до 5,7 ммоль/л із розвитком як гіпокаліємії, так і гіперкаліємії. На цьому фоні у пацієнта спостерігалися порушення серцевого ритму. За даними моніторингу ЕКГ реєструвалася значна передсердна ектопічна активність та епізоди фібриляції передсердь різної тривалості. Крім того, відзначалася шлуночкова ектопічна активність, включаючи поодинокі, парні та групові екстрасистоли, а також епізоди прискореного ідіоventрикулярного ритму. Виявлені зміни безпосередньо пов'язувалися з електролітними порушеннями, зокрема гіпокаліємією, яка відома як один із ключових факторів розвитку аритмій. Електрокардіографічних ознак ішемії міокарда не фіксувалося.

У лабораторних дослідженнях також виявлено виражений запальний синдром, анемію та гіпоальбумінемію (табл. 2). Виявлені зміни пояснювалися діагностованою при комп'ютерній томографії правобічною полісегментарною позагоспітальною пневмонією. Розпочата комбінована антибіотикотерапія.

За результатами комп'ютерної томографії органів черевної порожнини (рис. 2), не було виявлено ознак механічної обструкції, встановлено паретичне порушення моторики кишечника, що дозволило розцінити абдомінальну симптоматику як кишкову псевдообструкцію, асоційовану з вираженими електролітними порушеннями.

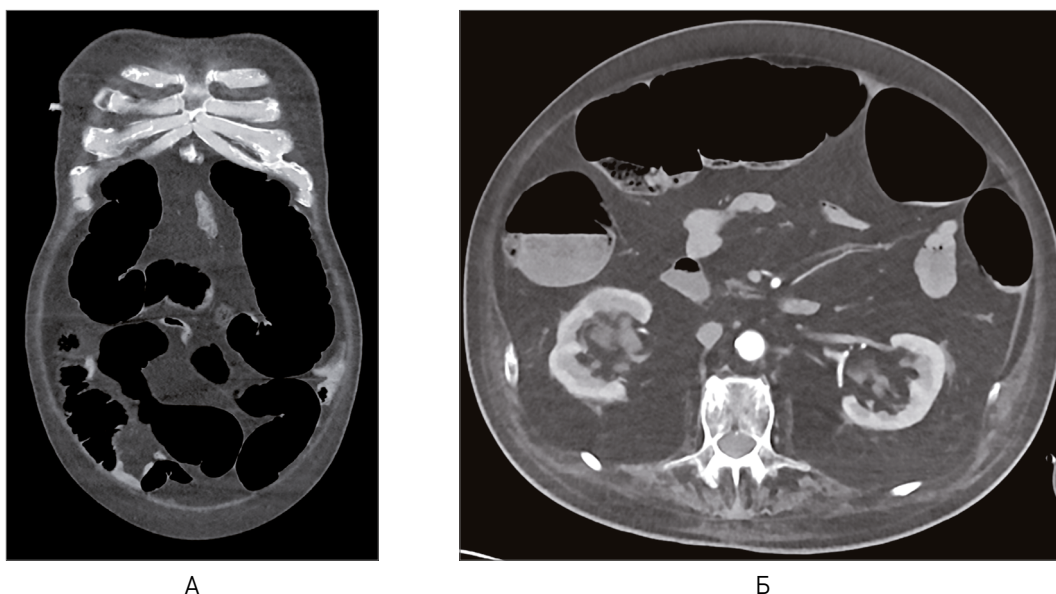


Рис. 2. КТ органів черевної порожнини: А) коронарна проекція; Б) аксіальна проекція

На фоні проведеної терапії з корекцією водно-електролітних порушень та динамічним лабораторним контролем концентрації натрію і калію в сироватці крові відзначалася позитивна динаміка стану пацієнта. Протягом 8 днів рівень натрію в сироватці крові поступово підвищився з 100–103 ммоль/л до 125–135 ммоль/л, що супроводжувалося відновленням функції кишечника та стабілізацією лабораторних показників.

Обговорення

Клінічна картина гіпонатріємії в обох випадках поєднувала неврологічні і гастроінтестинальні симптоми, що були пов'язані з розвитком набряку головного мозку, порушенням нейрональної функції та впливом електролітного дисбалансу на нервово-м'язову передачу.

Зниження концентрації натрію в сироватці крові асоціюється зі збільшенням тривалості госпіталізації хворих, частоти ускладнень і госпітальної летальності [1–3]. Поширеність гіпонатріємії серед госпіталізованих пацієнтів складає 15–30%, а госпітальна летальність сягає 10–20% залежно від тяжкості стану пацієнтів [3,4]. Ризик летальності зростає зі зниженням рівня натрію і перевищує 10 % при концентрації 120–124 ммоль/л та досягаючи 20–30% при рівні <120 ммоль/л [4]. У представлених клінічних випадках рівень натрію становив 113 ммоль/л і 100 ммоль/л, що відповідає тяжкій гіпонатріємії. При цьому у першого пацієнта анамнестично були відсутні тяжкі супутні хронічні захворювання, що сприяло швидкій стабілізації його стану та виписці. Тяжкість гіпонатріємії не є єдиним визначальним фактором прогнозу цього синдрому, натомість провідну роль відіграє характер супутніх захворювань [4].

Лікування тяжкої симптомної гіпонатріємії передбачає своєчасну корекцію концентрації натрію в сироватці крові із застосуванням гіпертонічних сольових розчинів та ретельним лабораторним моніторингом [1,2]. Водночас надмірно швидке підвищення концентрації натрію може призводити до розвитку осмотичного демієлінізуючого синдрому, тому швидкість корекції повинна бути контрольованою. Відповідно до сучасних рекомендацій, підвищення концентрації натрію не повинно перевищувати 10–12 ммоль/л протягом перших 24 годин та 18 ммоль/л протягом 48 годин [1,2]. Корекція супутніх порушень калієвого обміну також є важливою складовою лікування, оскільки коливання концентрації калію можуть сприяти розвитку порушень серцевого ритму, що спостерігалось у другого пацієнта.

У другому клінічному випадку однозначну причину розвитку гіпонатріємії встановити не вдало-

ся. Пацієнт не отримував діуретичної терапії, яка могла б безпосередньо сприяти розвитку електролітних порушень. Ознак гострого ураження нирок, що було початковою діагностичною гіпотезою, за результатами лабораторних досліджень не виявлено. Виникненню тяжкої гіпонатріємії могли сприяти декілька факторів, зокрема похилий вік, недоліки в організації ентерального харчування через гастрозонд, а також наявність полісегментарної позагоспітальної пневмонії. За даними літератури, гіпонатріємія може спостерігатися у пацієнтів із позагоспітальною пневмонією та бути пов'язаною з порушеннями водно-електролітного балансу, зокрема через механізми неадекватної секреції антидіуретичного гормону або гіповолемії [5]. Додаткові лабораторні показники, необхідні для уточнення механізму розвитку гіпонатріємії (осмолярність плазми крові та сечі, концентрація натрію в сечі, рівні тиреотропного гормону та кортизолу), у даному випадку не визначалися.

Порушення електролітного балансу здатне впливати на функціональну активність гладкої мускулатури кишечника, що може призводити до зниження перистальтики [4,6]. Такий стан описується як кишкова псевдообструкція — клінічний синдром, що характеризується клінічними симптомами непрохідності кишечника за відсутності органічної перешкоди, виключеної на підставі додаткових радіологічних обстежень.

Гостра кишкова псевдообструкція, або синдром Ogilvie, є відносно рідкісним, водночас потенційно небезпечним станом, який може виникати внаслідок різних метаболічних, неврологічних порушень та побічних ефектів лікарських засобів [7]. Відомо, що електролітні розлади, зокрема гіпонатріємія, можуть сприяти розвитку порушень моторики кишечника та формуванню клінічної картини псевдообструкції, яка зустрічається близько 0,1% (100 випадків на 100 000 госпіталізацій) [9,10]. У таких випадках клінічна симптоматика може включати здуття живота, нудоту, блювання, відсутність випорожнень та відходження газів, що на початку імітує гостру хірургічну патологію органів черевної порожнини.

У представлених клінічних випадках у пацієнтів спостерігалось поєднання неврологічних і гастроінтестинальних симптомів. Застосування радіологічних досліджень дозволило вже на початковому етапі провести швидку диференціальну діагностику з гострими хірургічними захворюваннями органів черевної порожнини. Проведені лабораторні дослідження дозволили виявити важливу патогенетичну ланку захворювання та обґрунтувати необхідність корекції дизелектро-

літемії. Ці та подібні, описані раніше клінічні спостереження [4,10], підкреслюють важливість своєчасної оцінки електролітного балансу у пацієнтів із незрозумілими гастроінтестинальними симптомами. За даними літератури, гіпонатріємія частіше виникає у жінок, осіб старшого віку та пацієнтів після тривалого прийому тіазидних або тіазидоподібних діуретиків.

Своєчасна оцінка електролітного складу крові та візуалізація органів черевної порожнини у пацієнтів з псевдообструкцією є необхідними для встановлення правильного діагнозу і ранньої корекції водно-електролітних порушень, що сприятиме регресу клінічних симптомів, відновленню моторики кишечника та дозволить уникнути небезпечних інвазивних втручань.

Висновки

1. Гіпонатріємія може проявлятися абдоминальними симптомами, пов'язаними з порушенням моторики кишечника, що може імітувати гостру хірургічну патологію органів черевної порожнини та ускладнювати клінічну діагностику.

2. Визначення концентрації електролітів (Na^+ , K^+ , Cl^-) має бути одним з першочергових лабораторних досліджень у пацієнтів з поєднанням неврологічних та гастроентерологічних симптомів.

3. Мультидисциплінарний клінічний підхід у менеджменті таких пацієнтів сприяє своєчасній діагностиці дизелектролітних розладів та їх ефективному лікуванню.

Пристатейні розділи

Первинні дані та матеріали. Первинні дані та матеріали, що підтверджують результати цього дослідження, можуть бути надані відповідальним автором за обґрунтованим запитом.

Обмеження дослідження. Дослідження має певні обмеження, зокрема обмежений розмір вибірки та одноцентровий характер дослідження, що може обмежувати узагальнення отриманих результатів. Подальші дослідження із залученням більших вибірок необхідні для підтвердження отриманих даних.

Фінансування. Дослідження не отримувало зовнішнього фінансування.

Етичне схвалення. Згідно з протоколом засідання кафедри внутрішньої медицини інституту стоматології ННІ стоматології НМУ імені О.О. Богомольця. Ця робота не потребувала розгляду комісією з питань етики у зв'язку з дотриманням усіх вимог щодо захисту персональних даних пацієнта. Було отримано письмову інформовану згоду пацієнта на обробку персональних даних.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів. Від пацієнтів при госпіталізації отримано інформовану згоду на використання клінічних даних та їх публікацію. Усі автори ознайомлені з текстом рукопису та надали згоду на його публікацію.

Використання штучного інтелекту. Автори використовували ChatGPT (OpenAI, Сан-Франциско, США) для мовного редагування англійського тексту. Усі фрагменти, створені за допомогою ШІ, були перевірені авторами для забезпечення точності та достовірності.

Author Contributions / Внесок авторів (CRediT)

Volodymyr Bohomaz: A, B, C, E, F, I, K, L

ORCID: 0000-0003-1493-6558

Viktoriia Harasymchuk: A, B, C, D, E, G, H, J

ORCID: 0009-0003-1013-829X

Література

1. Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, Annane D, Ball S, Bichet D, et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29 Suppl 2:i1-i39. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfu040>
2. Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, Korzelius C, Schrier RW, Sterns RH, et al. Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia: expert panel recommendations. *Am J Med*. 2013;126(10 Suppl 1):S1-S42. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2013.07.006>
3. Upadhyay A, Jaber BL, Madias NE. Incidence and prevalence of hyponatremia. *Am J Med*. 2006;119(7 Suppl 1):S30-S35. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2006.05.005>
4. Chawla A, Sterns RH, Nigwekar SU, Cappuccio JD. Mortality and serum sodium: do patients die from or with hyponatremia? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(5):960-965. <https://doi.org/10.2215/CJN.10101110>
5. Cuesta M, Garrahy A, Thompson CJ. Hyponatraemia in patients with community-acquired pneumonia: prevalence and aetiology, and natural history of SIAD. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019;90(5):744-752. <https://doi.org/10.1111/cen.13937>
6. De Giorgio R, Knowles CH. Acute colonic pseudo-obstruction. *Br J Surg*. 2009;96(3):229-239. <https://doi.org/10.1002/bjs.6486>

7. Jain A, Vargas HD. Advances and challenges in the management of acute colonic pseudo-obstruction. *Clin Colon Rectal Surg.* 2012;25(1):37-45. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1301754>
8. Du C, Iftikhar N, Ganti L, Smith-Gonzalez A. Acute colonic pseudo-obstruction: a case of Ogilvie syndrome. *Cureus.* 2024;16(8):e66038. <https://doi.org/10.7759/cureus.66038>
9. Lutz P, Jurand L, Becker G, Henne-Bruns D, Knippschild U. Acute colonic pseudo-obstruction associated with hyponatremia and syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Z Gastroenterol.* 2010;48(5):585-588. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1245400>
10. Ahmed S, Sharman T. Intestinal pseudo-obstruction. In: *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560669>

Differential diagnosis and management of patients with abdominal manifestations of hyponatremia

Viktoriia Harasymchuk, Volodymyr Bohomaz

Department of Internal Medicine, Institute of Dentistry, Educational and Scientific Institute of Dentistry, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Abstract. *Introduction.* Hyponatremia is one of the most common electrolyte disorders in clinical practice and may present with a wide range of manifestations, from asymptomatic cases to severe neurological and gastrointestinal disturbances. Decreased serum sodium (Na^+) levels can impair intestinal motility and lead to the development of intestinal pseudo-obstruction, creating significant diagnostic challenges.

Aim. This study analyzes the clinical features of hyponatremia with abdominal manifestations based on clinical cases and summarizes current literature data regarding the development of intestinal pseudo-obstruction in this electrolyte imbalance.

Materials and Methods. Two clinical cases of patients with severe hyponatremia accompanied by neurological symptoms and impaired intestinal motility with features of intestinal pseudo-obstruction were analyzed. Laboratory and instrumental investigations allowed exclusion of surgical pathology and established the association between clinical manifestations and severe electrolyte imbalance.

Results. Timely diagnosis and correction of hyponatremia resulted in regression of clinical symptoms and restoration of intestinal function.

Conclusions. The presented clinical cases emphasize the importance of assessing serum electrolyte levels in patients with abdominal symptoms and the need for differential diagnosis with acute surgical pathology of the abdominal organs.

Keywords: hyponatremia, water-electrolyte imbalance, intestinal pseudo-obstruction, intestinal paresis, clinical case.

Received: April 05, 2026

Accepted: May 23, 2026

Published online: June 30, 2026

UDC: 616.921.5-021.3-07:616.4-006.44-085-036.1:615.472.5

DOI: [https://doi.org/10.32345/USMJ.2\(163\).2026.106-111](https://doi.org/10.32345/USMJ.2(163).2026.106-111)

Лихоманка неясного генезу у пацієнта на підтримувальній терапії В-клітинної лімфони

Софія Молоштан, Леонід Павловський, Артем Акімов

Кафедра внутрішньої медицини з курсом гастроентерології
Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна

Анотація. Вступ. Пацієнти з В-клітинними лімфомами належать до групи високого ризику розвитку інфекційних ускладнень через вторинну гіпогаммаглобулінемію, імуносупресивну терапію та тривале використання центрального венозного доступу. У цій категорії хворих бактеріємії часто пов'язані з катетер-асоційованими інфекціями та можуть бути спричинені неферментуючими грамнегативними мікроорганізмами з природною антибіотикорезистентністю, що ускладнює вибір емпіричної терапії.

Мета. Метою роботи було проаналізувати клінічні особливості, діагностичні підходи та тактику лікування бактеріємії, спричиненої *Stenotrophomonas maltophilia*, у пацієнта з В-клітинною лімфоною, який отримував підтримувальну анти-CD20 терапію, з оцінкою ролі порт-системи як можливого джерела інфекції.

Матеріали та методи. Проаналізовано клінічний випадок пацієнта з В-клітинною лімфоною та підозрою на катетер-асоційовану інфекцію кровотоку. Оцінювали клінічні прояви, лабораторні маркери системного запалення, результати гемокультури, антибіотикочутливість збудника, ефективність емпіричної та скоригованої антибактеріальної терапії, а також клінічну динаміку після видалення центрального венозного катетера.

Результати. Клінічний перебіг характеризувався лихоманкою без чітко визначеного первинного вогнища інфекції та підвищенням лабораторних маркерів системного запалення. У гемокультурі виявлено *Stenotrophomonas maltophilia* з визначенням антибіотикочутливості. Емпірична антибактеріальна терапія широкого спектра була неефективною через природну резистентність збудника. Після корекції антибактеріального лікування відповідно до результатів антибіотикограми та видалення центрального венозного катетера відзначено клінічне покращення і нормалізацію лабораторних показників.

Висновки. Представлений випадок демонструє клінічну значущість *Stenotrophomonas maltophilia* як опортуністичного патогена в онкогематологічних хворих та підкреслює важливість індивідуалізованого підходу до лікування інфекцій кровотоку в цій групі пацієнтів.

Ключові слова: лихоманка неясного генезу, В-клітинна лімфома, порт-система, катетер-асоційовані інфекції, *Stenotrophomonas maltophilia*.

Вступ

Лихоманка неясного генезу у пацієнтів із В-клітинними лімфомами на підтримувальній терапії залишається актуальною проблемою через медикаментозно індуковану імуносупресію, атиповий перебіг інфекцій та часті інвазивні втручання [1,2]. Використання центрального венозного доступу, зокрема порт-систем, покращує якість життя, але підвищує ризик інфекційних ускладнень, у тому числі з боку умовно-патогенної флори, що може маскуватися під неінфекційні причини лихоманки [3,4]. Несвоєчасна діагностика джерела призводить до затримки лікування, ускладнень і порушення безперервності протипухлинної терапії [5].

Мета

Проаналізувати клінічні та діагностичні особливості лихоманки неясного генезу у пацієнта з В-клітинною лімфоною, який проходить підтримувальну терапію, та продемонструвати важливість оцінки порт-системи як потенційного джерела бактеріємії у пацієнта з медикаментозно індукованою імуносупресією для оптимізації тактики лікування та забезпечення безперервності протипухлинної терапії.

