УДК 613.15:614.715:[616.15-074:577.112]](477.64)
DOI: 10.14739/2310-1210.2026.6.374119

Молекулярні маркери нітрозативного стресу та антиоксидантного захисту у крові жителів Запорізької громади з різним рівнем забруднення повітря $PM_{2,5}$

А. І. Севальнєв[A,E,F], **Ю. В. Волкова**[A,B,C,D]

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

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

Мета роботи – оцінити вплив $PM_{2,5}$ в атмосферному повітрі різних районів Запорізької громади на показники нітрозативного стресу, антиоксидантного захисту та метаболізму заліза у крові постійних жителів цих районів.

Матеріали і методи. До дослідження залучено 55 осіб, яких поділено на три групи: дослідну (n = 26), контрольну групу 1 (n = 17) та контрольну групу 2 (n = 12). В обстежених визначено рівні 3-нітротирозину методом імуноферментного аналізу із використанням мікропланшетного фотометра ImmunoChem-2100 (HTI Medical Inc., США); α-токоферолу – спектрофлуориметрично, з використанням приладу Agilent Fluorescence Spectrophotometer (USA); сироваткового заліза – за допомогою біохімічного аналізатора ACCENT-200 (PZ Cormay S.A., Польща). Відбір $PM_{2,5}$ здійснено пробовідбірником FY-DQ101 (Fangyuan Technology, Китай). Хімічний склад досліджено методом оптико-емісійної спектрометрії з індуктивно зв'язаною плазмою (ОЕС-ІЗП) на приладі ICAP PRO XP Duo (Thermo Fisher Scientific, США).

Результати. Зафіксовано спорадичні сплески концентрації заліза до 114,37 мкг/фільтр, Me становила 15,67 мкг/фільтр. В осіб дослідної групи рівні 3-нітротирозину в 1,44 та 1,4 раза вищі ($p < 0,001$), рівні α-токоферолу – 2,4–2,2 раза нижчі ($p < 0,001$) порівняно з контрольними групами 1 та 2. Вміст α-токоферолу в крові осіб дослідної групи обернено корелював із залізом у складі $PM_{2,5}$ ($r_s = -0,50$; $p < 0,05$). У цій групі встановлено статистично значущі зв'язки: 3-нітротирозину та α-токоферолу ($r_s = -0,51$; $p < 0,05$); сироваткового заліза та α-токоферолу ($r_s = -0,41$; $p < 0,05$). Встановлено також високий рівень детермінованості вмісту α-токоферолу від рівнів 3-нітротирозину ($R^2 = 0,7197$; $p < 0,001$).

Висновки. Визначено дискретний характер забруднення повітря залізовмісними $PM_{2,5}$. Багатоетапний механізм патогенезу від впливу заліза $PM_{2,5}$ виявлено за формуванням вираженого нітрозативного стресу та суттєвим виснаженням антиоксидантного захисту в осіб дослідної групи на фоні локальної дії заліза в альвеолах. У них формується якісна перебудова гомеостазу в умовах тривалої експозиції залізовмісних $PM_{2,5}$ із переходом у фазу метаболічної декомпенсації.

Ключові слова: нітрозативний стрес, нітротирозин, антиоксидантний захист, α-токоферол, $PM_{2,5}$, зважені частки, забруднення повітря, біомаркери.

Запорізький медичний журнал. 2026. Т. 28, № 6(159). С. 501-506

Molecular markers of nitrosative stress and antioxidant defense in the blood of the Zaporizhzhia territorial community population with varying $PM_{2.5}$ air pollution exposure

A. I. Sevalniev, Yu. V. Volkova

Aim. To evaluate the impact of ambient $PM_{2.5}$ concentrations in different districts of the Zaporizhzhia territorial community on blood markers of nitrosative stress, antioxidant defense, and iron metabolism among permanent residents.