Матеріали і методи

Проведено ретроспективний аналіз клінічного випадку пацієнта з В-клітинною лімфоною на тлі підтримувальної анти-CD20 терапії, госпіталізованого з лихоманкою неясного генезу. Оцінювали

клінічний перебіг, лабораторні маркери запалення, результати мікробіологічного дослідження крові з антибіотикочутливістю, дані інструментальних обстежень, динаміку антибактеріальної терапії та роль порт-системи як потенційного джерела інфекції. Для інтерпретації використано стандарт «Лімфоми» та NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (B-Cell Lymphomas, Version 1.2026).

Опис клінічного випадку

Пацієнт А., 40 років, госпіталізований зі скаргами на періодичне підвищення температури тіла до 40,6 °С, озноб, слабкість, головний біль та важкість за грудиною. Захворювання тривало близько двох тижнів і розпочалося із субфебрилітету з подальшим підвищенням до 39–40 °С. Амбулаторно отримував ібупрофен, згодом-цефподоксим 200 мг без ефекту, у зв'язку з чим був скерований на стаціонарне лікування.

З анамнезу відомо, що раніше мав епізоди слабкості, субфебрилітету та нічну пітливість. Під час дообстеження виявлено внутрішньогрудну, черевну та заочеревинну лімфаденопатію. Через відсутність доступних периферичних лімфатичних вузлів виконано трепан-біопсію кісткового мозку встановлено діагноз, за результатами якої встановлено діагноз: неходжкінська В-клітинна лімфома з клітин маргінальної зони, асоційована зі слизовою оболонкою (MALT-лімфома), IVB стадія, клінічна група 2. Пацієнт отримував індукційну терапію ритуксимабом 1 раз на тиждень протягом 6 тижнів із подальшою підтримувальною анти-CD20 терапією 1 раз на 2 місяці; останнє введення виконано за 12 днів до фебрильної реакції. Для довготривалого венозного доступу було імплантовано порт-систему.

При госпіталізації загальний стан був середньої тяжкості. Температура тіла становила 38,7 °С, АТ-132/86 мм рт. ст., ЧСС-102/хв, SpO₂-98%. За даними фізикального обстеження патологічних змін з боку органів грудної та черевної порожнини не виявлено.

У стаціонарі проведено розширене лабораторно-інструментальне обстеження для встановлення причини лихоманки неясного генезу. Воно включало загальноклінічні та біохімічні аналізи крові, а також визначення рівнів С-реактивного білка та прокальцитоніну як маркерів системного запалення.

За результатами досліджень встановлено значне підвищення С-реактивного білка-86,78 мг/л та прокальцитоніну-9,429 нг/мл, що відповідає високому ризику тяжкої бактеріальної інфекції/сепсису. ШОЕ становила 33 мм/год. Рівень

IgG-5,61 г/л, що відповідає вторинній гіпогаммаглобулінемії. Рівні IgM та IgA не визначались. Абсолютна кількість нейтрофілів- $4,1 \times 10^9$ /л, лімфоцитів- $0,89 \times 10^9$ /л, ознак нейтропенії не виявлено. Пацієнт отримував анти-CD20 терапію ритуксимабом; останнє введення виконано за 12 днів до фебрильної реакції, що узгоджується з розвитком імуносупресії на тлі тривалої терапії [6]. Інші лабораторні показники перебували в межах норми.

З метою виключення бактеріємії та септичних ускладнень виконано бактеріологічний посів крові з периферичної вени з визначенням антибіотикочутливості. Проведено також мікологічне дослідження крові з оцінкою чутливості до антимікотиків. Скринінг на ВІЛ 1/2, HBsAg, HCV, сифіліс і туберкульоз-негативний.

Інструментальна діагностика, включно з КТ органів грудної клітки, черевної порожнини та малого таза з внутрішньовенним контрастуванням, не виявила ознак прогресування лімфопроліферативного процесу, нових вогнищевих або інфільтративних змін чи очевидного джерела інфекції. За результатами консультації гематолога даних за гематологічне прогресування захворювання не отримано.

До отримання результатів бактеріологічного дослідження з урахуванням високих рівнів маркерів запалення призначено емпіричну терапію: меропенем у дозуванні 1000 мг та флуконазол (2 мг/мл) 100 мл. Протягом 3 діб клінічного покращення не було, зберігалися гарячка та інтоксикація. У зв'язку з відсутністю ефекту меропенем відмінено та призначено левофлоксацин (5 мг/мл, 100 мл внутрішньовенно краплинно).

З урахуванням клінічних, лабораторних та інструментальних даних проведено диференційну діагностику між інфекційною природою лихоманки, прогресуванням лімфопроліферативного процесу та катетер-асоційованими ускладненнями. Відсутність ознак прогресування лімфоми за даними КТ і консультації гематолога та підвищення маркерів запалення свідчили на користь інфекційного генезу лихоманки.

Після отримання результатів бактеріологічного дослідження крові виявлено ріст аеробних і факультативно-анаеробних мікроорганізмів, ідентифікованих методом MALDI-TOF як *Stenotrophomonas maltophilia*. За антибіотикограмою ізолят мав проміжну чутливість до левофлоксацину (МІК 4,0) та триметоприму/сульфаметоксазолу (МІК $\leq 20,0$), а також чутливість до тікарциліну/клавуланату (МІК $\leq 8,0$). Водночас тікарцилін/клавуланат був недоступний, що обмежувало вибір етіотропної терапії.

На підставі клініко-лабораторних даних та результату бактеріологічного дослідження периферичної крові встановлено діагноз: бактеріємія, спричинена *Stenotrophomonas maltophilia*, із розвитком синдрому системної запальної відповіді на тлі медикаментозно індукованої імуносупресії. Джерело бактеріємії на цьому етапі залишалося остаточно не встановленим. З урахуванням наявності імплантованої порт-системи її розглядали як одне з можливих джерел інфекції.

Застосування левофлоксацину протягом 5 днів не супроводжувалося клінічною позитивною динамікою, у зв'язку з чим антибактеріальну терапію було скориговано відповідно до результатів антибіотикочутливості. З огляду на відсутність клінічної відповіді, обмежений спектр альтернатив та відому ефективність триметоприму/сульфаметоксазолу (TMP/SMX) при інфекціях, спричинених *S. maltophilia*, терапію було змінено на TMP/SMX.

Дозування розраховували за триметоприм-компонентом із цільовою дозою близько 10 мг/кг/добу, відповідно до клінічного алгоритму UpToDate [7]. Пацієнт отримував TMP/SMX 480 мг внутрішньовенно по 3 ампули 4 рази на добу протягом 5 днів, після чого, на тлі клінічно-

го покращення, був переведений на пероральний прийом TMP/SMX 480 мг по 4 таблетки 3 рази на добу ще протягом 9 днів. Загальна тривалість терапії становила 14 днів.

На 2-й день лікування виконано бактеріологічний посів крові з порт-системи, ріст мікроорганізмів не виявлено. Однак діагностична цінність результату була обмеженою, оскільки дослідження проведено після початку етіотропної терапії та без одночасного забору периферичної крові. Через неодноточний відбір зразків оцінка differential time to positivity була неможливою.

З огляду на здатність *Stenotrophomonas maltophilia* формувати біоплівки та асоціюватися з інфекціями центральних венозних катетерів, рекомендовано видалення порт-системи як потенційного джерела персистенції інфекції. Після її видалення мікробіологічне дослідження кінчика катетера не проводилося.

На тлі терапії досягнуто клінічного одужання з повним регресом фебрильного синдрому та нормалізацією лабораторних показників запалення. Температура нормалізувалася на 3-й день етіотропного лікування, стабілізація лабораторних показників - на 10-й день антибактеріальної терапії.

Таблиця №1. Хронологія клінічного перебігу, лабораторних показників та антибактеріальної терапії у пацієнта з бактеріємією, спричиненою *Stenotrophomonas maltophilia*

День хвороби	Температура тіла	CRP (мг/л)	Прокальцитонін (нг/мл)	Антибіотикотерапія	Результат посіву крові з периферичної крові	Статус порт-системи	Клінічна відповідь
1	до 40,6°C	239	44,1	Цефподоксим (per os)	Не виконано	+	Відсутність ефекту, прогресування лихоманки
2	38,7°C	86,78	9,429	Меропенем + флуконазол (емпірично)	Посів відібрано	+	Без динаміки
4	38-39°C	96,14		Перехід на левофлоксацин	В роботі	+	Без динаміки
6-7	37,8-39°C	106,01	0,857	Левофлоксацин продовжено	* <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (MALDI-TOF)	+	Без динаміки
8	37,5-38°C			Перехід TMP/SMX	Чутливість: TMP/SMX, левофлоксацин (проміжна)	Рекомендовано видалення	Динаміка позитивна
9	37,5-38°C			TMP/SMX	#Не виявлено	+	Динаміка позитивна
10-12	Нормалізація температури	↓ до норми	↓ до норми	TMP/SMX	-	Видалено	Чітке клінічне покращення
12-22	Нормотермія	Норма	Норма	TMP/SMX	-	-	Повне клінічне одужання

Примітка: * - бакпосів виконано з периферичної крові; # - бакпосів з порт-системи

Обговорення клінічного випадку:

Пацієнти з В-клітинними лімфомами належать до групи високого ризику інфекційних ускладнень через поєднання вторинної гіпогаммаглобулінемії, імуносупресивної терапії та тривалого використання центрального венозного доступу [1,6]. Анти-CD20 терапія додатково знижує рівень імуноглобулінів, підвищуючи сприйнятливості до інвазивних інфекцій і зумовлюючи атипичний клінічний перебіг.

Понад 70% випадків бактеріємії в онкогематологічних пацієнтів пов'язані з центральними венозними катетерами, зокрема порт-системами [3,8]. Катетер може бути джерелом інфекції, а формування біоплівки сприяє персистенції збудника та зниженню ефективності емпіричної терапії [9]. Такі інфекції часто зумовлені умовно-патогенною флорою з високою антибіотикорезистентністю, що потребує обов'язкової мікробіологічної верифікації з визначенням чутливості збудника.

Серед опортуністичних грамнегативних патогенів особливу увагу привертає *Stenotrophomonas maltophilia*-неферментуюча бактерія з природною резистентністю до більшості β-лактамів, включно з карбапенемами, що зумовлено продукцією β-лактамаз та активністю ефлюксних систем [10,11]. Це обмежує ефективність емпіричної терапії та підвищує ризик інвазивних інфекцій у імунокомпроментованих пацієнтів [12].

Здатність *S. maltophilia* формувати біоплівки сприяє персистенції збудника на внутрішньосудинних пристроях і може знижувати ефективність антибактеріальної терапії [9,13].

У представленому випадку клінічні висновки базуються на поєднанні імунологічних і мікробіологічних даних. Вторинна гіпогаммаглобулінемія сприяла розвитку інфекції, а клінічне покращення після призначення TMP/SMX та видалення порт-системи підтримує її етіологічну роль. Водночас відсутність парних посівів крові

та дослідження катетера не дозволяє остаточно підтвердити катетер-асоційований характер інфекції [14].

Вибір TMP/SMX був обґрунтований результатами антибіотикограми, відсутністю клінічної відповіді на левофлоксацин, недоступністю тікарциліну/клавуланату для практичного застосування та клінічними рекомендаціями, які допускають застосування TMP/SMX як терапевтичної опції при інфекціях, спричинених *S. maltophilia*. У представленому випадку препарат застосовували у дозі близько 10 мг/кг/добу за триметоприм-компонентом із загальною тривалістю курсу 14 днів.

Таким чином, основний практичний висновок полягає в тому, що лихоманка неясного генезу у пацієнтів на анти-CD20 терапії потребує ранньої мікробіологічної верифікації з визначенням антибіотикочутливості та оцінку можливого катетер-асоційованого джерела інфекції.

Емпірична терапія широкого спектра може бути неефективною проти патогенів із природною мультирезистентністю, зокрема *Stenotrophomonas maltophilia*, що потребує своєчасної корекції лікування. Також слід розглядати доцільність видалення центрального венозного доступу для покращення клінічного результату.

Висновки

Лихоманка неясного генезу у пацієнтів із В-клітинними лімфомами потребує поетапного діагностичного підходу з урахуванням факторів ризику. Тривалий внутрішньосудинний доступ, зокрема порт-система, є значущим потенційним джерелом інфекції в умовах імунодефіциту. Відсутність відповіді на емпіричну антибактеріальну терапію потребує перегляду діагностичної та лікувальної тактики. Ключове значення має мікробіологічна верифікація збудника та аналіз клінічних і анамнестичних даних. Дотримання принципів antimicrobial stewardship є важливим для оптимізації лікування та забезпечення безпечності протипухлинної терапії.

Пристатейні розділи

Первинні дані та матеріали. Первинні дані та матеріали, що підтверджують результати цього дослідження, можуть бути надані відповідальним автором за обґрунтованим запитом.

Обмеження дослідження. Дослідження має певні обмеження, зокрема обмежений розмір вибірки та одноцентровий характер дослідження, що може обмежувати узагальнення отриманих результатів. Подальші дослідження із залученням більших вибірок необхідні для підтвердження отриманих даних.

Фінансування. Дане дослідження не отримало зовнішнього фінансування.

Етичне схвалення. Згідно протоколу №7 засідання кафедри внутрішньої медицини з курсом гастроентерології Національного медичного університету імені О.О.Богомольця від 18 березня 2026 року, дана робота не потребувала проходження етичної комісії у зв'язку з дотриманням усіх вимог по захисту персональних даних пацієнта. Було отримано письмову інформовану згоду пацієнта на обробку персональних даних.

Конфлікт інтересів. Автори засвідчують відсутність конфлікту інтересів. Всі автори ознайомлені з текстом рукопису та надали згоду на його публікацію.

Використання штучного інтелекту. Автори використовували ChatGPT (OpenAI, Сан-Франциско, Каліфорнія, США) для мовного редагування тексту. Автори переглянули та перевірили весь згенерований штучним інтелектом контент для забезпечення його точності та достовірності.

Внесок авторів (CRediT)

Artem Akimov^{A, B, D, E, F, G, H, J, K, L}

[ORCID: 0009-0005-3510-121X](https://orcid.org/0009-0005-3510-121X)

Sophia Moloshtan^{C, D, F, G, H, I}

[ORCID: 0009-0006-3860-1444](https://orcid.org/0009-0006-3860-1444)

Leonid Pavlovskiy^{D, E, J}

Література

1. Ranganath N, Yetmar ZA, Saleh OA, Tande AJ, Shah AS. Risk factors for positive follow-up blood cultures in Gram-negative bacteremia among immunocompromised patients with neutropenia. *Transpl Infect Dis.* 2024;26(1):e14203. <https://doi.org/10.1111/tid.14203>
2. Wang FD, Lin ML, Liu CY. Bacteremia in patients with hematological malignancies. *Chemotherapy.* 2005;51(2-3):147–153. <https://doi.org/10.1159/000085623>
3. Ozgen Top O, Aysert Yildiz P, Guclu F, et al. Etiological agents of bacteremia in patients with hematological malignancies: evaluation of 18 years of data. *Infect Dis Clin Microbiol.* 2025;7(4):365–373. <https://doi.org/10.36519/idcm.2025.661>
4. Schalk E, Seltmann A, Boll B, Giesen N, Grans-Siebel J, et al. Sex-disaggregated analysis of central venous catheter-related bloodstream infections in patients with cancer. *Oncol Res Treat.* 2025;48(1-2):37–47. <https://doi.org/10.1159/000542535>
5. Xu B, Wang X, Li X, Khan MN, Shafiq M, Khan S, et al. Six-year retrospective analysis of the epidemiology and risk factors of multidrug-resistant bloodstream infections in oncology patients in Jiangxi, China. *Microbiol Spectr.* 2025;13(10):e0146825. <https://doi.org/10.1128/spectrum.01468-25>
6. Athni TS, Barmettler S. Hypogammaglobulinemia, late-onset neutropenia, and infections following rituximab. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2023;130(6):699–712. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2023.01.018>
7. Lewis SS, Zaas A. *Stenotrophomonas maltophilia*. In: Post TW, editor. UpToDate [Internet]. Waltham (MA): UpToDate Inc.; [cited 2026 May 27]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/stenotrophomonas-maltophilia>
8. Lotfinejad N, Januel JM, Tschudin-Sutter S, et al. Systematic scoping review of automated systems for the surveillance of healthcare-associated bloodstream infections related to intravascular catheters. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2024;13(1):25. <https://doi.org/10.1186/s13756-024-01380-x>
9. Nicolas-Sayago L, Cruz-Cruz C, Duran-Manuel EM et al. Genetic diversity of *Stenotrophomonas maltophilia* and clonal transmission (ST92) in critical care units at Hospital Juarez de Mexico: MLST and virulence profiling. *Pathogens (Basel).* 2025;14(11):1125. <https://doi.org/10.3390/pathogens14111125>
10. Kouroupis D, Zarras C, Zarfiadou M, et al. Epidemiological and clinical characteristics of *Stenotrophomonas maltophilia* isolates from hospitalized medical patients; an emerging pathogen in the non-critically ill. *Trop Med Infect Dis.* 2025;10(9):242. <https://doi.org/10.3390/tropicalmed10090242>
11. Wang H, Li S, Ji H, et al. Epidemiology and antimicrobial resistance of *Stenotrophomonas maltophilia* in China, 2014–2021. *Infect Dis Ther.* 2025;14:261–274. <https://doi.org/10.1007/s40121-024-01099-7>
12. Huang C, Lin L, Kuo S. Risk factors for mortality in *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia - a meta-analysis. *Infect Dis (Lond).* 2024;56(5):335–347. <https://doi.org/10.1080/23744235.2024.2324365>
13. Dessemon J, Vacheron CH, Savey A, et al. The impact of carbapenem-resistant infections in intensive care units: focus on non-fermenting gram-negative bacilli and survival analysis. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2025;14:127. <https://doi.org/10.1186/s13756-025-01641-3>
14. Tamma PD, Heil EL, Justo JA, Mathers AJ, Satlin MJ, Bonomo RA. Infectious Diseases Society of America 2024 guidance on the treatment of antimicrobial-resistant Gram-negative infections. *Clin Infect Dis.* 2024;ciae403. <https://doi.org/10.1093/cid/ciae403>

Fever of unknown origin in a patient undergoing maintenance therapy for B-cell lymphoma

Sophia Moloshtan, Leonid Pavlovsky, Artem Akimov

Department of Internal Medicine with a gastroenterology course,
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Abstract. *Introduction.* Patients with B-cell lymphomas are at high risk for developing infectious complications due to secondary hypogammaglobulinemia, immunosuppressive therapy, and prolonged use of central venous access. In this patient population, bacteremias are often associated with catheter-related infections and may be caused by non-fermenting Gram-negative microorganisms with inherent antibiotic resistance, which complicates the selection of empirical therapy.