Materials and methods. This observational study involved 55 participants divided into a study group (n = 26), control group 1 (n = 17), and control group 2 (n = 12). Serum 3-nitrotyrosine levels were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using an ImmunoChem-2100 microplate photometer (HTI Medical Inc., USA); alpha-tocopherol levels were measured spectrofluorimetrically using an Agilent Cary Eclipse Fluorescence Spectrophotometer (Agilent Technologies, USA); serum iron was analyzed using an ACCENT-200 automated biochemical analyzer (PZ Cormay S. A., Poland). Ambient $PM_{2.5}$ sampling was carried out using an FY-DQ101 air sampler (Fangyuan Technology, China). Chemical composition was analyzed by inductively coupled plasma optical emission spectrometry (ICP-OES) on an iCAP PRO XP Duo spectrometer (Thermo Fisher Scientific, USA).

Results. Episodic peak iron concentrations up to 114.37 μg/filter were detected, with a median value of 15.67 μg/filter. In the study group, 3-nitrotyrosine levels were 1.44-fold and 1.40-fold higher ($p < 0.001$), while alpha-tocopherol levels were 2.4-fold and 2.2-fold lower ($p < 0.001$) compared to control groups 1 and 2, respectively. Blood alpha-tocopherol content in the study group inversely correlated with iron concentration in $PM_{2.5}$ ($r_s = -0.50$; $p < 0.05$). Statistically significant correlations were identified within this group: 3-nitrotyrosine vs. alpha-tocopherol ($r_s = -0.51$; $p < 0.05$) and serum iron vs. alpha-tocopherol ($r_s = -0.41$; $p < 0.05$). Linear regression analysis revealed a high determination coefficient for alpha-tocopherol depletion depending on 3-nitrotyrosine levels ($R^2 = 0.7197$; $p < 0.001$).

Conclusions. A spatially heterogeneous pattern of air pollution by iron-containing $PM_{2.5}$ was identified. The multi-stage pathogenesis induced by iron-containing $PM_{2.5}$ residential exposure was associated with pronounced nitrosative stress and substantial antioxidant reserve depletion, consistent with iron-catalyzed nitrosative reactions in the lower respiratory tract. Sustained residential exposure to iron-containing $PM_{2.5}$ may be associated with qualitative alterations of redox homeostasis, shifting the antioxidant system toward decompensation.

Keywords: nitrosative stress, 3-nitrotyrosine, antioxidant defense, alpha-tocopherol, $PM_{2.5}$, suspended particulate matter, air pollution, biomarkers.

Zaporozhye Medical Journal. 2026;28(6):501-506

© The Author(s) 2026. This is an open access article under the Creative Commons CC BY 4.0 license

Забруднення повітря дрібнодисперсними частинками (ЗЧ) становить суттєву загрозу для здоров'я понад 90 % населення світу, особливо в країнах із низьким рівнем доходу та країнах, що розвиваються [1,2]. Вдихання цих речовин, особливо часток розміром 2,5 мкм ($PM_{2,5}$) та менше, пов'язане з підвищеним ризиком серцево-легеневих захворювань та інсульту, а також з підвищеною сприйнятливістю до різних патологій – від респіраторних захворювань до раку легень [3,4]. Вплив дрібнодисперсних часток призводить до значного посилення запальної реакції та зниження здатності адаптуватися до окиснювального стресу з віком, що потенційно може підвищувати ризик розвитку захворювань, пов'язаних із нейрозапаленням, зокрема хвороби Альцгеймера [5,6].

Залізо є найбільш поширеним перехідним металом, що накопичується в ЗЧ. У повітрі міст із високим рівнем промислового забруднення переважають металовмісні частинки антропогенного походження, що пов'язані з низкою несприятливих наслідків для здоров'я.

Хоча розмір зважених часток та їхній елементний склад нині доволі активно вивчають, лише під час окремих досліджень детально оцінювали хімічний розподіл заліза, включаючи ступінь окиснення, хімічну формулу сполуки, фізико-хімічні характеристики часток (кристалічна чи аморфна) [7,8,9,10]. Встановлено, що у місцевостях із високим рівнем забруднення повітря $PM_{2,5}$ фіксують високі показники захворюваності на астму, респіраторні та серцево-судинні хвороби [11,12].