Aim. The aim of this study was to analyze the clinical features, diagnostic approaches, and treatment strategies for bacteremia caused by *Stenotrophomonas maltophilia* in a patient with B-cell lymphoma receiving maintenance anti-CD20 therapy, with an assessment of the role of the port system as a possible source of infection.

Materials and Methods. A clinical case of bacteremia in a patient with B-cell lymphoma receiving maintenance anti-CD20 therapy and prolonged central venous access was analyzed. Clinical manifestations, laboratory markers of systemic inflammation, blood culture results, antibiotic susceptibility testing, empirical and adjusted antibacterial therapy, and clinical dynamics after central venous catheter removal were assessed.

Results. The clinical course was characterized by fever without a clearly defined primary site of infection and elevated laboratory markers of systemic inflammation. Blood culture revealed *Stenotrophomonas maltophilia*, and antibiotic susceptibility testing was performed. Empirical broad-spectrum antibiotic therapy was ineffective due to the pathogen's inherent resistance. Following adjustment of antibiotic therapy based on the antibiotic susceptibility test results and removal of the central venous catheter, clinical improvement and normalization of laboratory parameters were observed.

Conclusions. This case demonstrates the clinical significance of *Stenotrophomonas maltophilia* as an opportunistic pathogen in oncohematology patients and underscores the importance of an individualized approach to treating bloodstream infections in this patient population.

Key-words: fever of unknown origin, B-cell lymphoma, port system, catheter-associated infections, *Stenotrophomonas maltophilia*.

Received: April 02, 2026

Accepted: May 19, 2026

Published online: June 30, 2026

UDC: 616.833-002-053.2-07-08

DOI: [https://doi.org/10.32345/USMJ.2\(163\).2026.112-116](https://doi.org/10.32345/USMJ.2(163).2026.112-116)

Синдром Гієна–Барре, ускладнений гострою млявою тетраплегією: клінічний випадок

Тетяна Терещенко, Людмила Палатна

Кафедра дитячих інфекційних хвороб Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна

Анотація. *Вступ.* Синдром Гієна–Барре (СГБ) — це гостра імуніопосередкована полірадикулоневропатія, що характеризується ураженням мієлінових оболонки або аксонів периферичних нервів аутоантитілами. Актуальність зумовлена ризиком швидкого розвитку висхідного паралічу, дихальної недостатності та інвалідації (20–30%). У педіатрії діагностика часто ускладнюється атиповим початком, зокрема вираженим больовим синдромом, що імітує соматичну патологію.

Мета. Метою роботи було проаналізувати особливості діагностики та ведення пацієнта 5 років із швидким прогресуванням СГБ протягом 48 годин, ускладненого гострою млявою тетраплегією.

Матеріали та методи. Проаналізовано клінічний випадок пацієнта 5 років із швидкопрогресуючим синдромом Гієна–Барре. Діагностична оцінка включала аналіз клінічної картини, неврологічного статусу, результатів електронейроміографії (ЕНМГ) та дослідження ліквору.

Результати. Клінічний випадок характеризувався гострим початком із вираженого м'язового болю, що призвело до початкової помилкової діагностики генералізованого міозиту та затримки специфічної терапії на 11 днів. Діагноз встановлено на основі клінічної картини, зокрема тотальної арефлексії та тетраплегії, а також даних ЕНМГ. Результати дослідження ліквору на ранньому етапі не виявили типової альбуміноцитологічної дисоціації, що не суперечило діагнозу. Основне патогенетичне лікування полягало у введенні внутрішньовенного імуноглобуліну (ВВІГ) у дозі 2 г/кг. Глюкокортикоїди застосовувалися коротким курсом виключно з метою менеджменту вираженого больового та запального синдромів. Комплексна терапія та моніторинг життєвих функцій дозволили досягти суттєвої позитивної динаміки: дитина відновила здатність самостійно сидати та ходити з підтримкою.

Висновки. Випадок демонструє необхідність ранньої неврологічної оцінки при гострому м'язовому болю у дітей та високу ефективність ВВІГ.

Ключові слова: синдром Гієна–Барре, млява тетраплегія, діти, внутрішньовенний імуноглобулін (ВВІГ), електронейроміографія.

Вступ

Синдром Гієна–Барре – це гостра аутоімунна запальна поліневропатія, при якій імунна система виробляє антитіла проти структур власних периферичних нервів та корінців [1]. У дитячому віці патологія часто має агресивний перебіг: прогресування паралічів може тривати від кількох днів до 4-х тижнів [1], що створює пряму загрозу життю через можливий розвиток дихальної недостатності та дисфункції вегетативної нервової системи [2].

Актуальність даного випадку зумовлена складнощами диференційної діагностики в дебюті хвороби. Часто першим симптомом СГБ у дітей є інтенсивний радикулярний біль або міалгії [1], що може маскувати неврологічну природу захворювання під виглядом інфекційного міозиту

чи токсичної нейропатії. Своєчасна ідентифікація патогномонічних ознак – млявої слабкості та арефлексії – є вирішальною для швидкого призначення імунокоригуючої терапії [3].

Мета

Продемонструвати на клінічному прикладі особливості діагностичного пошуку, диференційної діагностики та тактики ведення дитини з тяжким перебігом СГБ, акцентувавши увагу на алгоритмі дій для мінімізації ризику ускладнень відповідно до сучасних міжнародних стандартів.

Матеріали і методи

Проведено емпіричне, описове дослідження клінічного випадку синдрому Гієна–Барре у дитини 5 років, ускладненого гострою млявою тетраплегією в період проходження стаціонарного лікування в Київській міській дитячій клі-

нічній інфекційній лікарні (КНП «КМДКІЛ»). Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено біоетичною комісією засідання кафедри дитячих інфекційних хвороб Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (протокол №12 від 18.03.2026 р.).

Опис клінічного випадку

Пацієнт Х., хлопчик 5 років, захворів гостро 04.07.20XX р. Дебют захворювання відбувся раптово під час активної гри (катання на самокаті), коли дитина відчула інтенсивний біль у нижніх кінцівках та виражену м'язову слабкість, внаслідок чого втратила здатність до самостійного пересування. Протягом першої доби спостерігалось вкрай швидке (протягом 48 годин, що клінічно інтерпритується як швидке прогресування або «блискавичний» темп) наростання симптомів: приєдналася слабкість у верхніх кінцівках (не міг підняти руки) та значне зниження м'язової сили в кистях. На другу добу стан погіршився за рахунок появи інтенсивного болю в шиї, неможливості утримувати голову та повної втрати активних рухів у ліжку.

Дитина була госпіталізована 04.07.20XX р. до багатопрофільної дитячої лікарні з попереднім діагнозом: «Генералізований інфекційний міозит, невизначена полінейропатія». 12.07.20XX р. (на 8-й день від початку хвороби) через відсутність покращення пацієнт був переведений до КНП «КМДКІЛ», де вперше був оглянутий дитячим неврологом. Специфічна патогенетична терапія була ініційована 15.07.20XX р., тобто загальна затримка старту імунотерапії від моменту перших симптомів становила 11 днів.

Об'єктивний статус при огляді (12.07.20XX): Загальний стан дитини тяжкий. Дитина самостійно не перевертається, не піднімає руки та ноги. Зафіксовано гостру мляву тетраплегію (повна відсутність активних рухів у нижніх кінцівках, мінімальні рухи в пальцях рук). Черепно-мозкові нерви – без патології, функція ковтання – збережена. М'язовий тонус різко знижений, у проксимальних відділах ніг – близький до атонії. Сухожилльні (колінні, ахіллові, біцепітальні, трицепітальні), черевні та кремастерні рефлекс повністю відсутні з обох боків. Спостерігалась виражена ригідність м'язів потилиці, різко позитивні симптоми натягу та інтенсивний радикулярний біль при пасивних рухах.

Оцінка за шкалами: Стан за шкалою інвалідазації Hughes (GBS Disability Scale) – 4 бали (прикутий до ліжка) [4]. М'язова сила за шкалою MRC (Medical Research Council): проксимальні та дис-

тальні відділи ніг – 0-1 бал, рук – 2 бали, м'язи шиї – 1 бал.

Моніторинг життєво важливих функцій: Зважаючи на тяжкість тетраплегії та ризик висхідного паралічу Ландрі, пацієнт перебував під постійним моніторингом у відділенні інтенсивної терапії. Оцінювалися: частота дихання (ЧД 22–24 за хв), сатурація кисню (SpO₂ стабільно 97–99% без кисневої підтримки), життєва ємність легень (за клінічними тестами рахунку на одному видиху — ознак слабкості діафрагми не виявлено). Потреби в ШВЛ не виникло. Функція вегетативної нервової системи контролювалася шляхом моніторингу артеріального тиску (АТ в межах 95/60–105/65 мм рт. ст.) та серцевого ритму (ЧСС 90–110 уд/хв), ознак автономної дисфункції (серйозних аритмій, коливань АТ) не зафіксовано. Ознак дисфагії не було.

Лабораторно-інструментальне обстеження: В загальному аналізі крові: гемоглобін – 114 г/л, ШОЕ – 12 мм/год, паличкоядерні нейтрофіли – 10%. Рівень С-реактивного білка (СРБ) був різко підвищений (+++), що відображало виражену системну запальну реакцію, яка супроводжувала больовий синдром. Біохімічні показники (білірубін, АЛТ, АСТ, сечовина, креатинін) — у межах норми.

При дослідженні спинномозкової рідини (від 12.07.20XX): ліквор прозорий, витікав під підвищеним тиском. Вміст білка становив 0,40 г/л, лейкоцитоз – 8×10^6 /л, реакція Панді негативна. Дані показники ліквору на момент обстеження не демонстрували класичної альбуміно-цитологічної дисоціації, що часто спостерігається на ранніх етапах СГБ (перші 1–2 тижні). Проте ці результати не суперечили діагнозу СГБ. Результати бактеріологічного посіву ліквору, ПЛР на віруси герпетичної групи, ентеровіруси та бореліоз були негативними, що дозволило виключити первинне інфекційне ураження ЦНС (менінгіт, енцефаліт).

Електронейроміографія (ЕНМГ): За даними стимуляційної ЕНМГ виявлено ознаки генералізованого симетричного ураження периферичних нервів кінцівок за демієлінізуючим типом із залученням моторних та сенсорних волокон великогомілкового, малогомілкового, серединного та ліктьового нервів, а також ознаки радикулопатії на рівні L5–S1–S2. Нейрофізіологічна картина характеризувалась значним зниженням швидкості проведення імпульсу по моторних волокнах (до 25–30 м/с при нормі понад 45 м/с), подовженням дистальної латентності, наявністю блоків проведення та вираженим збільшенням латентності F-хвиль з їх періодичним випадінням, що

є патогномонічним для гострої запальної демієлінізуючої полірадікулонейропатії – основного варіанта СГБ. Магнітно-резонансна томографія (МРТ) головного та спинного мозку патологічних змін не виявила, підтвердивши виключно периферичний характер ураження.

Терапевтична тактика: Основною патогенетичною специфічною терапією відповідно до сучасних міжнародних протоколів стало введення внутрішньовенного імуноглобуліну (ВВІГ) у загальній курсовій дозі 2 г/кг маси тіла (вводився за схемою 0,5 г/кг/добу протягом 4 днів поспіль).

Зважаючи на сучасні доказові рекомендації, ГКС не є стандартом лікування СГБ і не мають самостійної патогенетичної цінності при цій патології [2, 6]. У даному випадку високодозова пульс-терапія дексаметазоном (5 мг/кг/добу протягом 3 днів) та подальше введення депометилпреднізолону (депо-медрол 80 мг 1 раз на тиждень, 2 ін'єкції) були застосовані виключно з симптоматичною метою – для купування резистентного інтенсивного радикулярного та м'язового больового синдрому, а також з огляду на високі маркери системного запалення (СРБ +++). Вони не розглядалися як альтернатива імуноглобулінотерапії.

Супутня терапія включала гастропротекцію (омепразол), нейрометаболічну підтримку (нуклео ЦМФ), антихолінестеразні засоби (нейромідин) на етапі відновлення, вітаміни групи В. З перших днів стабілізації стану підключено мультидисциплінарну реабілітацію (пасивна ЛФК, масаж, дихальна гімнастика, фізіотерапія).

Динаміка: Після завершення курсу ВВІГ відзначено швидкий регрес больового синдрому та поступове відновлення рухових функцій. На тлі реабілітації пацієнт почав самостійно сидати, утримувати рівновагу, а через 3 тижні – ходити з підтримкою. При виписці сухожильні рефлекси частково відновилися, сила в кінцівках зростає до 3-4 балів за MRC, оцінка за шкалою Hughes знизилася до 2 балів.

Обговорення

Описаний випадок демонструє класичний за проявами, але ускладнений для первинної діагностики перебіг СГБ у дитини 5 років. Ключовою особливістю був швидкий темп прогресування процесу: від дебюту болю під час гри до розвитку повної м'язової тетраплегії минуло лише 48 годин.

Головною причиною діагностичної помилки на першому етапі став виражений міалгічний та радикулярний больовий синдром на тлі високих маркерів запалення (СРБ +++). Це змусило первинних клініцистів запідозрити інфекційний міо-

зит і призвело до затримки початку специфічного лікування на 11 днів. У педіатричній практиці подібний атипичний больовий дебют зустрічається часто, маскуючись під соматичну або хірургічну патологію [1, 5].

У процесі диференційної діагностики, окрім міозиту, в обов'язковому порядку слід виключати широке коло патологій, що супроводжуються синдромом гострого м'язового паралічу. До них належать:

- **Гострий мієліт та компресійні ураження спинного мозку** (виключені за допомогою МРТ, відсутності чіткого провідникового рівня чутливих порушень та тазових розладів);
- **Поліомієліт та інші ентеровірусні ураження** (виключені негативними результатами ПЛР ліквору та фекалій);
- **Ботулізм** (виключений за допомогою анамнезу, відсутній низхідний характер паралічу, збережена реакція зіниць, немає виражених бульбарних розладів на початку);
- **Міастенія та міастенічні синдроми** (характеризуються відсутністю вираженого болю та збереженням сухожильних рефлексів);
- **Токсичні нейропатії та гострі міопатії** (виключені за допомогою анамнезу, нормальних рівнів КФК та специфічної демієлінізуючої картини ЕНМГ).

Важливим аспектом є трактування аналізу ліквору. Відсутність альбуміно-цитологічної дисоціації (нормальний рівень білка 0,40 г/л) у перші дні хвороби є відомим феноменом, який зустрічається у майже 30–50% пацієнтів у перший тиждень СГБ [2, 3]. Тому нормальний склад спинномозкової рідини на ранніх термінах не спростовує діагноз. Верифікація СГБ у нашому випадку повністю базувалася на клінічній тріаді (м'явий тетрапарез, тотальна арефлексія, розлади чутливості за корінцевим типом) та переконливих даних ЕНМГ, які підтвердили гостру запальну демієлінізуючу полірадікулонейропатію [7].

Щодо лікувальної тактики, слід підкреслити, що згідно з міжнародними стандартами, єдиними методами специфічної патогенетичної терапії СГБ із доведеною ефективністю є внутрішньовенний імуноглобулін (ВВІГ) або плазмаферез [2, 6]. Застосування кортикостероїдів (як пероральних, так і внутрішньовенних) у численних рандомізованих дослідженнях не показало впливу на прискорення відновлення чи покращення віддаленого прогнозу [6]. В даному випадку використання ГКС було обґрунтованим суто як ад'ювантна симптоматична терапія для менеджменту

тяжкого больового синдрому, який не купувався нестероїдними протизапальними засобами. Клінічний успіх був забезпечений саме вчасним (попри 11-денну затримку) призначенням ВВІГ у дозі 2 г/кг, що підтверджує його високу ефективність навіть при запізнілому старті при тяжких формах СГБ [5].

Висновки

1. Синдром Гієна–Барре у дітей може мати швидкий агресивний перебіг із розвитком гострої млявої тетраплегії протягом 48 годин, що потребує обов'язкового моніторингу дихальної та автономної функцій в умовах інтенсивної терапії.

2. Дебют СГБ у дитячому віці часто супроводжується інтенсивним м'язовим та радикальним больовим синдромом на тлі підвищення маркерів

запалення, що потребує ретельної диференційної діагностики з міозитом, мієлітом, ботулізмом та іншими формами гострого млявого паралічу.

3. Нормальний рівень білка в лікворі на ранніх етапах захворювання не виключає діагноз СГБ. Провідну роль у верифікації відіграють детальний неврологічний огляд (виявлення арефлексії) та проведення стимуляційної ЕНМГ для визначення типу ураження (дем'єлінізуючий/аксональний).

4. Основним доказовим методом патогенетичного лікування СГБ є внутрішньовенний імуніглобулін (ВВІГ) у дозі 2 г/кг. Глюкокортикостероїди не є стандартом патогенетичної терапії СГБ і можуть застосовуватися лише як допоміжний засіб для купування вираженого больового синдрому.

Пристатейні розділи

Первинні дані та матеріали. Первинні дані та матеріали, що підтверджують результати цього дослідження, можуть бути надані відповідальним автором за обґрунтованим запитом.

Обмеження дослідження. Дослідження має певні обмеження, зокрема обмежений розмір вибірки та одноцентровий характер дослідження, що може обмежувати узагальнення отриманих результатів. Подальші дослідження із залученням більших вибірок необхідні для підтвердження отриманих даних.

Фінансування. Дане дослідження не отримало зовнішнього фінансування.

Етичне схвалення. Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено біоетичною комісією засідання кафедри дитячих інфекційних хвороб Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (протокол №12 від 18.03.2026 р.). Батьками пацієнта було надано добровільну інформовану згоду на проведення всіх необхідних діагностичних та лікувальних процедур.

Конфлікт інтересів. Автори засвідчують відсутність конфлікту інтересів. Письмову інформовану згоду на публікацію матеріалів цього клінічного випадку та супутніх медичних даних було отримано від батьків пацієнта. Усі автори ознайомлені з текстом рукопису та надали згоду на його публікацію.

Використання штучного інтелекту. Автори використовували Gemini (Google, Маунтін-В'ю, Каліфорнія, США) для мовного редагування та структурування тексту. Автори переглянули та перевірили весь згенерований штучним інтелектом контент для забезпечення його точності та достовірності.

Внесок авторів (CRediT)

Tetiana Tereshchenko: A, B, C, D, E, F, G [ORCID: 0009-0000-1620-4348](https://orcid.org/0009-0000-1620-4348)

Ludmila Palatna: D, E, G [ORCID: 0009-0000-7118-508X](https://orcid.org/0009-0000-7118-508X)

Література

1. Korinthenberg R, Schessl J, Kirschner J. Clinical presentation and course of childhood Guillain-Barré syndrome: a prospective multicentre study. *Neuropediatrics*. 2007;38(1):10-17. <https://doi.org/10.1055/s-2007-981686>
2. Leonhard SE, Mandarakas MR, Gondim FAA, Bateman K, Ferreira MLB, Cornblath DR, et al. Diagnosis and management of Guillain-Barré syndrome in ten steps. *Nat Rev Neurol*. 2019;15(11):671-683. <https://doi.org/10.1038/s41582-019-0250-9>
3. Willison HJ, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain-Barré syndrome. *Lancet*. 2016;388(10045):717-727. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00339-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00339-1)
4. Hughes RAC, Cornblath DR. Guillain-Barré syndrome. *Lancet*. 2005;366(9497):1653-1666. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67665-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67665-9)
5. Ryan MM. Guillain-Barré syndrome in childhood. *J Paediatr Child Health*. 2005;41(5-6):237-241. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1754.2005.00602.x>

6. Verboon C, van Doorn PA, Jacobs BC. Treatment dilemmas in Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017;88(4):346-352. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2016-314862>
7. Yuki N, Hartung HP. Guillain-Barré syndrome. *N Engl J Med*. 2012;366(24):2294-2304. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1114525>

Guillain-Barré syndrome complicated by acute flaccid tetraplegia: a clinical case

Tetiana Tereshchenko, Liudmyla Palatna

Department of Pediatric Infectious Diseases, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Abstract. *Introduction.* Guillain-Barré syndrome (GBS) is an acute immune-mediated polyradiculoneuropathy characterized by autoimmune damage to peripheral nerve myelin sheaths or axons. Its clinical significance is driven by the risk of rapid ascending paralysis, respiratory failure, and high disability rates (20–30%). In pediatrics, diagnosis is often challenged by atypical presentation, particularly a severe pain syndrome mimicking somatic conditions.

Aim. This study aims to analyze the diagnostic and management characteristics of a 5-year-old patient with rapidly progressive GBS within 48 hours, complicated by acute flaccid tetraplegia.

Materials and Methods. The clinical case of a 5-year-old patient with rapidly progressive Guillain-Barré syndrome was analyzed. The diagnostic assessment included evaluation of clinical neurological findings, cerebrospinal fluid analysis, and electroneuromyography (ENMG).

Results. The case presented with acute, severe muscle pain, leading to an initial misdiagnosis of generalized myositis and an 11-day delay in specific immunotherapy. The diagnosis was established based on clinical findings, including total areflexia and flaccid tetraplegia, and ENMG signs of acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Early cerebrospinal fluid analysis did not reveal classic albuminocytological dissociation, which did not contradict the diagnosis at the early stages. The primary specific treatment consisted of intravenous immunoglobulin (IVIG) at a total dose of 2 g/kg. Glucocorticoids were administered as a short pulse course solely for managing severe refractory pain and systemic inflammatory response. Comprehensive therapy and intensive care monitoring led to significant clinical improvement: the patient regained the ability to sit independently and walk with support.

Conclusions. This case emphasizes the critical need for prompt neurological evaluation in children presenting with acute limb pain and highlights the high efficacy of IVIG.

Keywords: Guillain-Barré syndrome, flaccid tetraplegia, children, intravenous immunoglobulin (IVIG), electroneuromyography.

Received: April 01, 2026

Accepted: May 20, 2026

Published online: June 30, 2026

UDC: 616.36-003.826:616.379-008.64:616.314.17-008.1

DOI: [https://doi.org/10.32345/USMJ.2\(163\).2026.117-124](https://doi.org/10.32345/USMJ.2(163).2026.117-124)

Менеджмент пацієнта з метаболічно-асоційованою стеатотичною хворобою печінки та пародонтитом

Ярослав Маковей, Галина Соловйова, Ангеліна Трегубенко, Рената Симоненко

Кафедра внутрішніх хвороб стоматологічного факультету
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна

Анотація. *Вступ.* Метаболічно-асоційована стеатотична хвороба печінки (МАСХП) на сучасному етапі розглядається як багатокомпонентне системне захворювання, що виходить далеко за межі ізольованого ураження гепатобіліарної системи. МАСХП є печінковим проявом метаболічного синдрому та патогенетично поєднується з підвищеним ризиком прогресування цукрового діабету 2-го типу, абдомінального ожиріння, атерогенної дисліпідемії, серцево-судинних ускладнень та хронічного системного запалення низької інтенсивності. Особливий клінічний та науковий інтерес становить коморбідний перебіг МАСХП із генералізованим пародонтитом. Обидва патологічні стани мають спільні патогенетичні ланки, серед яких провідну роль відіграють тканинна інсулінорезистентність, системний оксидативний стрес, дисбаланс прозапальних цитокінів, ендотеліальна дисфункція та взаємне обтяження за рахунок персистенції вогнища хронічної оральної інфекції.

Мета. Мета роботи — продемонструвати особливості неінвазивної діагностики та мультидисциплінарного менеджменту пацієнта молодого віку з поєднанням МАСХП, цукрового діабету 2-го типу, ожиріння та хронічного пародонтиту.

Матеріали та методи. У статті проаналізовано клінічний випадок пацієнта С., 34 років, скерованого стоматологом у зв'язку з агресивним перебігом пародонтиту. Фізикальне обстеження виявило ознаки ожиріння I ступеня. Лабораторний моніторинг продемонстрував наявність інсулінорезистентності, субкомпенсованого перебігу цукрового діабету 2-го типу на тлі базової терапії, виражену атерогенну дисліпідемію та біохімічні ознаки синдрому цитолізу. За допомогою методів кількісної ультразвукової стеатометрії та еластографії зсувної хвилі діагностовано помірний стеатоз печінки за відсутності значущих фібротичних змін (стадія F0). Форму МАСХП верифіковано як стеатогепатит на підставі стійкої активності печінкових ферментів у динаміці та виключення інших етіологічних чинників.

Результати. Детальний пародонтологічний огляд та інструментально-рентгенологічна оцінка стоматологічного статусу підтвердили наявність тяжкої деструкції альвеолярної кістки, виражену патологічну рухомість зубів та незадовільний рівень гігієни, що відповідало критеріям пародонтиту IV стадії, ступеня С. Зважаючи на наявність цукрового діабету 2-го типу, ожиріння, МАСХП та критично підвищений рівень ЛПНЩ, що класифікує пацієнта як особу дуже високого серцево-судинного ризику, у схему лікування обґрунтовано включено високоінтенсивну статинотерапію для досягнення цільових ліпідних показників відповідно до сучасних кардіометаболічних рекомендацій.

Висновки. Випадок підкреслює необхідність раннього активного скринінгу стеатозу та фіброзу печінки у пацієнтів із пародонтитом і метаболічними порушеннями, навіть за молодого віку. Мультидисциплінарна взаємодія стоматолога, терапевта, ендокринолога та спеціаліста з ультразвукової діагностики є базовою умовою своєчасного виявлення МАСХП та профілактики коморбідних ускладнень.

Ключові слова: інсулінорезистентність, метаболічний синдром, метаболічно-асоційована стеатотична хвороба печінки, пародонтит, системне запалення.

Вступ

Метаболічно-асоційована стеатотична хвороба печінки (МАСХП) є глобальною проблемою охорони здоров'я через її зростаючу поширеність та суттєвий вплив на прогресування захворювань, пов'язаних з метаболічною дисфункцією [1]. Згідно з епідеміологічними прогнозами, її поширеність зросте з 33,7% у 2020 році до 41,4% (121,9 млн осіб) до 2030 року [2]. Особливу небезпеку становить формування цієї коморбідності у пацієнтів молодого віку (до 40 років), де захворювання часто перебігає безсимптомно з боку органів шлунково-кишкового тракту, через що пацієнти тривалий час не звертаються до соматичних спеціалістів, тоді як агресивне руйнування тканин пародонта змушує їх відвідувати стоматолога. Сьогодні МАСХП розглядається як частина мультисистемного ураження органів при метаболічному синдромі та суттєво підвищує ризики серцево-судинної захворюваності, смертності та екстрагепатичного раку — основних причин летальності при цій патології [3]. Доведено, що високий ступінь стеатозу та фіброзу печінки корелює з прогресуванням кардіоваскулярних захворювань, цукрового діабету 2-го типу та хронічної хвороби нирок [4]. Відповідно до міжнародних консенсусів AASLD 2023 та EASL 2024, для верифікації МАСХП достатньо виявлення стеатозу за допомогою візуалізаційних методів та наявності хоча б одного фактора кардіометаболічного ризику: центрального ожиріння, метаболічної дисліпідемії, гіпертензії, цукрового діабету чи предіабету [5].

Сучасні стратегії менеджменту МАСХП включають як новітні схвалені препарати, зокрема ресметиром і семаглутид, так і корекцію коморбідних станів, що мають потенційний вплив на метаболізм печінки [6]. Таким чином, вирішення двонаправленого зв'язку між стеатозом печінки та системними коморбідностями вимагає мультидисциплінарної терапевтичної стратегії. Взаємозв'язок між пародонтитом і МАСХП привертає увагу через значне глобальне зростання поширеності обох цих станів [7]. З огляду на сучасні дані про зв'язок пародонтиту та МАСХП, раннє виявлення печінкової патології у пацієнтів із тяжким пародонтитом може мати важливе профілактичне значення [8].

Мета

Оцінити ступінь стеатозу та стадію фіброзу печінки як провідних прогностичних факторів прогресування метаболічно-асоційованої стеатотичної хвороби печінки, продемонструвати клінічний перебіг МАСХП у поєднанні з хронічним пародонтитом.

Матеріали і методи

Робота виконана у форматі опису клінічного випадку. Об'єктом аналізу був пацієнт молодого віку з хронічним генералізованим пародонтитом, цукровим діабетом 2-го типу, ожирінням I ступеня та лабораторними ознаками метаболічних порушень. Діагностичний алгоритм включав збір анамнезу, фізикальне обстеження, оцінку антропометричних показників, лабораторні дослідження, розрахунок індексу FIB-4 (Fibrosis-4 Index), ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, кількісну ультразвукову стеатометрію (UDFF - Ultrasound Fat Fraction) та еластографію зсувної хвилі. Оцінку психоемоційного статусу проводили за шкалою HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale — Госпітальна шкала тривоги та депресії). Серцево-судинний ризик оцінювали за шкалою SCORE 2 (Systematic Coronary Risk Evaluation 2). Статистичний аналіз не проводився, оскільки робота є описом одного клінічного випадку. Дані пацієнта подано анонімно.

Опис клінічного випадку

Пацієнт С., 34 роки, звернувся за направленням лікаря-стоматолога у зв'язку з агресивним перебігом пародонтиту та відсутністю стійкого ефекту від стандартної місцевої терапії. Скарг соматичного характеру на момент огляду пацієнт практично не пред'являв, окрім періодичної печії після прийому жирної або гострої їжі.

З анамнезу життя та захворювання відомо, що пацієнт у 1998 році переніс тяжку травму — перелом кісток таза внаслідок дорожньо-транспортної пригоди (ДТП), лікування якої було успішно завершено. Поступове прогресуюче збільшення маси тіла пацієнт відмічає з 2019 року. У 2024 році під час профілактичного обстеження пацієнту було вперше встановлено діагноз «Цукровий діабет 2-го типу» на підставі зафіксованої глікемії натще $>7,0$ ммоль/л та рівня глікованого гемоглобіну (HbA1c) 6,8% (згідно з наданою первинною медичною документацією). З цього приводу пацієнт постійно отримує пероральну цукрознижувальну терапію: метформін у дозі 850 мг/добу. Показник HbA1c 6,1%, зафіксований під час поточного лабораторного моніторингу (табл. 1), свідчить про досягнення стабільного субкомпенсованого стану вуглеводного обміну на тлі регулярного прийому медикаментозної терапії. Того ж року за даними фіброезофагогастроуденоскопії (ФГДС) було діагностовано еритематозну гастропатію. У 2025 році пацієнту визначали рівень глюкози, глікованого гемоглобіну (HbA1c), індексу НОМА, печінкових проб та ліпідограма. Результати досліджень наведено в таблиці 1.

Таблиця 1. Лабораторні показники пацієнта

Показник	Одиниці	09.10.2025	21.01.2026	Референтні значення
Глюкоза натще	ммоль/л	4,9	5,6	4,0 – 5,5
HbA1c (Глікований гемоглобін)	%	6,1	6,1	4,5 – 5,6
Індекс НОМА	—	2,7	2,9	< 2,5
Загальний холестерин	ммоль/л	6,99	7,28	< 5,2
ЛПНЩ	ммоль/л	4,89	5,48	< 3,0
ЛПВЩ	ммоль/л	1,30	1,25	> 1,0
Тригліцериди	ммоль/л	2,65	1,98	< 1,7
АЛТ	Од/л	56	63	4 – 41
АСТ	Од/л	73	81	4 – 37
ГГТП	Од/л	80	82	8 – 61
С-реактивний білок (СРБ)	мг/л	4,1	3,8	< 10
Тромбоцити	Г/л	279	260	166 – 389

З анамнезу життя відомо, що пацієнт не хворів на вірусні гепатити та венеричні захворювання, не має шкідливих звичок, зокрема не палить і не вживає алкоголь.

Загальний стан пацієнта на момент огляду оцінювався як задовільний. Свідомість ясна, шкірні покриви та видимі слизові оболонки звичайного кольору, чисті. Збільшення лімфатичних вузлів не виявлено. За результатами оцінювання психоемоційного статусу за шкалою HADS встановлено рівень тривоги 2 бали та рівень депресії 8 балів, що відповідає субклінічно вираженій депресії. Пацієнт має гіперстенічну статуру; індекс маси тіла становить 31,6 кг/м², що згідно з класифікацією ВООЗ відповідає ожирінню I ступеня [9]. Серцева діяльність і пульс ритмічні, тони серця середньої звучності, без патологічних шумів. Артеріальний тиск становив 130/80 мм рт. ст., частота пульсу — 78 ударів на хвилину. При перкусії легень визначався легеневий перкуторний звук, при аускультатії — везикулярне дихання без хрипів. Ковтання та проходження їжі по стравоходу вільні, живіт при пальпації м'який і безболісний. При пальпації органів черевної порожнини встановлено збільшення печінки, яка виступала з-під краю реберної дуги на 0,5 см по правій середньоключичній лінії. Симптоми подразнення очеревини негативні. Сечовипускання вільне та безболісне.

Наявність у пацієнта цукрового діабету 2-го типу, ожиріння та підвищення активності АЛТ і ГГТП обґрунтовує необхідність обстеження не лише на наявність МАСХП, але й на ступінь фіброзу печінки. Для цього спочатку було розраховано індекс FIB-4. Обчислення проводилося автоматично за загальноприйнятою формулою:

$$\text{Вік (роки)} \times \text{АСТ (Од/л)} / (\text{Тромбоцити} (\times 10^9/\text{л}) \times \sqrt{\text{АЛТ (Од/л)}})$$
 Результат – 1,32, що перебуває на межі низького та проміжного ризику і потребує подальшої неінвазивної оцінки стану печінки, особливо з урахуванням молодого віку пацієнта та наявних метаболічних факторів ризику. Для об'єктивізації структурно-функціонального стану печінки, верифікації ступеня стеатозу та точного визначення стадії фіброзу було проведено комплексне інструментальне обстеження, що поєднувало традиційну ехографію та сучасні зсувнохвильові технології.

Під час проведення ультразвукового дослідження органів черевної порожнини (УЗД ОЧП) у стандартному В-режимі було виявлено класичну ультразвукову триаду, характерну для дифузних змін печінки за типом стеатозу. Візуалізувалося виражене дифузне підвищення ехогенності паренхіми печінки з істотною невідповідністю акустичної щільності між тканиною печінки та кірковим шаром правої нирки, що свідчить про стійкий позитивний гепаторенальний індекс. Також відзначалося виражене дистальне згасання ультразвукового сигналу, що призводило до значного погіршення візуалізації глибоких відділів паренхіми (рис.1).

З метою уникнення суб'єктивізму в оцінці сірої шкали, пацієнту було виконано кількісну ультразвукову стеатометрію за технологією UDFE. Метод базується на автоматичному вимірюванні коефіцієнта затухання та зворотного розсіювання ультразвукових хвиль за допомогою конвексного датчика. За результатами дослідження, медіана фракції жиру в печінці склала 20,0% (IQR 12,0%), що дозволило з високою точністю об'єктивно підтвердити наявність дифузної інфільтра-

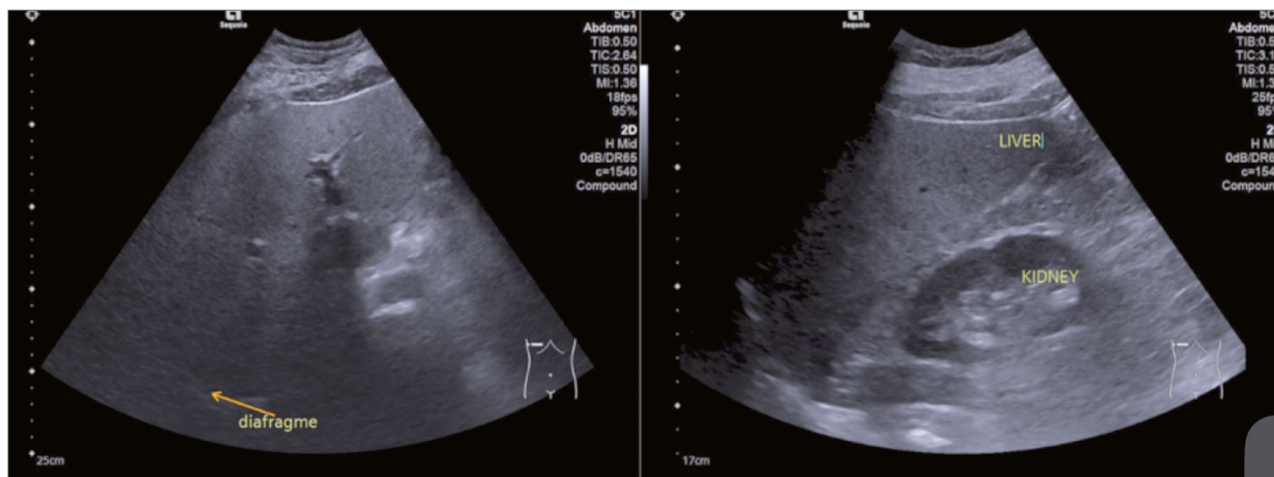


Рисунок 1. УЗД печінки пацієнта С., 34 р. (В-режим): дифузне підвищення ехогенності паренхіми («яскрава печінка»), позитивний гепаторенальний індекс, дистальне згасання ультразвукового променя зі згладжуванням судинного малюнка (типова картина жирової інфільтрації).