Разом із тим, механізми впливу концентрацій $PM_{2,5}$ на організм людини та їхню участь у патогенезі бронхообструктивних, серцево-судинних та онкологічних захворювань досі детально не вивчено, що й обґрунтовує актуальність проведеного дослідження.

Мета роботи

Оцінити вплив $PM_{2,5}$ в атмосферному повітрі різних районів Запорізької громади на показники нітрозативного стресу, антиоксидантного захисту та метаболізму заліза у крові постійних жителів цих районів.

Матеріали і методи дослідження

До поперечного (крос-секційного) порівняльного дослідження було залучено 55 умовно здорових осіб, які є постійними жителями Запорізької громади. Первинний відбір і скринінг проведено за допомогою спеціально розробленого опитувальника, що включав блоки щодо демографічних даних (вік, стать), умов та терміну проживання у цьому регіоні, щодо професійної діяльності, наявності гострих і хронічних захворювань, суб'єктивного оцінювання стану здоров'я, проходження медичних оглядів. Дані пацієнтів було деперсоналізовано, а зразкам біоматеріалів присвоєно індивідуальні коди.

Залежно від рівня аерогенного навантаження за місцем проживання всіх учасників дослідження поділили на три групи. Так, до дослідної групи (n = 26) залучено жителів промислового центру (м. Запоріжжя) з високим рівнем забруднення атмосферного повітря; до контрольної групи 1 (n = 17) – жителів міста із помірним рівнем забруднення атмосферного повітря (м. Вільнянськ); до контрольної групи 2 (n = 12) – жителів місцевості з низьким рівнем забруднення атмосферного повітря (Широківська територіальна громада).

Критерії залучення пацієнтів до дослідження включали вік від 30 до 50 років, постійне безперервне проживання на відповідній території протягом останніх 10 років. Крім того, учасники дослідження не мали шкідливих звичок і за результатами анкетування та аналізу медичної документації на час обстеження були віднесені до групи умовно здорових осіб.

Як критерії виключення визначено наявність гострих захворювань або загострення хронічної патології на час взяття зразків крові; наявність хронічних захворювань у стадії суб- або декомпенсації (зокрема дихальної, серцево-судинної, нервової, сечостатевої систем і шлунково-кишкового тракту); професійна діяльність, пов'язана з роботою на підприємствах зі шкідливими та небезпечними умовами праці; період вагітності або лактації; прийом лікарських засобів і дієтичних добавок (зокрема вітамінних комплексів, антиоксидантів і препаратів заліза) протягом останніх 2 місяців перед обстеженням; відмова від участі на будь-якому етапі дослідження.

Забір венозної крові проводили натще з ліктьової вени у вакуумні пробірки без антикоагулянта. Сироватку виділяли методом центрифугування на центрифузі Eppendorf 5804R (Eppendorf, США) з подальшим заморожуванням та зберіганням за температури -80 °C до часу аналізу.

Визначення 3-нітротирозину у сироватці крові проведено методом твердофазного імуноферментного аналізу (ІФА, Competitive ELISA) з використанням мікропланшетного фотометра ImmunoChem-2100 (HTI Medical Inc., США). Дослідження проведено із застосуванням специфічних діагностичних тест-систем відповідно до інструкцій виробників. Отримані результати наведено в нмоль/л, що передбачено інструкціями до діагностичних наборів.