ції та класифікувати її як помірний стеатоз печінки ступеня S2. [10] (Рис.2).

Для виключення просунутого фіброзу та цирозу печінки, як найбільш прогностично несприятливих етапів прогресування МАСХП, було застосовано точкову еластографію зсувної хвилі (pSWE). У ділянці правого купола печінки (в ехонегативній зоні без великих судин та жовчних проток) було проведено серію з 10 валідних вимірювань жорсткості паренхіми. Медіана отриманих результатів швидкості зсувної хвилі, перерахована у тиск, склала 3,1 кПа (IQR 0,7 кПа). Згідно з чинними міжнародними діагностичними шкалами, цей показник знаходиться значно нижче за порогове значення для хронічних захворювань

печінки, що надійно спростовує наявність будь-яких значущих або просунутих фібротичних змін і відповідає мінімальній жорсткості паренхіми — стадії F0 за шкалою METAVIR (рис. 3).

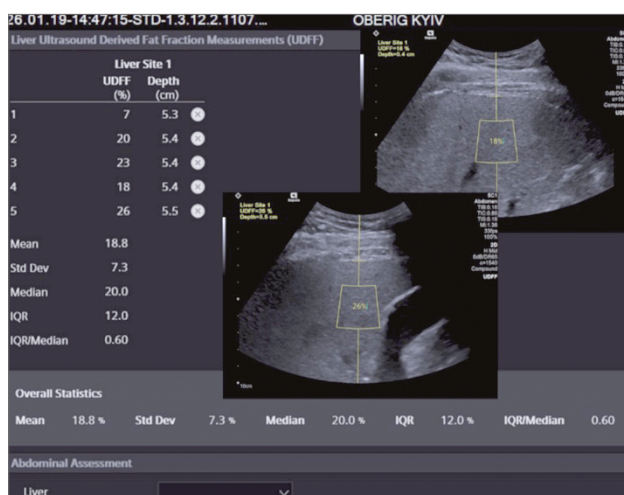


Рисунок 2. Кількісна ультразвукова стеатометрія (UDFF) пацієнта С., 34 р.: профіль вимірювання фракції жиру в паренхімі печінки із медіаною 20,0% (IQR 12,0%), що відповідає помірному стеатозу (стадія S2). Зображення повністю анонімізоване.



Рисунок 3. Точкова еластографія зсувної хвилі (pSWE) печінки пацієнта С., 34 р.; медіана жорсткості становить 3,1 кПа (IQR 0,7 кПа), що відповідає стадії фіброзу F0 за METAVIR. Зображення повністю анонімізоване.

Стоматологічний стагус пацієнта

При стоматологічному обстеженні ротової порожнини пацієнта 34 років було виявлено виражений генералізований запальний процес у тканинах пародонта, що супроводжувався наявністю пародонтальних кишень завглибшки 6–7 мм та патологічною рухомістю зубів II–III ступеня. Клінічна картина була ускладнена частковою втратою зубів. За даними комп'ютерної томографії (КТ) зафіксовано значну резорбцію альвеолярної кістки, яка становила більше ніж 2/3 довжини коренів зубів. Дослідження мі-

кробного пейзажу пародонтальних кишень виявило домінування таких пародонтопатогенів, як *Haophilus parainfluenzae* (в титрі 10^5 КУО) та *Fusobacterium nucleatum* (в титрі 10^4 КУО). Отримані об'єктивні критерії повністю підтвердили діагноз агресивного генералізованого пародонтиту на тлі соматичної коморбідності.

На основі скарг пацієнта, анамнестичних даних, результатів об'єктивного обстеження та проведеної лабораторно-інструментальної діагностики було встановлено діагноз: «Метаболічно-асоційована стеатотична хвороба печінки (МАСХП): стеатогепатит, F0. Цукровий діабет 2-го типу. Ожиріння I ступеня. Хронічний пародонтит IV стадії, ступінь С (високий рівень прогресування)».

Клінічний менеджмент пацієнта мав комплексний, інтердисциплінарний характер і базувався на тісній взаємодії терапевта та лікаря-стоматолога. Враховуючи виявлений «патогенетичний міст» між метаболічними порушеннями та агресивним руйнуванням тканин пародонта, лікувальна стратегія була спрямована одночасно на корекцію системного запалення, контроль метаболічних факторів ризику та ліквідацію вогнища хронічної оральної інфекції.

Першочерговим кроком стала сувора модифікація способу життя пацієнта, що включала призначення раціону харчування середземноморського типу з обмеженням простих вуглеводів і насичених жирів, що критично важливо як при МАСХП, так і при цукровому діабеті та впровадження дозованих, регулярних аеробних фізичних навантажень: 150 хвилин помірної або 75 хвилин інтенсивної фізичної активності на тиждень для зменшення маси тіла та зниження інсулінорезистентності. Для медикаментозного контролю глікемії було вирішено продовжити базову пероральну цукрознижувальну терапію метформіном у дозі 850 мг/добу, оскільки цей препарат продемонстрував свою ефективність у досягненні субкомпенсації (HbA1c 6,1%).

Особливу увагу було приділено корекції виявленої атерогенної дисліпідемії. Зважаючи на наявність у пацієнта коморбідного поєднання цукрового діабету 2-го типу, ожиріння I ступеня та МАСХП на стадії стеатогепатиту, згідно з діючими кардіометаболічними рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (ESC), його було автоматично класифіковано як особу дуже високого серцево-судинного ризику. За такого статусу наявний рівень холестерину ЛПНЩ (5,48 ммоль/л) критично перевищував норму, тому у схему лікування було обґрунтовано вклю-

чено високоінтенсивну статинотерапію — розувастатин у дозі 10 мг/добу. Це дозволило забезпечити прямий патогенетичний вплив на ліпідний обмін, стабілізувати мембрани гепатоцитів і розпочати рух до досягнення цільового рівня ЛПНЩ менше ніж 1,8 ммоль/л.

Стоматологічний етап лікування був спрямований на усунення локального вогнища хронічного запалення, яке підтримувало системний цитокіновий дисбаланс. Пацієнту було проведено професійне під'ясенне та над'ясенне видалення зубних відкладень, ретельне згладжування поверхонь коренів зубів та курс місцевої протизапальної та антисептичної терапії.

Обговорення

Описаний клінічний випадок пацієнта С. демонструє тісний патогенетичний взаємозв'язок між метаболічними порушеннями та запальними захворюваннями пародонта. Згідно з останніми настановами AASLD (2023) та консенсусом EASL-EASD-EASO (2024), пацієнти з цукровим діабетом 2-го типу та абдомінальним ожирінням належать до групи підвищеного ризику просунутого фіброзу печінки. У нашого пацієнта, попри молодий вік та відсутність фіброзу (F0), виявлено помірний ступінь стеатозу S2 (20,0%), що підкреслює необхідність раннього скринінгу.

Встановлений патогенетичний зв'язок МАСХП із серцево-судинними захворюваннями, цукровим діабетом 2-го типу, хронічною хворобою нирок та захворюваннями підшлункової залози. На сьогодні накопичується дедалі більше даних про зв'язок МАСХП, особливо її просунутих форм, із пародонтитом [12]. Особливістю цього клінічного випадку є наявність хронічного пародонтиту IV стадії, ступеня С, який може підтримувати системне запалення низької інтенсивності та створювати додаткові умови для прогресування як печінкової, так і стоматологічної патології.

Сучасні дослідження розглядають пародонтит як «шосте ускладнення» цукрового діабету, що підтверджує необхідність активної комунікації між стоматологами, терапевтами та ендокринологами [12]. Попри молодий вік пацієнта, результати стеатометрії, еластографії печінки та розрахунок індексу FIB-4 засвідчили наявність клінічно значущого метаболічного ризику. Тому було прийнято рішення про щорічний скринінг для виявлення прогресуючого фіброзу та контролю ступеня стеатозу.

Цей клінічний кейс ілюструє системний характер метаболічної дисфункції, за якої синергічний вплив цукрового діабету 2-го типу, абдомінального ожиріння та дисліпідемії формує агресивний

фон для одночасного прогресування стеатогепатиту та деструктивних змін у пародонті. Отримані дані підкреслюють ключову роль інсулінорезистентності та системної запальної відповіді як універсальних патогенетичних ланок, що об'єднують ці коморбідні стани. Інтеграція стоматолога в мультидисциплінарну команду є критично важливою, оскільки ліквідація хронічних одонтогенних вогнищ інфекції є складовою зниження загального запального навантаження на організм.

Висновки

1. Наявність пародонтиту може розглядатися як клінічний маркер, що обґрунтовує скринінг пацієнта на метаболічно-асоційовану стеатотичну хворобу печінки, особливо за наявності інших метаболічних факторів ризику.

2. Цукровий діабет 2-го типу та ожиріння вимагають обов'язкового обстеження пацієнта на

наявність МАСХП як ключового компонента метаболічного синдрому.

3. Пацієнти з поєднаною патологією, зокрема цукровим діабетом 2-го типу, ожирінням і пародонтитом, потребують раннього визначення ступеня стеатозу та фіброзу печінки із застосуванням сучасних неінвазивних методів: розрахункових шкал, кількісної ультразвукової стеатометрії та еластографії, незалежно від віку пацієнта.

4. Основою успішного менеджменту таких пацієнтів є мультидисциплінарний підхід, що поєднує модифікацію способу життя, контроль глікемії, призначення високоінтенсивної статинотерапії та якісне місцеве лікування пародонта, що забезпечує не лише ліквідацію вогнища хронічної інфекції в порожнині рота, а й ефективне зниження кардіометаболічного ризику.

Пристатейні розділи

Первинні дані та матеріали. Первинні дані та матеріали, що підтверджують результати цього дослідження, можуть бути надані відповідальним автором за обґрунтованим запитом.

Обмеження дослідження. Дослідження має певні обмеження, зокрема обмежений розмір вибірки та одноцентровий характер дослідження, що може обмежувати узагальнення отриманих результатів. Подальші дослідження із залученням більших вибірок необхідні для підтвердження отриманих даних.

Фінансування. Дослідження не отримало зовнішнього фінансування.

Етичне схвалення. Згідно з витягом з протоколу №5 від 17 березня 2026 року засідання кафедри внутрішньої медицини Інституту стоматології ННІ стоматології НМУ імені О.О. Богомольця, роботу рекомендовано до публікації. Усі лікувально-діагностичні заходи виконувалися виключно за медичними показаннями в межах стандартної клінічної практики. З огляду на те, що представлена робота є ретроспективним описом поодинокого клінічного випадку і не передбачала проведення експериментальних втручань чи зміни стандартних медичних протоколів, вона не підлягала обов'язковому попередньому розгляду Комісії з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень. Базовою та достатньою умовою для представлення цього випадку в науковій пресі відповідно до принципів Гельсінської декларації стала наявність добровільної письмової інформованої згоди пацієнта на обробку персональних даних та публікацію його анонімізованих клінічних відомостей. Усі представлені ілюстративні та графічні матеріали пройшли повну процедуру деідентифікації для забезпечення конфіденційності. Пацієнт надав письмову інформовану згоду на участь у підготовці клінічного випадку та публікацію анонімізованих клінічних даних і зображень.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів. Згода пацієнта на публікацію матеріалів клінічного випадку була отримана. Усі автори ознайомлені з текстом рукопису та надали згоду на його публікацію.

Використання штучного інтелекту. Автори використовували ChatGPT (OpenAI, San Francisco, CA, USA) для мовного та технічного редагування рукопису відповідно до вимог журналу. Усі фрагменти, відредаговані за допомогою ШІ, були перевірені, скориговані та остаточно схвалені авторами.

Внесок авторів (CRediT)

Yaroslav Makovey: D, E, F, G, H, I

Halyna Soloviova: A, B, C, H, J

Anhelina Trehubenko: E, F, G, H, I

Renata Symonenko: A, B, C, H, J

[ORCID: 0009-0004-3784-2735](#)

[ORCID: 0000-0001-8245-3051](#)

[ORCID: 0009-0008-0680-9210](#)

[ORCID: 0000-0003-4618-6229](#)

Література

1. European Association for the Study of the Liver; European Association for the Study of Diabetes; European Association for the Study of Obesity. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). *J Hepatol.* 2024;81(3):492-542. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2024.04.031>
2. Garg S, Zein NN. Emerging trends in MASLD and MASH. *Diabetes Technol Ther.* 2026;28(2 Suppl):S242-S251. <https://doi.org/10.1177/15209156251411116>
3. Habib S. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease heterogeneity: need of subtyping. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2024;15(2):92791. <https://doi.org/10.4291/wjgp.v15.i2.92791>
4. Shatylo SS, Solovyova GA, Kvacheniuk KL. Body composition parameters and comorbidities as markers of clinically significant liver fibrosis (F2, F3 stages) in patients with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Endokrynologia.* 2024;29(3):220-226. <https://doi.org/10.31793/1680-1466.2024.29-3.220>
5. Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, et al. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2023;77(5):1797-1835. <https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000323>
6. Bansal MB, Patton H, Morgan TR, et al. Semaglutide therapy for metabolic dysfunction-associated steatohepatitis: November 2025 updates to AASLD Practice Guidance. *Hepatology.* 2026;83(5):1124-1132. <https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000001608>
7. Kuraji R, Ye C, Gao L, et al. Bidirectional association between nonalcoholic fatty liver disease and periodontitis. *J Periodontol.* 2021;56(2):227-236. <https://doi.org/10.1111/jre.12810>
8. Symonenko R. Periodontitis and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD): an interdisciplinary perspective. *Actual Dentistry.* 2026;(1):127-136. <https://doi.org/10.33295/1992-576X-2026-1-A1>
9. World Health Organization. Obesity and overweight. Geneva: World Health Organization; 2024. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
10. Berzigotti A, et al. Ultrasound liver fat fraction for the diagnosis of steatosis: Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference Statement. *Radiology.* 2024;310(3):e232334.
11. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Casadei B, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021;42(34):3227-3337. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>
12. Polak R, Sanua I, Shapira L, Hourri-Haddad Y. Periodontitis as the sixth complication of diabetes: a narrative review of the mechanisms and treatment. *Front Oral Health.* 2023;4:1162464. <https://doi.org/10.3389/froh.2023.1162464>

Management of a Patient with Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease and Periodontitis

Yaroslav Makovei, Halyna Soloviova, Anhelina Trehubenko, Renata Symonenko

Department of Internal Medicine, Faculty of Dentistry,
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Abstract. *Introduction.* Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) is currently recognized as a multicomponent systemic pathology extending far beyond isolated hepatobiliary impairment. MASLD serves as a hepatic manifestation of metabolic syndrome and is pathogenetically linked to an elevated risk of type 2 diabetes mellitus progression, abdominal obesity, atherogenic dyslipidemia, cardiovascular complications, and chronic low-grade systemic inflammation. The comorbid course of MASLD and generalized periodontitis is of particular clinical and scientific interest. Both pathological states share common pathogenetic pathways, where tissue insulin resistance, systemic oxidative stress, proinflammatory cytokine imbalance, endothelial dysfunction, and mutual aggravation due to the persistence of a chronic oral infection focus play a pivotal role.

Aim. The aim of this study is to demonstrate the features of non-invasive diagnostics and multidisciplinary management in a young patient presenting with a combination of MASLD, type 2 diabetes mellitus, obesity, and chronic periodontitis.

Materials and Methods. The article analyzes a clinical case of a 34-year-old patient S. referred by a dentist due to the aggressive course of periodontitis. Physical examination revealed signs of class I obesity. Laboratory monitoring demonstrated insulin resistance, subcompensated type 2 diabetes mellitus under baseline therapy, pronounced atherogenic dyslipidemia, and biochemical signs of cytolytic syndrome. Utilizing quantitative ultrasound fat fraction (UDFF) and shear wave elastography (pSWE), moderate liver steatosis was diagnosed in the absence of significant

fibrotic changes (stage F0). The form of MASLD was verified as steatohepatitis based on the persistent activity of liver enzymes over time and the exclusion of other etiological factors.

Results. A detailed periodontal examination and instrumental-radiological evaluation of the dental status confirmed severe alveolar bone destruction, pronounced pathological tooth mobility, and poor oral hygiene, fulfilling the criteria for stage IV, grade C periodontitis. Given the presence of type 2 diabetes mellitus, obesity, MASLD, and critically elevated LDL levels, which stratify the patient into a very high cardiovascular risk category, high-intensity statin therapy was reasonably incorporated into the treatment regimen to achieve target lipid parameters in accordance with current cardiometabolic guidelines.

Conclusions. This case emphasizes the necessity of early proactive screening for liver steatosis and fibrosis in patients with periodontitis and metabolic disorders, even at a young age. Multidisciplinary collaboration among a dentist, general practitioner, endocrinologist, and ultrasound specialist represents a fundamental prerequisite for the timely detection of MASLD and the prevention of comorbid complications.

Keywords: insulin resistance; metabolic syndrome; metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease; periodontitis; systemic inflammation.

UDC: 616.71-006.04-033.2-036.87-053.2

DOI: [https://doi.org/10.32345/USMJ.2\(163\).2026.125-131](https://doi.org/10.32345/USMJ.2(163).2026.125-131)

Metastatic Relapse of Ewing Sarcoma with Parietal Bone Involvement and Intracranial Extension Following Euro-Ewing 2012 Protocol and Left Transfemoral Amputation

Vladyslava Beshpalova¹, Sofiia Boridchenko¹, Svitlana Boiko²

¹ Student, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

² Paediatric oncologist-hematologist, National Cancer Institute, Kyiv, Ukraine

Abstract. *Introduction.* Ewing sarcoma is a highly aggressive malignant bone tumor associated with a high risk of relapse and metastatic spread, whereas skull and intracranial involvement remains rare and clinically challenging.

Aim. The aim of this case report is to describe a late metastatic relapse of Ewing sarcoma presenting as a right parietal bone metastasis with intracranial extension 2.9 years after completion of Euro-Ewing 2012 protocol treatment and left transfemoral amputation, and to discuss implications for individualized post-remission surveillance.