Вміст α-токоферолу визначено спектрофлуорометрично [13]. Для цього 0,1 мл сироватки крові вносили у 2 мл суміші етанолу та води (1:1), струшували протягом 1 хв. Потім до суміші додавали 5 мл н-гексану і струшували 40 хв. Пля цього проби центрифугували впродовж 10 хв при 1500 об./хв. Кількісно відбирали гексановий шар, 3 мл гексанового екстракту переносили в кювету спектрофлуориметра. Визначали оптичну щільність зразків при довжині хвилі збудження 295 нм та довжині хвилі флуоресценції 320 нм. Ширина щілини – 8 мм. Нуль виставляли проти н-гексану. Концентрацію визначали за стандартом α-токоферолу (Sigma-Aldrich, CAS-номер: 10191-41-0; калібрувальний розчин 20 мкМ/л). Реєстрацію даних проведено на спектрофлуориметрі Agilent Fluorescence Spectrophotometer (USA).

Концентрацію сироваткового заліза у крові визначали на автоматичному біохімічному аналізаторі ACCENT-200 (PZ Cormay S.A., Польща) з використанням діагностичного набору реагентів ACCENT-200 FERRUM (каталожний номер 7-258). Дослідження проведено колориметричним методом із застосуванням ферозину без попередньої депротеїнізації зразків, в автоматичному режимі відповідно до інструкцій виробника реагентів та аналітичного обладнання. Концентрацію заліза визначали автоматично за калібрувальною залежністю та наводили в мкмоль/л.

Таблиця 1. Вміст заліза та молекулярних біомаркерів у сироватці крові обстежених осіб, Me [Q_{25}; Q_{75}]

Показник, одиниці вимірювання	Контрольна група 1, n = 17	Контрольна група 2, n = 12	Дослідна група, n = 26
Залізо сироватки крові, мкмоль/л	15,60 [9,70; 25,40]	13,45 [9,60; 22,80]	14,80 [9,30; 23,60]
3-нітротирозин нмоль/л	0,899 [0,832; 0,992]	0,930 [0,864; 0,971]	1,294 [1,231; 1,345]*,#
α-токоферол мкмоль/л	9,70 [9,10; 14,50]	9,00 [8,00; 11,25]	4,10 [3,70; 5,30]*,#

*: порівняно з контрольною групою 1 – p < 0,001; #: порівняно з контрольною групою 2 – p < 0,001.

Лабораторне дослідження проведено централізовано на базі Навчально-наукового медичного центру «Університетська клініка Запорізького державного медико-фармацевтичного університету» та Навчально-наукового медико-лабораторного центру з віварієм Запорізького державного медико-фармацевтичного університету.

Під час дослідження дотримувалися біоетичних принципів і нормативних документів, зокрема Належної клінічної практики (GCP, 1996 рік), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (4 квітня 1997 року) та Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації в редакції, прийнятій на 64-й Генеральній асамблеї Всесвітньої медичної асоціації (Форталеза, Бразилія, жовтень 2013 року) [14]. Протокол дослідження було схвалено Комісією з біоетики Запорізького державного медико-фармацевтичного університету; матеріали, наведені у цій статті, повторно розглянуто, порушень не виявлено (протокол від 17.09.2026 року № 14). Усім пацієнтам до початку дослідження надано вичерпну інформацію про програму обстеження. Усі учасники дослідження дали письмову інформовану згоду на участь та обробку персональних даних.

Відбір проб атмосферних дрібнодисперсних ЗЧ $PM_{2,5}$ та PM_{10} здійснено за допомогою пробовідбірника газу та твердих часток пилу в атмосфері FY-DQ101 (Fangyuan Technology, Китай) на стаціонарному посту спостереження по вул. Рекордній, 27, м. Запоріжжя (47.851165, 35.127565).

Хімічний склад $PM_{2,5}$ та PM_{10}, що містилися в атмосферному повітрі, досліджено з використанням приладу ICAP PRO XP Duo (Thermo Fisher Scientific, США) за допомогою методу оптико-емісійної спектрометрії з індуктивно зв'язаною плазмою (ОЕС-ІЗП). Результати опрацьовано з використання програмного забезпечення Qtegra та операційної системи Windows 10 Pro.