Materials and Methods. An 11-year-old patient initially achieved complete clinical remission after multimodal treatment for Ewing sarcoma of the left lower limb; however, due to emergency evacuation and subsequent treatment abroad after the beginning of the full-scale invasion of Ukraine, primary diagnostic documentation was limited, and regular surveillance imaging during remission was not performed according to the available history. In August 2025, the patient was admitted with persistent fever without an identifiable infectious source and subsequently developed a painless right parietal mass with headache. Brain CT and MRI revealed osteolytic destruction of the right parietal bone with a parasosseous soft-tissue component and intracranial parameningeal extension, while histopathological examination confirmed metastatic Ewing sarcoma.

Results. Systemic staging demonstrated additional metastatic lesions in the left iliac bone and segment S5 of the right lung. Second-line treatment included high-dose ifosfamide-based chemotherapy, peripheral blood stem cell mobilization and collection, surgical resection of the cranial metastasis, and high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation followed by referral for consolidative radiotherapy. After two cycles of chemotherapy, partial response was achieved according to RECIST 1.1 criteria, with reduction of the cranial, iliac, and pulmonary lesions; subsequent imaging showed complete regression of the pulmonary metastasis and stabilization of the iliac bone lesion. The cranial metastasis was resected with R0 margins, although isolated tumor cell elements were identified on the dural surface.

Conclusions. This case illustrates that Ewing sarcoma may relapse after a prolonged remission period with atypical cranial and intracranial involvement and may initially present with nonspecific symptoms. Current follow-up strategies mainly focus on the primary site and chest imaging and may fail to detect rare metastatic localizations at an early stage. Brain MRI should not be interpreted as a routine requirement for all survivors; rather, it may be considered in selected patients with neurological symptoms, cranial complaints, unexplained fever without an identifiable source, or other high-risk clinical features. Further prospective studies are required to define standardized indications for neuroimaging during long-term follow-up of Ewing sarcoma survivors.

Keywords: sarcoma, ewing; neoplasm metastasis; skull neoplasms; brain neoplasms; magnetic resonance imaging; ifosfamide; hematopoietic stem cell transplantation.

Introduction

Ewing sarcoma (ES) is an aggressive malignant tumor predominantly affecting children, adolescents, and young adults, accounting for approximately 10–15% of primary bone sarcomas [1]. It most commonly arises in the pelvis, axial skeleton, and long bones such as the femur, presenting with nonspecific symptoms including pain and swelling, which may delay diagnosis. Despite multimodal treatment approaches combining chemotherapy, surgery, and radiotherapy, approximately 25% of patients with initially localized disease experience relapse, often associated with poor prognosis and a 5-year survival rate of about 13% [2].

At the molecular level, ES is characterized by chromosomal translocations, most commonly $t(11;22)(q24;q12)$, resulting in the EWSR1–FLI1 fusion gene in approximately 85% of cases [3]. This aberrant transcription factor plays a central role in tumor biology, contributing to proliferation, intratumoral heterogeneity, and metastatic potential. Tumor dissemination follows a multistep cascade involving invasion, intravasation, circulation, extravasation, and colonization at distant sites. ES most frequently metastasizes to the lungs, bones, and bone marrow [4], whereas intracranial and skull involvement remain rare manifestations [5][6][7].

Although most recurrences occur within the first two years after diagnosis [8], late relapses are well documented, underscoring the need for prolonged surveillance. However, there is currently no universally accepted follow-up strategy for patients in remission, particularly regarding the detection of rare metastatic sites such as the central nervous system. Existing recommendations primarily focus on imaging of the primary tumor site and chest [9], potentially overlooking atypical patterns of disease progression.

This case highlights a rare presentation of late metastatic relapse of Ewing sarcoma with involvement of the right parietal bone and intracranial extension following a prolonged remission period. It underscores the diagnostic challenges associated with atypical metastatic spread and emphasizes the need for individualized, symptom-oriented surveillance strategies, including selective use of neuroimaging in patients with neurological symptoms, cranial complaints, unexplained fever, or other high-risk features.

Aim

To present a clinical case of late metastatic relapse of Ewing sarcoma with intracranial extension occurring 2.9 years after remission was achieved; to analyze current post-remission surveillance strategies and identify gaps in follow-up algorithms, particularly

the lack of clear indications for neuroimaging in symptomatic or high-risk patients; and to discuss the role of EWSR1–FLI1 as a potential molecular driver of metastatic potential and relapse risk.

Materials and Methods

This manuscript was prepared as a single-patient clinical case report. Clinical data were obtained retrospectively from the patient's available medical records, including diagnostic imaging, histopathological findings, treatment documentation, multidisciplinary tumor board conclusions, and follow-up reports. Primary diagnostic information was limited because the patient had been evacuated from Kharkiv to Lviv and then to the United Kingdom after the beginning of the full-scale invasion of Ukraine, and only concise documentation from the initial diagnostic and treatment period was available. Imaging assessment included CT and MRI of the cranial lesion, contrast-enhanced staging CT, and post-treatment control imaging. Tumor response was evaluated according to RECIST 1.1 criteria. The clinical course, diagnostic and treatment decisions, and outcome data were described narratively and compared with published literature on relapsed Ewing sarcoma, skull metastases, and intracranial involvement. No statistical analysis was performed because this report presents a single clinical observation.

Case Presentation

An 11-year-old patient initially presented in February 2022 with complaints of periodic pain in the left lower limb, primarily in the femoral and gluteal regions. The condition was initially misinterpreted as osteomyelitis involving the upper third of the left tibia, and osteoperforation was performed at Kharkiv Regional Children's Clinical Hospital No. 1 on 17 February 2022. After the beginning of the full-scale invasion of Ukraine, the patient was evacuated to Lviv on 7 March 2022 and subsequently to the United Kingdom on 13 March 2022 for continuation of diagnostic assessment and specialized oncological care. On 16 March 2022, a biopsy of the proximal left tibia was performed. Histopathological and molecular analyses confirmed the diagnosis of Ewing sarcoma, with detection of EWSR1 gene rearrangement by FISH.

The available primary documentation was very limited. Therefore, reliable source data on the exact initial stage, presence or absence of metastases at diagnosis, full results of primary staging, and detailed morphological or immunohistochemical tumor characteristics were not available for analysis. The accessible records indicate the primary localization in the proximal left tibia/left lower limb and molecular

confirmation of EWSR1 rearrangement, but do not allow a full retrospective assessment of baseline relapse risk.

The patient received systemic therapy according to the Euro-Ewing 2012 protocol [16] from 1 April to 1 November 2022, including six cycles of vincristine, doxorubicin, and cyclophosphamide (VDC) and six cycles of ifosfamide and etoposide (IE). Surgical treatment was performed on 16 August 2022 in the form of left transfemoral amputation due to the extent of the primary tumor and the need to achieve local

control. The patient completed multimodal treatment and achieved complete clinical remission.

The remission period lasted 2 years and 9 months. According to the patient's mother, regular surveillance examinations during remission were not performed.

In August 2025, the patient was admitted with persistent fever (38–39°C) lasting approximately one month, accompanied by chills and no clear infectious source. Initial diagnostic work-up, including CT of the chest and primary site, revealed no evidence of recurrence or infection. Despite antibiotic therapy, febrile episodes persisted.

During clinical examination, a painless palpable mass approximately 1.5 cm in diameter was identified in the right parietal region. The patient also reported headaches. CT and MRI of the brain demonstrated an osteolytic lesion of the right parietal bone with cortical destruction, a parosseous soft-tissue component, and intracranial extension with parameningeal involvement.

An incisional biopsy of the lesion was performed. Cytological and histopathological examination confirmed metastatic Ewing sarcoma. Bone marrow aspiration and trephine biopsy from multiple sites showed no evidence of tumour infiltration.

Contrast-enhanced staging CT revealed metastatic disease involving:

- right parietal bone,
- left iliac bone,
- right lung segment S5.

Based on a multidisciplinary tumor board decision, treatment for relapsed Ewing sarcoma was initiated. The patient received second-line chemotherapy with high-dose ifosfamide (15 g/m² over 5 days, 2 cycles). Peripheral blood stem cell mobilization and collection were successfully performed in preparation for high-dose chemotherapy with autologous stem cell rescue.

After two cycles of chemotherapy, follow-up CT demonstrated a partial response according to RECIST 1.1 criteria, with a significant reduction in the size of all measurable lesions:

- parietal lesion decreased from 38×29×45 mm to 23×15×25 mm,
- iliac lesion decreased in size,
- pulmonary lesion reduced from 5×5 mm to 2×2 mm.

Surgical resection of the metastatic lesion of the right parietal bone was performed. Histopathological examination revealed isolated tumor cell elements on the dural surface, with no evidence of tumor at the resection margins (R0 resection), along with reactive changes including hemosiderin deposition and inflammatory infiltration.

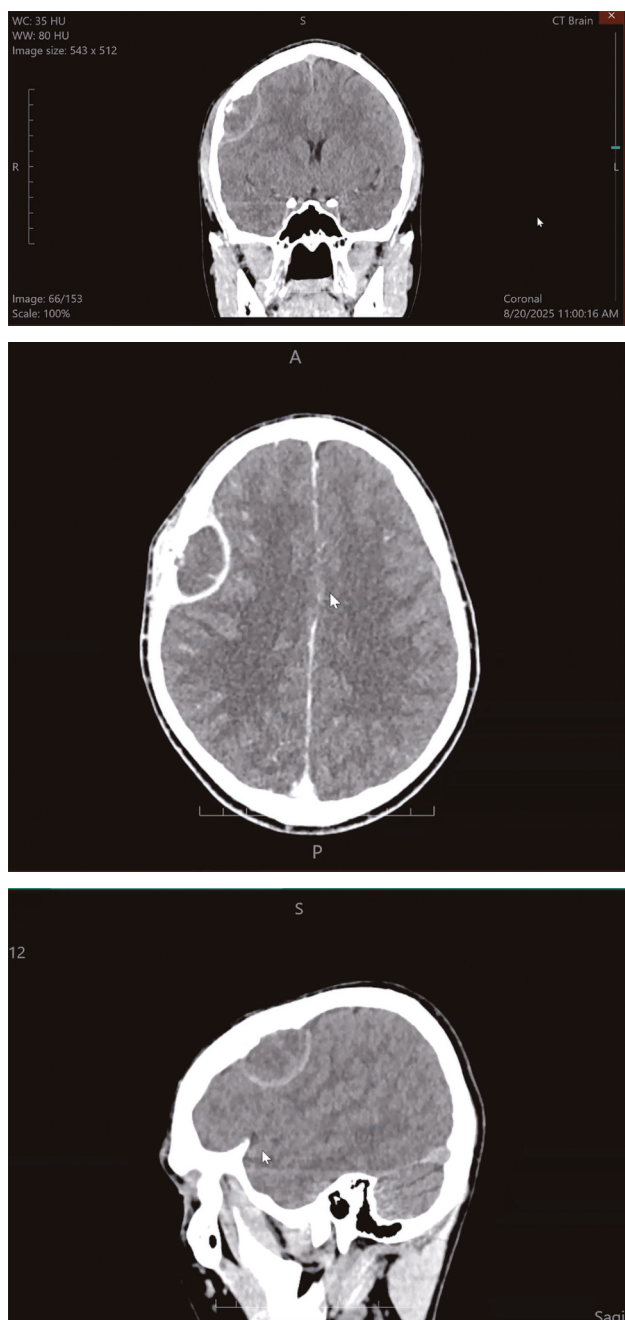


Figure 1. Cranial CT, coronal, axial, and sagittal planes. Osteolytic lesion of the right parietal bone with cortical destruction, extraosseous soft-tissue component, and intracranial extension

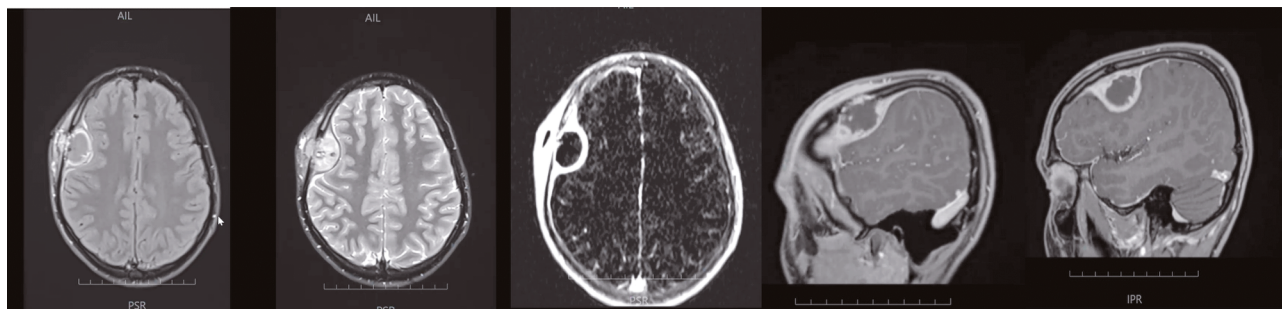


Figure 2. Brain MRI, axial and sagittal planes. Right parietal osteolytic lesion with parasosseous soft-tissue component, intracranial extension, and parameningeal involvement of the frontal and parietal regions

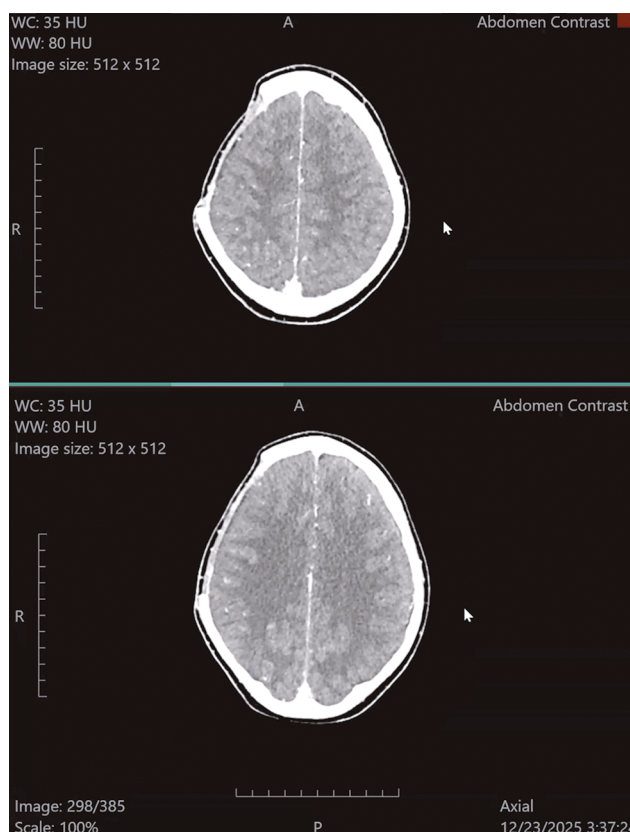


Figure 3. Follow-up contrast-enhanced CT, axial plane. Postoperative changes after resection of the right parietal bone metastasis, without visible residual cranial mass on the presented images

Subsequent imaging demonstrated:

- complete regression of the pulmonary metastasis,
- stabilization of the iliac bone lesion.

The patient proceeded to high-dose chemotherapy (treosulfan and melphalan) followed by autologous stem cell transplantation and was referred for consolidative radiotherapy.

Follow-up and Outcomes

Post-treatment evaluation demonstrated a favorable response to multimodal therapy, including complete regression of the pulmonary metastasis and stable disease in the iliac bone. Surgical management

of the cranial metastasis achieved R0 resection, indicating effective local control.

The patient remains under active oncological follow-up with planned:

- radiotherapy to residual metastatic sites,
- maintenance therapy according to high-risk Ewing sarcoma protocols,
- regular imaging surveillance.

Discussion

Ewing sarcoma is a highly aggressive malignant tumor of bone and soft tissue, predominantly affecting children and young adults, with a marked propensity for early dissemination and relapse. Despite advances in multimodal therapy, including systemic chemotherapy, surgery, and radiotherapy, approximately 25% of patients with initially localized disease eventually develop recurrence [1,8]. Although the majority of relapses occur within the first two years, late relapse remains a recognized clinical phenomenon and may present with atypical metastatic patterns, as demonstrated in the present case.

The typical metastatic distribution of ES involves the lungs, bones, and bone marrow. In contrast, intracranial involvement is rare. According to available data, central nervous system (CNS) metastases occur in approximately 6.3% of cases, cranial metastases in around 1%, and skull involvement in up to 9%, with primary skull lesions being more common than metastatic ones [5-7]. The rarity of this localization contributes to diagnostic delay and under-recognition in clinical practice.

The biological behavior of ES is largely driven by the EWSR1-FLI1 fusion protein, which results from the characteristic t(11;22)(q24;q12) translocation and is present in approximately 85% of cases [1]. This oncogenic transcription factor plays a central role in tumor progression by regulating proliferation, differentiation, and metastatic potential. Importantly, intratumoral heterogeneity is influenced by variable expression of EWSR1-FLI1: high expression is associated with a proliferative, undifferentiated phenotype, whereas lower expression promotes

mesenchymal characteristics and increased migratory capacity [10-12]. One of the mechanisms underlying this process involves the regulation of the actin cytoskeleton, which facilitates cellular motility and metastatic dissemination [13].

Metastatic spread in ES follows a multistep cascade including local invasion, intravasation into the bloodstream, extravasation at distant sites, and colonization [4]. This dynamic process, combined with tumor cell plasticity, may explain the occurrence of metastases in unusual anatomical locations, including the skull and intracranial compartment.

From a clinical perspective, intracranial involvement in ES presents a diagnostic challenge due to its nonspecific and often subtle symptomatology. Patients may present with headache, seizures, behavioral changes, focal neurological signs, cranial masses, or remain minimally symptomatic, which can delay diagnosis [9,14]. In the presented case, relapse initially manifested as persistent fever without an identifiable source, followed by a painless parietal mass and headache, further complicating early recognition and highlighting the need to consider metastatic relapse when unexplained systemic or cranial symptoms develop in long-term survivors.

Historically, prophylactic CNS irradiation and intrathecal chemotherapy were explored in an attempt to prevent brain metastases. However, these strategies did not demonstrate a reduction in CNS relapse rates and are no longer included in contemporary treatment protocols [14]. Current management relies on risk-adapted multimodal therapy, with salvage regimens including high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in selected patients.

A major clinical issue highlighted by this case is the limited standardization of follow-up strategies for ES survivors. Existing recommendations generally focus on imaging of the primary tumor site and chest to detect local recurrence and pulmonary metastases, especially during the first years after treatment [9,15]. Routine neuroimaging is not included in standard follow-up algorithms, which is reasonable given the

rarity of intracranial involvement and the lack of prospective evidence supporting universal brain MRI screening.

Given the possibility of late relapse and rare metastatic localizations, a purely standardized approach may be insufficient for selected patients. However, the findings of this case should not be interpreted as evidence for routine brain MRI in all ES survivors. A more cautious and clinically justified approach is to consider brain MRI in patients with neurological symptoms, cranial complaints, palpable cranial lesions, atypical persistent fever without an identifiable source, disseminated relapse, or other high-risk features. Further prospective studies are required to define which patients may benefit from selective neuroimaging and to avoid unnecessary investigations in low-risk, asymptomatic survivors.

Conclusions

This case report demonstrates that Ewing sarcoma may relapse after a prolonged remission period with a rare skull metastasis and intracranial extension. The presentation should be interpreted as metastatic relapse rather than local recurrence, because systemic staging revealed lesions in the right parietal bone, left iliac bone, and segment S5 of the right lung. The nonspecific onset with persistent fever, followed by the appearance of a painless parietal mass and headache, emphasizes the importance of careful clinical assessment of atypical symptoms in long-term survivors. Multimodal salvage treatment, including high-dose ifosfamide, surgical resection, high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation, and planned radiotherapy, achieved favorable early disease control. The case highlights a gap in current post-remission surveillance strategies, which generally prioritize the primary tumor site and chest imaging but do not routinely include neuroimaging. Brain MRI may be considered in selected patients with neurological symptoms, cranial complaints, unexplained fever, disseminated relapse, or other high-risk features; nevertheless, standardized recommendations require further prospective evidence.

Article Declarations

Raw Data and Materials. The raw data and materials supporting the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

Study Limitations. This case report has several limitations. First, it represents a single clinical observation, which limits the generalizability of the findings. Second, primary diagnostic documentation was incomplete because the patient was evacuated from Kharkiv to Lviv and then to the United Kingdom after the beginning of the full-scale invasion of Ukraine. As a result, the exact initial stage, complete primary staging results, and detailed morphological and immunohistochemical tumor characteristics could not be reliably reconstructed.

Third, molecular characterization beyond confirmation of EWSR1 rearrangement was not extensively available, which restricts deeper analysis of tumor biology and its potential role in metastatic behavior. The absence of standardized follow-up data during the remission period also limits the ability to fully assess the dynamics and timing of relapse development.

Finally, given the rarity of intracranial involvement in Ewing sarcoma, conclusions regarding selective neuroimaging and optimal surveillance strategies remain hypothesis-generating and require validation in larger, prospective studies.

Funding. The study received no external funding.

Ethics Approval Statement. According to Protocol No. 17 of the meeting of the Department of Oncology, Bogomolets National Medical University, this work did not require review by the ethics committee because all requirements for the protection of the patient's personal data were met. The manuscript contains no directly identifiable patient information. Written informed consent was obtained from the patient's legal representative for the processing of personal data and publication of anonymized clinical information and images.

Conflict of Interest. The authors declare no conflict of interest. Written informed consent was obtained from the patient's legal representative for publication of this case report, including anonymized clinical data and accompanying images. All authors have read and approved the final manuscript.

AI Statement. The authors used OpenAI, San Francisco, CA, USA for language editing according to journal requirements. The authors reviewed and verified all AI-assisted content to ensure accuracy, integrity, and compliance with ethical standards. AI tools were not used to generate research data, interpret clinical findings, or make diagnostic or therapeutic decisions.

Author Contributions (CRediT)

Vladyslava Bepalova: A, B, D, E, G, H, I [ORCID: 0009-0009-7394-4153](https://orcid.org/0009-0009-7394-4153)

Sofiia Boridchenko: A, B, D, E, G, H [ORCID: 0009-0007-3080-8747](https://orcid.org/0009-0007-3080-8747)

Svitlana Boiko: A, C, F, H, J [ORCID: 0009-0001-3566-366X](https://orcid.org/0009-0001-3566-366X)

References

1. Durer S, Gasalberti DP, Shaikh H. Ewing sarcoma. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559183/>
2. Leavey PJ, Mascarenhas L, Marina N, Chen Z, Krailo M, Miser J, et al. Prognostic factors for patients with Ewing sarcoma at first recurrence following multi-modality therapy: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;51(3):334-338. <https://doi.org/10.1002/pbc.21618>
3. Riggi N, Stamenkovic I. The biology of Ewing sarcoma. *Cancer Lett*. 2007;254(1):1-10. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2006.12.009>
4. Dupuy M, Lamoureux F, Mullard M, Postec A, Regnier L, Baud'huin M, et al. Ewing sarcoma from molecular biology to the clinic. *Front Cell Dev Biol*. 2023;11:1248753. <https://doi.org/10.3389/fcell.2023.1248753>
5. Hagihara R, Arishima H, Yamauchi T, Kawajiri S, Ito T, Fukushima M, et al. Ewing sarcoma with very late metastasis in the skull: a case report. *J Med Case Rep*. 2022;16(1):419. <https://doi.org/10.1186/s13256-022-03656-5>
6. Ben Nsir A, Boughamoura M, Maatouk M, Kilani M, Hattab N. Dural metastasis of Ewing's sarcoma. *Surg Neurol Int*. 2013;4:96. <https://doi.org/10.4103/2152-7806.115487>
7. Rana K, Wadhwa V, Bhargava E, Batra V, Mandal S. Ewing's sarcoma multifocal metastases to temporal and occipital bone: a rare presentation. *J Clin Diagn Res*. 2015;9(6):MD04-MD05. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2015/13254.6071>
8. Van Mater D, Wagner L. Management of recurrent Ewing sarcoma: challenges and approaches. *Onco Targets Ther*. 2019;12:2279-2288. <https://doi.org/10.2147/OTT.S170585>
9. Digkolia A, Dolcan A, Kucharczyk MA, Jones RL, Napolitano A. Optimal delivery of follow-up care following treatment for adults treated for Ewing sarcoma. *Cancer Manag Res*. 2023;15:537-545. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S362693>
10. Franzetti GA, Laud-Duval K, van der Ent W, Brisac A, Irondele M, Aubert S, et al. Cell-to-cell heterogeneity of EWSR1-FLI1 activity determines proliferation/migration choices in Ewing sarcoma cells. *Oncogene*. 2017;36(25):3505-3514. <https://doi.org/10.1038/onc.2016.498>
11. Sheffield NC, Pierron G, Klughammer J, Datlinger P, Schönegger A, Schuster M, et al. DNA methylation heterogeneity defines a disease spectrum in Ewing sarcoma. *Nat Med*. 2017;23(3):386-395. <https://doi.org/10.1038/nm.4273>
12. Aynaud MM, Mirabeau O, Gruel N, Grossetête S, Boeva V, Durand S, et al. Transcriptional programs define intratumoral heterogeneity of Ewing sarcoma at single-cell resolution. *Cell Rep*. 2020;30(6):1767-1779.e6. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.01.049>
13. Chaturvedi A, Hoffman LM, Welm AL, Lessnick SL, Beckerle MC. The EWS/FLI oncogene drives changes in cellular morphology, adhesion, and migration in Ewing sarcoma. *Genes Cancer*. 2012;3(2):102-116. <https://doi.org/10.1177/1947601912457024>
14. Poh JZ. Secondary brain metastases of Ewing's sarcoma presenting with collapse after 6 years of complete remission. *Clin Case Rep*. 2021;9(1):560-565. <https://doi.org/10.1002/ccr3.3583>

15. Strauss SJ, Frezza AM, Abecassis N, Bajpai J, Bauer S, Biagini R, et al. Bone sarcomas: ESMO-EURACAN-GENTURIS-ERN PaedCan Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2021;32(12):1520-1536. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.08.1995>
16. Brennan B, Kirton L, Marec-Bérard P, Gaspar N, Laurence V, Martín-Broto J, et al. Comparison of two chemotherapy regimens in patients with newly diagnosed Ewing sarcoma (EE2012): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 2022;400(10362):1513-1521. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01790-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01790-1)

Метастатичний рецидив саркоми Юїнга з ураженням тім'яної кістки та інтракраніальним поширенням після лікування за протоколом Euro-Ewing 2012 і лівобічної трансфеморальної ампутації

Владислава Беспалова¹, Софія Борідченко¹, Світлана Бойко²

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

² Лікарка дитячий онколог-гематолог, Національний інститут раку, м. Київ, Україна

Анотація. *Вступ.* Саркома Юїнга є високоагресивною злоякісною пухлиною кісток, що характеризується високим ризиком рецидиву та метастатичного поширення, тоді як ураження кісток черепа й інтракраніальне поширення залишаються рідкісними та клінічно складними проявами.

Мета. Метою цієї публікації є представлення випадку пізнього метастатичного рецидиву саркоми Юїнга з метастазом у правійтім'яній кістці та інтракраніальним поширенням через 2,9 року після завершення лікування за протоколом Euro-Ewing 2012 і лівобічної трансфеморальної ампутації, а також обговорення значення цього випадку для індивідуалізованого післяремісійного спостереження.

Матеріали та методи. У 11-річного пацієнта після мультимодального лікування було досягнуто повної клінічної ремісії; однак через евакуацію та подальше лікування за кордоном після початку повномасштабного вторгнення в Україну первинна медична документація була обмеженою, а регулярне візуалізаційне спостереження в період ремісії, за наявним анамнезом, не проводилося. У серпні 2025 року пацієнта госпіталізували з персистою гарячкою без встановленого інфекційного джерела; згодом з'явилися безболісне утворення в правійтім'яній ділянці та головний біль. КТ і МРТ головного мозку виявили остеолітичне ураження правоїтім'яної кістки з параосальним м'якотканним компонентом та інтракраніальним параменингеальним поширенням, а гістопатологічне дослідження підтвердило метастатичну саркому Юїнга.

Результати. Стадіювання виявило додаткові метастатичні ураження лівої клубової кістки та сегмента S5 правої легені. Друга лінія лікування включала високодозову хіміотерапію іфосфамідом, мобілізацію та забір периферичних гемопоетичних стовбурових клітин, хірургічну резекцію краніального метастазу й високодозову хіміотерапію з аутологічною трансплантацією стовбурових клітин із подальшим скеруванням на консолідуючу променеву терапію. Після двох циклів хіміотерапії досягнуто часткової відповіді за критеріями RECIST 1.1; надалі спостерігали повну регресію легеневого метастазу та стабілізацію ураження клубової кістки.

Висновки. Цей випадок демонструє можливість пізнього метастатичного рецидиву саркоми Юїнга з нетиповою краніальною та інтракраніальною локалізацією і підкреслює обмеження стратегій спостереження, які переважно зосереджені на первинній ділянці та органах грудної клітки. МРТ головного мозку не слід розглядати як універсальну рутинну вимогу для всіх пацієнтів у ремісії, однак її застосування може бути доцільним у пацієнтів із неврологічними симптомами, краніальними скаргами, незрозумілою персистою гарячкою або іншими високоризиковими клінічними ознаками. Стандартизовані показання до нейровізуалізації потребують подальшого вивчення.

Ключові слова: саркома Юїнга, метастазування новоутворення, новоутворення черепа, новоутворення головного мозку, магнітно-резонансна томографія, іфосфамід, трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин.

Received: April 03, 2026

Accepted: May 24, 2026

Published online: June 30, 2026

UDC: 616.37-002.1-06:616.379-008.64-085

DOI: [https://doi.org/10.32345/USMJ.2\(163\).2026.132-137](https://doi.org/10.32345/USMJ.2(163).2026.132-137)

Фармакологічна корекція тяжкого гострого панкреатиту з панкреатогенним цукровим діабетом

Ганна Салівон, Олена Клименко

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

Анотація. *Вступ.* Гострий панкреатит (ГП) — складна патологія невідкладної абдомінальної хірургії з високим ризиком розвитку системних ускладнень. Тяжкий перебіг захворювання супроводжується панкреонекрозом, синдромом системної запальної відповіді та поліорганною недостатністю. Метаболічні наслідки масивного деструктивного ураження підшлункової залози часто призводять до виникнення вторинного панкреатогенного цукрового діабету (тип 3с), який проявляється глибокою інсулярною недостатністю та критичною гіперглікемією, що суттєво обмежує терапевтичні можливості та зумовлює поліпрагмазію.

Мета. Метою роботи було проаналізувати клініко-фармакологічні особливості ведення пацієнта з тяжким гострим панкреатитом, панкреонекрозом та вторинним панкреатогенним цукровим діабетом на прикладі клінічного випадку.

Матеріали та методи. У роботі представлено ретроспективний аналіз історії хвороби 60-річного пацієнта А. з тяжким ГП. Тяжкість стану відповідно до критеріїв Атлантської класифікації (2012) верифіковано наявністю місцевих деструктивних ускладнень та транзиторної ниркової дисфункції (креатинін сироватки 150 мкмоль/л). Комплексний діагноз: гострий важкий панкреатит, вогнищевий панкреонекроз, оклюзія селезінкової вени, холангіт, реактивний гепатит, субкомпенсований панкреатогенний цукровий діабет. За даними КТ ОЧП підтверджено вогнищеві зміни в залозі та наявність гетерогенного рідинного вмісту. Рівень глікемії при госпіталізації сягав 20,9 ммоль/л, лейкоцитоз — $13,4 \times 10^9$ /л.

Результати. Фармакотерапія у відділенні інтенсивної терапії включала інфузійну детоксикацію (стерофундін, реосорбілакт), антибактеріальне прикриття зон некрозу (ципрофлоксацин, метронідазол), що асоціювалося зі зниженням лейкоцитозу до $4,0 \times 10^9$ /л на сьому добу. Секрецію пригнічували омепразолом та даларгіном. Для покращення реологічних властивостей крові та профілактики тромбозів на тлі фібриногену 11,5 г/л використовували еноксапарин натрію та пентоксифілін. На етапі консервативного лікування через зростання трансаміназ (АЛТ 53 од/л, АСТ 72 од/л) призначали гепатопротектори (аргініну глутамат, альфаліпоева кислота). Особливу увагу приділено корекції вуглеводного обміну. Через високий ризик еуглікемічного діабетичного кетоацидозу контроль глікемії в гострому періоді забезпечували інсулінотерапією. Призначення інгібітора SGLT2 дапагліфлозину в дозі 10 мг/добу було здійснено вкрай обережно лише після ліквідації гострої ниркової дисфункції (зниження креатиніну до 102 мкмоль/л на третю добу), стабілізації загальної гемодинаміки, відновлення гідратаційного балансу та переведення пацієнта на пероральне харчування.

Висновки. Описаний клінічний випадок демонструє успішну реалізацію індивідуалізованої фармакологічної стратегії, проте доведення ізольованої ефективності окремих засобів, таких як даларгін або гепатопротектори, обмежене рамками поодинокого спостереження. Застосування інгібіторів SGLT2 в гострому періоді панкреонекрозу не може вважатися рутинною рекомендацією і вимагає динамічного моніторингу електролітів, функції нирок та кислотно-лужного стану.

Ключові слова: Гострий панкреатит, панкреонекроз, цукровий діабет, гіперглікемія, фармакотерапія, дапагліфлозін.

Вступ

Гострий панкреатит (ГП) залишається складною патологією у невідкладній абдомінальній хірургії з високим ризиком ускладнень та летальності. У частини хворих захворювання трансформується у тяжку форму з розвитком панкреонекрозу, системної запальної відповіді та поліорганної недостатності. Вагомим ускладненням є метаболічні розлади, зокрема панкреатогенний цукровий діабет (тип 3с), що виникає внаслідок деструкції інсулярного апарату та проявляється критичною гіперглікемією. Наявність коморбідних станів (гепатит, судинні порушення) зумовлює ризик поліпрагмазії та вимагає обережного підбору фармакотерапії. Сучасне лікування базується на антибактеріальній, антисекреторній та реологічній підтримці. Застосування інгібіторів SGLT2 привертає увагу, проте їх доцільність у гострому періоді залишається дискусійною[3].

Мета

Провести ретроспективний аналіз історії хвороби пацієнта з ГП тяжкого перебігу. Надати фармакологічну характеристику терапії та оцінити її клінічну динаміку.

Матеріали і методи

Проведено ретроспективний аналіз історії хвороби пацієнта А. з гострим панкреатитом тяжкого перебігу. Для обґрунтування інтенсивної терапії та встановлення точного діагнозу було проаналізовано результати ряду інструментальних досліджень (УЗД та КТ органів черевної порожнини, ФГСД, рентгенографія шлунка, ЕКГ). Критерії тяжкості ГП оцінювали відповідно до класифікації Атланти (2012).

Результати

Пацієнт А., 60 років, надійшов до відділення анестезіології та інтенсивної терапії із вираженим больовим абдомінальним та диспепсичним синдромом. Клінічна картина відповідає критеріям гострого панкреатиту тяжкого перебігу за класифікацією Атланти (2012) на підставі наявності місцевих деструктивних ускладнень та ознак транзиторної ниркової дисфункції (креатинін 150 мкмоль/л). У процесі діагностики було встановлено наступний комплексний діагноз: гострий панкреатит, важкий перебіг; реактивний гепатит з мінімальною активністю; цукровий діабет, панкреатогенний у стадії субкомпенсації; хронічний гастродуоденіт у стадії нестійкої ремісії. Гострота стану та наявність супутньої патології вимагали негайного переведення пацієнта до хірургічного відділення, а згодом — до гастроентерологічного відділення для подальшої консервативної терапії та реабілітації.

УЗД ОЧП: встановлено гострий панкреатит, стеноз вихідного відділу шлунку.

КТ ОЧП: встановлено ознаки тяжкого гострого панкреатиту з наявністю вогнищевих змін у тілі підшлункової залози та помірна кількість гетерогенного рідинного вмісту в сальникову сумку та в передній параренальний простір білатерально із залученням в запальний процес дванадцятипалої кишки (ДПК), з оклюзією селезінкової вени, гепатоспленомегалії, холангіту, портальної гіпертензії, венозних колатералей черевної порожнини, хронічного холециститу з явищами застою, множинних паренхіматозних кіст обох нирок, помірної гіперплазії передміхурової залози. Відповідно результатам, спостерігався панкреонекроз на фоні судинних ускладнень (оклюзія селезінкової вени). На ФГСД наявна еритематозна гастропатія, еритематозна дуоденопатія, ендоскопічні ознаки гострого панкреатиту, деформація ДПК. Рентгенографія шлунка: хронічний гастродуоденіт, гіпертрофічний гастрит, езофагіт, рубцева деформація цибулини ДПК. ЕКГ: ритм синусовий, ЧСС-111 уд/хв, наявні дифузні зміни міокарда.