Статистичний аналіз даних здійснено з використанням ліцензійного пакета прикладних і статистичних програм Statistica 13 (ліцензія № JPZ804I382130ARCN10-J) та Microsoft Excel 10.0 (Microsoft Corp., США). Для перевірки відповідності закону нормального розподілу даних застосовано критерій Шапіро–Вілка. Оскільки розподіл всіх досліджуваних показників не відповідав нормальному закону, описову статистику наведено як медіану та міжквартильний розмах – Me [Q 25; Q 75]. Статистичну значущість відмінностей між трьома незалежними групами оцінено за критерієм Краскела–Волліса. У разі виявлення статистично значущих відмінностей подальші попарні апостеріорні порівняння груп проводили за допомогою U-критерію Манна–Вітні з поправкою Бонферроні для множинних порівнянь. Взаємозв'язок між показниками оцінювали методом кореляційного аналізу Спірмена (rs). Для визначення детермінованості змін показників було застосовано методи регресійного аналізу. Як статистично вірогідні визначено відмінності при p < 0,05.

Результати

У результаті дослідження хімічного складу $PM_{2,5}$ та PM_{10} встановлено наявність власного матричного фону за залізом у контрольних фільтрах. Тому кількісний аналіз вмісту цього металу проведено після математичної корекції первинних аналітичних сигналів шляхом віднімання фонового значення бланка.

За даними порівняльного аналізу встановлено виражену асиметрію розподілу заліза в атмосферних ЗЧ залежно від їхньої дисперсності: масове навантаження металом фракції $PM_{2,5}$ в середньому у 10,5 раза перевищувало відповідний показник у фракції PM_{10}. У зв'язку з мінімальним внеском PM_{10} у загальне металеве навантаження цю фракцію було виключено з подальшого аналізу.

Аналіз загального масиву даних вмісту заліза у фракції $PM_{2,5}$ (n = 25) дав змогу встановити високу варіабельність показників *(рис. 1)*.

Аналітично значущі концентрації заліза було зафіксовано у 12 (48 %) пробах. Медіанне значення вмісту металу в цих пробах становило 15,67 мкг/фільтр. Важливою особливістю є наявність спорадичних пікових сплесків концентрації заліза до 114,37 мкг/фільтр, що свідчать про дискретний характер техногенного навантаження.

Для подальшого оцінювання прооксидатного потенціалу заліза та пошуку взаємозв'язку з біомаркерами оксидативно-нітрозативного стресу вихідний набір проб $PM_{2,5}$ було структуровано на групи. Зі зразків із вмістом металу нижче від межі виявлення сформовано фонову групу (n = 13); решту зразків (n = 12) за критерієм 75-го процентиля (Q_{75} = 15,67 мкг/фільтр) розділили на підгрупу помірних (n = 6) та високих значень (n = 6).

За даними порівняльного аналізу біохімічних показників у сироватці крові встановлено суттєві відмінності між контрольними та дослідною групами *(табл. 1)*.

За обчисленим критерієм Краскела–Волліса встановлено міжгрупові відмінності з високою достовірністю для показників нітрозативного стресу та антиоксидантного захисту. Зокрема, у пацієнтів дослідної групи зафіксовано статистично значуще підвищення рівнів 3-нітротирозину в 1,44 та у 1,4 раза порівняно з відповідними показниками, встановленими у контрольних групах 1 та 2 (H (2, N = 55) = 35,94; p < 0,001).

В осіб дослідної групи визначено також істотні зміни антиоксидантного патерну. Так, встановлено різке зниження концентрації α-токоферолу у пацієнтів дослідної групи до 4,10 мкмоль/л порівняно з 9,70 мкмоль/л в осіб контрольної групи 1 та 9,00 мкмоль/л в обстежених контрольної групи 2 (H (2, N = 55) = 34,58; p < 0,001).

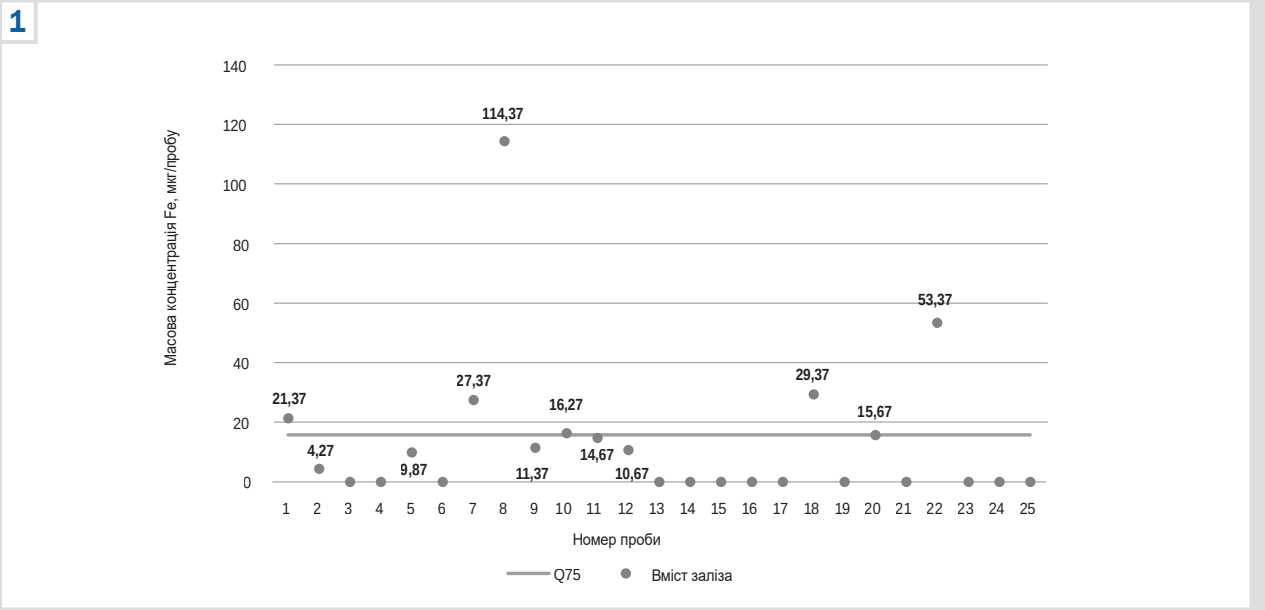


Рис. 1. Варіабельність масової концентрації заліза у складі фракції $PM_{2,5}$.