Хронологія фармакотерапії:

Динаміка медикаментозного лікування пацієнта підрозділялася на два послідовні періоди. Протягом перших трьох діб інтенсивної терапії в умовах реанімаційного відділення першочергові заходи були спрямовані на детоксикацію, депресію панкреатичної секреції, покращення реології та антибактеріальне прикриття. Інфузійну підтримку здійснювали внутрішньовенним введенням збалансованого розчину електrolітів стерофундіну та сорбітол-лактатного розчину реосорбілакту. Для контролю інфекційного процесу застосовували комбінацію ципрофлоксацину та метронідазолу внутрішньовенно. Антисекреторний захист забезпечували введенням інгібітора протонної помпи омепразолу та регуляторного пептиду даларгіну. Профілактику прогресування тромботичних ускладнень на тлі гіперфібриногенемії здійснювали шляхом підшкірного введення еноксапарину натрію в дозі 0,4 мг один раз на добу та застосування пентоксифіліну. З огляду на вихідну критичну гіперглікемію (20,9 ммоль/л) з першої доби було невідкладно розпочато інсулінотерапію препаратами короткої дії під безперервним моніторингом глікемії.

На етапі консервативного лікування в гастроентерологічному відділенні, починаючи з четвертої доби, медикаментозну схему адаптували. Через фіксацію ознак реактивного гепатиту до те-

рапії залучили аргініну глутамат та альфа-ліпоеву кислоту. Виявлену гіпокаліємію коригували внутрішньовенним введенням калію хлориду. Після регресу транзиторної ниркової дисфункції (зниження рівня креатиніну до 102 мкмоль/л на третю добу) та відновлення перорального харчування, за рекомендацією ендокринолога до схеми лікування додали дапагліфлозин у дозі 10 мг на добу перорально зранку.

Аналіз лабораторних даних пацієнта А. дозволяє простежити динаміку запального процесу та ефективність застосованої відповідної фармако-терапії. Початковий лейкоцитоз ($13,4 \times 10^9/\text{л}$) та висока швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ — 31 мм/год) свідчать про гостру фазу запального процесу. Зниження рівня лейкоцитів до $4,0\text{--}7,2 \times 10^9/\text{л}$ на фоні терапії підтверджує ефективність антибактеріального захисту. Особливу увагу привертає рівень глюкози, що при госпіталізації стало критичним показником, вказуючи на глибoku інсулярну недостатність внаслідок ураження підшлункової залози.

Таблиця 1

Дата	Гемоглобін (г/л)	Еритроцити ($10^{12}/\text{л}$)	Лейкоцити ($10^9/\text{л}$)	ШОЕ (мм/год)	Глюкоза (ммоль/л)
1 доба	155	4,77	13,4	31	20,9
2 доба	124	3,9	10,8	-	12,7
3 доба	108	3,56	5,7	-	9,6
7 доба	124	3,65	4,0	14	12,2

Таблиця 2

Показник	1 доба	3 доба	7 доба	8 доба
Білірубін заг. (мкмоль/л)	16,7	15,2	-	8
АЛТ (од/л)	25,2	16,8	-	53
АСТ (од/л)	28	28,9	-	72
Альфа-амілаза (од/л)	110,6	-	83	-
Креатинін (мкмоль/л)	150	102	-	85
Діастаза сечі (од/л)	395,4	237	356	-

Таблиця 3

Дата	Калій (K^+)	Натрій (Na^+)	Хлор (Cl^-)	ПТІ (%)	Фібриноген (г/л)
1 доба	4,1	150	114	100	11,5
2 доба	3,0	147	112	98	5,9
8 доба	3,0	135	-	100	-

Щодо біохімічного дослідження та ферментативної активності встановлено наступне:

Динаміка альфа-амілази та діастази сечі відображає фазовість перебігу панкреатиту. Підвищення АЛТ та АСТ до кінця терміну лікування є проявом реактивного гепатиту та наслідком масивної медикаментозної терапії, що вимагало призначення гепатопротекторів.

Відповідно показникам коагулограми: стан електролітного обміну та коагуляції є критичним для пацієнтів із системною запальною відповіддю.

Гіпокаліємія на етапі одужання вимагала корекції, оскільки дефіцит калію негативно впливає на моторику ШКТ та серцеву провідність. Високий рівень фібриногену на початку корелював із ризиком тромботичних ускладнень, зафіксованих на КТ.

Обговорення клінічного випадку

Схема лікування пацієнта А. була багатокомпонентною та охоплювала декілька ключових напрямків фармакологічної підтримки. Для профілактики та лікування гнійно-септичних ускладнень було застосовано комбінацію метронідазолу та ципрофлоксацину. Механізм дії метронідазолу полягає у біохімічному відновленні 5-нітрогрупи внутрішньоклітинними транспортними протеїнами анаеробних мікроорганізмів, яка взаємодіє з ДНК клітин мікроорганізмів, інгібуючи синтез їх нуклеїнових кислот, що призводить до загибелі бактерій[1]. Ципрофлоксацин пригнічує фермент ДНК-гіразу бактерій, що забезпечує широкий спектр дії проти грамнегативної флори. Для зниження кислотоутворюючої функції парієтальних клітин шлунку та запобігання стресовим виразкам, застосовано інгібітори протонної помпи

(омепразол, пантопразол). Також застосовувався даларгін — вітчизняний препарат, синтетичний аналог опіюїдних пептидів, який має цитопротекторну дію на паренхіму підшлункової залози. Враховуючи діагноз реактивного гепатиту та токсичне навантаження, були призначені аргініну глутамат та альфа-ліпоева кислота, що є актуальним при супутньому цукровому діабеті[1,3]. Купірування больового синдрому проводилося за допомогою декскетопрофену. Для усунення спазму сфінктера Одді застосовано дротаверину гідрохлорид і меверимебеверин. Для боротьби з парезами ШКТ було призначено метоклопрамід. Особливістю даного випадку є розвиток тяжкої форми цукрового діабету, що вимагало переведення пацієнта на інсулінотерапію. Відомо, що панкреонекроз та тяжкий перебіг є вагомими незалежними факторами ризику розвитку цукрового діабету після перенесеного гострого панкреатиту[5]. Також, відповідно до рекомендацій ендокринолога пацієнту було призначено дапагліфлозин 10 мг один раз на добу зранку. Дапагліфлозин є інгібітором натрійзалежного котранспортеру глюкози 2-го типу (SGLT2). Його механізм дії не залежить від інсуліну. Враховуючи "дифузні зміни міокарда" на ЕКГ та підвищений рівень креатиніну, призначення дапагліфлозину в гострому періоді потребувало критичного підходу. За умов вираженої інсулярної недостатності та гострого стану використання інгібіторів SGLT2 асоціюється із високим ризиком еуглікемічного діабетичного кетоацидозу та поглибленням дегідратації. Саме тому препарат було додано до терапії лише після успішного купірування гострої ниркової дисфункції (зниження креатиніну зі 150 до 102 мкмоль/л) та ліквідації токсикозу, що дозволило безпечно використати його додаткові нефро- та кардіопротекторні

властивості [4]. Комплексна терапія пацієнта А. включала понад 15 лікарських засобів одночасно, що створює підґрунтя для поліпрагмазії та потенційних взаємодій[2]. Одночасне застосування пентоксифіліну та еноксапарину потребує ретельного контролю системи згортання крові через ризик кровотеч, але у пацієнта ПТІ залишався стабільним (100%). Аргініну глутамат та альфа-ліпоева кислота діють синергічно. Хоча в даному випадку у пацієнта спостерігалася гіпокаліємія, призначення дапагліфлозину може бути корисним, оскільки НЗКТГ-2 сприяють помірному виведенню калію та нівелюють ризики його надмірного накопичення при подальшій терапії[2].

Висновки

Підсумовуючи отримані дані, клінічний випадок пацієнта А. демонструє успішну реалізацію багатокомпонентної фармакологічної стратегії при лікуванні гострого панкреатиту тяжкого перебігу. Своєчасна антибактеріальна та антисекреторна терапія дозволила локалізувати запальний процес та уникнути переходу некрозу у гнійну фазу. У подальшому, адекватна інфузійна та реологічна підтримка нівелювала ризики судинних ускладнень (оклюзії вен). Раціональна корекція вуглеводного обміну шляхом комбінації базального інсуліну та перорального засобу дапагліфлозину забезпечила стабільну глікемію. При виписці стан пацієнта був задовільний. Водночас слід підкреслити, що ефективність антибіотикотерапії, гепатопротекторів чи даларгіну оцінювалась у складі комплексної масивної терапії. Оскільки довести причинно-наслідковий зв'язок щодо абсолютної дії окремих препаратів у межах одного клінічного випадку неможливо, отримані результати вимагають обережної інтерпретації та потребують подальшого вивчення у контрольованих дослідженнях.

Пристатейні розділи

Первинні дані та матеріали. Первинні дані та матеріали, що підтверджують результати цього дослідження, можуть бути надані відповідальним автором за обґрунтованим запитом.

Обмеження дослідження. Дослідження має певні обмеження, зокрема обмежений розмір вибірки та одноцентровий характер дослідження, що може обмежувати узагальнення отриманих результатів. Подальші дослідження із залученням більших вибірок необхідні для підтвердження отриманих даних.

Фінансування. Дане дослідження проведене без зовнішнього фінансування.

Етичне схвалення. Згідно із протоколом №14 засідання кафедри фармакології Національного медичного університету імені О.О.Богомольця дана робота не потребувала проходження етичної комісії у зв'язку з дотриманням усіх вимог по захисту персональних даних пацієнта. Було отримано письмову інформовану згоду пацієнта на обробку персональних даних.

Конфлікт інтересів. Автори декларують відсутність конфліктів інтересів. Від пацієнта отримано згоду на публікацію. Рукопис прочитаний та схвалений усіма авторами.

Використання штучного інтелекту. Інструменти штучного інтелекту використовувалися виключно для мовного редагування, виправлення граматики та покращення зрозумілості рукопису. Автори перевірили й затвердили остаточну версію тексту та несуть повну відповідальність за зміст статті.

Внесок авторів (CRediT)Olena Klymenko: A, B, C, D, E, F [ORCID: 0000-0002-2537-7029](https://orcid.org/0000-0002-2537-7029)Hanna Salivon: B, C, D [ORCID: 0009-0007-3778-2746](https://orcid.org/0009-0007-3778-2746) **Література**

1. Ritter JM, Flower RJ, Henderson G, Loke YK, MacEwan D, Rang HP. Pharmacology by Rang and Dale. 9th ed. Vol. 1-2. Kyiv: VSV Medytstyna; 2021.
2. Zaichenko GV, Horchakova NO. Pharmacology of the future: from polypragmasy to personalized medicine. Pharmacol Drug Toxicol. 2020;14(1):10-18.
3. Beij A, et al. Acute pancreatitis: an update of evidence-based management and recent trends in treatment strategies. United European Gastroenterol J. 2025. <https://doi.org/10.1002/ueg2.12743>
4. Khodabandeh H, Molaee H, Ghashghaie L, Farnia MR, Alivand S, Zandiyeh F, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis on randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trials. J Nephropathol. 2025;14(1):e21472. <https://doi.org/10.34172/jnp.2023.21472>
5. Zahariev OJ, Bunduc S, Kovács A, Demeter D, Havelda L, Budai BC, et al. Risk factors for diabetes mellitus after acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. Front Med (Lausanne). 2024;10:1257222. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1257222>
6. Umpierrez GE, Davis GM, ElSayed NA, Fadini GP, Galindo RJ, Hirsch IB, et al. Hyperglycemic crises in adults with diabetes: a consensus report. Diabetes Care. 2024;47(8):1257-1275. <https://doi.org/10.2337/dci24-0032>

 **Pharmacological Correction of Severe Acute Pancreatitis with Pancreatogenic Diabetes Mellitus****Hanna Salivon, Olena Klymenko**

Department of Pharmacology Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Abstract. *Introduction.* Acute pancreatitis (AP) is a complex pathology in emergency abdominal surgery associated with a high risk of systemic complications. The severe course of the disease is accompanied by pancreatic necrosis, systemic inflammatory response syndrome, and multiple organ failure. The metabolic consequences of massive destructive pancreatic damage often lead to the development of secondary pancreatogenic diabetes mellitus (type 3c), which manifests as profound insular insufficiency and critical hyperglycemia, significantly limiting therapeutic options and contributing to polypharmacy.

Aim. The aim of this study was to analyze the clinical and pharmacological features of managing a patient with severe acute pancreatitis, pancreatic necrosis, and secondary pancreatogenic diabetes mellitus based on a clinical case.

Materials and Methods. This paper presents a retrospective analysis of the medical history of a 60-year-old patient A. with severe AP. The severity of the condition was verified according to the 2012 Atlanta classification criteria by the presence of local destructive complications and transient renal dysfunction (serum creatinine 150 $\mu\text{mol/L}$). The comprehensive diagnosis included severe acute pancreatitis, focal pancreatic necrosis, splenic vein occlusion, cholangitis, reactive hepatitis, and subcompensated pancreatogenic diabetes mellitus. Abdominal CT confirmed focal changes in the gland and the presence of heterogeneous fluid collections. Upon admission, the glycemia level reached 20.9 mmol/L, and leukocytosis was $13.4 \times 10^9/\text{L}$.

Results. Pharmacotherapy in the intensive care unit included infusion detoxification (Sterofundin, Reosorbilact) and antibacterial coverage of the necrosis zones (ciprofloxacin, metronidazole), which was associated with a decrease in leukocytosis to $4.0 \times 10^9/\text{L}$ by the seventh day. Pancreatic secretion was suppressed with omeprazole and dalargin. To improve blood rheological properties and prevent thrombosis, given a fibrinogen level of 11.5 g/L, sodium enoxaparin and pentoxifylline were utilized. During the conservative treatment phase, due to an increase in transaminases (ALT 53 U/L, AST 72 U/L), hepatoprotectors (arginine glutamate, alpha-lipoic acid) were prescribed. Special attention was paid to the correction of carbohydrate metabolism. Due to the high risk of euglycemic diabetic ketoacidosis, glycemic control in the acute period was provided by insulin therapy. The administration of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin at a dose of 10 mg/day was performed extremely cautiously only after the resolution of acute renal dysfunction (creatinine reduction to 102 $\mu\text{mol/L}$ on the third day), stabilization of overall hemodynamics, restoration of hydration balance, and the patient's transition to oral nutrition.

Conclusions. The described clinical case demonstrates the successful implementation of an individualized pharmacological strategy; however, proving the isolated efficacy of specific agents, such as dalargin or hepatoprotectors, is limited by the scope of a single observation. The use of SGLT2 inhibitors in the acute period of pancreatic necrosis cannot be considered a routine recommendation and requires dynamic monitoring of electrolytes, renal function, and acid-base status [3].

Keywords: Acute pancreatitis, acute necrotizing, diabetes mellitus, hyperglycaemia, drug therapy, dapagliflozin.

Received: April 07, 2026

Accepted: May 27, 2026

Published online: June 30, 2026

ПОВІДОМЛЕННЯ ПРО ВИПРАВЛЕННЯ

До тез: Кирик В. М., Устименко А. М., Цупиков О. М., Пархоменко О. М. Роль клітинного старіння в регенерації тканин. Український науково-медичний молодіжний журнал. 2026; Supplement №2(162):278.

У тезах «Роль клітинного старіння в регенерації тканин», опублікованих в Українському науково-медичному молодіжному журналі за 2026 рік, Supplement №2(162), с. 278, авторами було виявлено відсутність інформації про джерело фінансування дослідження.

Після розділу «Ключові слова» слід додати:

Фінансування: дослідження виконане за грантової підтримки Національного фонду досліджень України, проект 2023.03/0048 «Розробка персоналізованих критеріїв оцінки високого кардіоваскулярного ризику за маркерами клітинного старіння».

Це виправлення не впливає на основні результати, інтерпретацію даних, наукові висновки та загальну цінність публікації.

CORRIGENDUM

To the abstracts: Кирик В. М., Устименко А. М., Цупиков О. М., Пархоменко О. М. «Роль клітинного старіння в регенерації тканин». Ukrainian Scientific Medical Youth Journal. 2026; Supplement No. 2(162):278.

In the abstracts «Роль клітинного старіння в регенерації тканин», published in the Ukrainian Scientific Medical Youth Journal in 2026, Supplement No. 2(162), p. 278, the authors identified the absence of information regarding the source of research funding.

The following statement should be added after the “Keywords” section:

Funding: The study was supported by a grant from the National Research Foundation of Ukraine, project 2023.03/0048 “Development of personalized criteria for assessing high cardiovascular risk using markers of cellular senescence”.

This correction does not affect the main results, interpretation of data, scientific conclusions, or overall value of the publication.

ПОВІДОМЛЕННЯ ПРО РЕТРАКЦІЮ

Тези: Тарасевич У. А. Кінцеві терміноелементи мовленнєвих порушень: семантика та класифікація. Український науково-медичний молодіжний журнал. 2026;1(162) №2:58–59.

Редакція Українського науково-медичного молодіжного журналу повідомляє про ретракцію тез «Кінцеві терміноелементи мовленнєвих порушень: семантика та класифікація», опублікованих у 2026 році.

Ретракцію здійснено з ініціативи авторів у зв'язку з виявленням дублювання публікації та обставин, що суттєво впливають на достовірність, коректність і етичну прийнятність опублікованого матеріалу.

У зв'язку з цим тези не повинні використовуватися як надійне джерело наукових даних.

Автори підтвердили, що ознайомлені з рішенням про ретракцію та погоджуються з необхідністю відкликання статті.

RETRACTION

Abstracts: Тарасевич У. А. «Кінцеві терміноелементи мовленнєвих порушень: семантика та класифікація». Ukrainian Scientific Medical Youth Journal. 2026;1(162) №2:58–59. DOI: 10.32345.

The Editorial Board of the Ukrainian Scientific Medical Youth Journal informs about the retraction of the abstracts «Кінцеві терміноелементи мовленнєвих порушень: семантика та класифікація», published in 2026.

The retraction was initiated by the authors due to the identification of publication duplication and circumstances that substantially affect the reliability, correctness, and ethical acceptability of the published material.

Therefore, these abstracts should not be used as a reliable source of scientific data.

The authors confirmed that they are aware of the retraction decision and agree with the need to withdraw the publication.