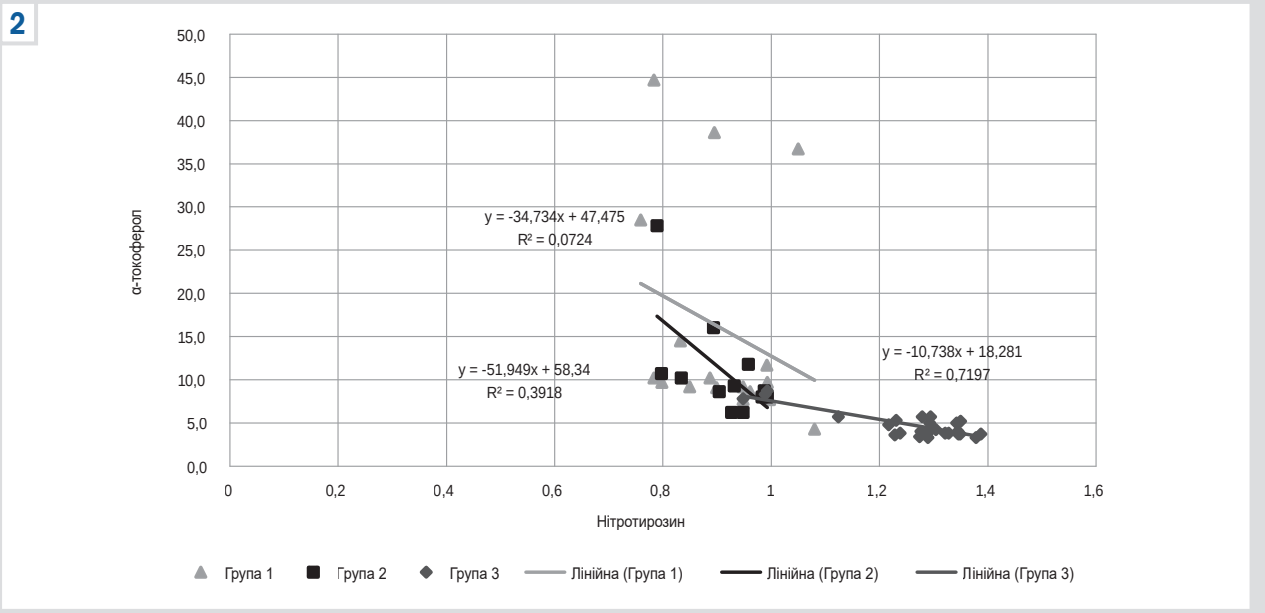


Рис. 2. Регресійна залежність між рівнем 3-нітротирозину та концентрацією α-токоферолу у сироватці крові обстежених осіб за групами спостереження.

Пост-хок аналіз (за U-критерієм Манна–Вітні з поправкою Бонферроні) підтвердив, що за обома біомаркерами дослідній групі притаманні статистично значущі відмінності від обох контрольних груп ($p < 0,001$). Показники контрольних груп 1 та 2, за даними аналізу, статистично значущо не відрізнялися ($p > 0,05$).

За результатами визначення рівня заліза у сироватці крові не виявлено статистично достовірних відмінностей між трьома групами дослідження ($H (2, N = 55) = 0,551$; $p = 0,759$). Медіани рівня заліза в осіб контрольних груп 1, 2 та дослідної групи були у межах фізіологічної норми – 15,6 мкмоль/л, 13,45 мкмоль/л та 14,8 мкмоль/л відповідно.

Для вивчення зв'язку між залізовмісним навантаженням та біомаркерами в осіб, котрі зазнавали інгаляційного впливу ($n = 26$), проведено кореляційний аналіз. Між масовою концентрацією заліза у складі $PM_{2,5}$ та рівнями 3-нітротирозину не було виявлено статистично значущої прямої лінійної залежності ($r_s = 0,097$; $p > 0,05$). Взаємозв'язок між рівнем заліза в $PM_{2,5}$ і сироватковим залізом зафіксовано на межі статистичної значущості ($r_s = 0,36$; $p = 0,075$). Встановлено, що вміст α-токоферолу в сироватці крові обернено корелював із залізом у складі $PM_{2,5}$ ($r_s = -0,5$, $p < 0,05$). Диференційований аналіз за групами дав змогу встановити сильний статистично значущий обернений зв'язок між помірними значеннями заліза у пробах респірабельного пилу та вмістом α-токоферолу ($r_s = -0,82$, $p < 0,05$). Натомість у разі високого навантаження залізом у $PM_{2,5}$ зв'язок слабшає та стає

статистично незначущим (r_s = -0,2; p > 0,05). Не було виявлено статистично значущих кореляцій між іншими біомаркерами та інгаляційним навантаженням.

За даними кореляційного аналізу взаємозв'язків між рівнями молекулярних маркерів і залізом у сироватці встановлено різні тенденції. Для всіх обстежених осіб визначено обернений взаємозв'язок між вмістом 3-нітротирозину та α-токоферолу (r_s = -0,85, p < 0,05). Під час аналізу за групами дослідження було виявлено, що у дослідній групі зафіксовано статистично значущий обернений зв'язок (r_s = -0,51; p < 0,05). У контрольній групі 1 сила зв'язку була дещо нижчою (r_s = -0,49; p < 0,05), а в контрольній групі 2 зв'язок не досягав рівня статистичної значущості (r_s = -0,57; p > 0,05).

У контрольних групах 1 і 2 не було виявлено вірогідного зв'язку між рівнями сироваткового заліза та 3-нітротирозину (r_s = -0,27 та r_s = 0,34 відповідно; p > 0,05), а також з концентрацією α-токоферолу (r_s = -0,28 та r_s = -0,01 відповідно; p > 0,05). У дослідній групі вміст заліза не корелював з рівнем 3-нітротирозину (r_s = -0,12; p > 0,05), проте характеризувався статистично значущою оберненою кореляцією із вмістом α-токоферолу (r_s = -0,41; p < 0,05).

Результати регресивного аналізу залежності вмісту α-токоферолу від рівнів 3-нітротирозину наведено на *рис. 2*. У контрольних групах 1 та 2 розраховані коефіцієнти детермінації були на низькому та помірному рівнях – R^2 = 0,0724 та R^2 = 0,3918 відповідно, а в дослідній групі встановлено високий рівень детермінованості – R^2 = 0,7197; p < 0,001.

Обговорення

Результати дослідження підтвердили, що залізо є важливою складовою хімічного складу атмосферних $PM_{2,5}$. Ці дані збігаються з даними попередніх досліджень, під час яких було встановлено, що серед металів, які входять до складу ЗЧ і накопичуються в повітрі промислових міст, виявлено залізо, особливо в містах із великими металургійними підприємствами [15].

Високі пікові концентрації заліза у пробах $PM_{2,5}$, які чергуються з фоновими значеннями, вказують на дискретний режим емісійних викидів, що залежить від технологічних циклів підприємств, роботи очисних споруд і метеорологічних умов (швидкість на напрямок вітру, наявність опадів, рівень відносної вологості, температурні інверсії).

Залізо, зв'язане з респірабельними фракціями пилу, вільно потрапляє в альвеолярне депо легень, де, як відомо, воно є ключовим каталізатором окиснювального стресу в організмі людини [16]. Пряму лінійну залежність між залізом у ЗЧ і 3-нітротирозином не виявлено, що підтверджує багатоетапний характер патогенезу. Сильна обернена кореляція між помірним рівнями заліза та α-токоферолом свідчить про активну фазу компенсації, а відсутність зв'язку з високими рівнями заліза характеризує виснаження антиоксидантного захисту. Відомо, що в організмі людини тривалентне залізо під дією тіольних сполук або під дією сірки, яка також надходить з атмосфери, перетворюється на двовалетне залізо, запускаючи утворення активних форм кисню (АФК), як-от гідроксильних радикалів і пероксиду водню [16,17]. Надлишок АФК спричиняє пошкодження клітин дихальних шляхів, окиснення ліпідів, мітохондріальну дисфункцію та запуск процесу ферроптозу (програмованої клітинної загибелі, залежної від заліза). Підвищена продукція АФК у реакції Фентона стимулює продукування прозапальних медіаторів, що може призвести до фіброзу та серцево-судинних порушень [18,19].

Зв'язок сироваткового заліза та заліза PM на межі значущості свідчить про переважно локальний окиснювальний ефект у легенях.

Підвищення рівня 3-нітротирозину та тлі зниження концентрації α-токоферолу у пацієнтів дослідної групи навіть при дискретному надходженні заліза у складі $PM_{2,5}$ дає підстави визначити високу біологічну активність залізовмісної фракції та є прямим підтвердженням залізоіндукованого виснаження.

Підвищення коефіцієнта детермінації між рівнями 3-нітротирозину та α-токоферолу від низьких і помірних значень у контрольних групах 1 та 2 до високого рівня у дослідній групі свідчить виражений рівень нітрозативного стресу та фоні декомпенсації антиоксидантного захисту. Ці дані підтверджують факт тривалого інгаляційного впливу респірабельних залізовмісних фракцій пилу на жителів досліджуваного регіону.

Отже, отримані дані обґрунтовують необхідність враховувати не лише дисперсність, але й хімічний склад ЗЧ, зокрема вміст заліза, під час оцінювання екологічних ризиків для здоров'я населення. Зіставлення інгаляційного металевого навантаження із молекулярними маркерами дасть змогу виявити ранні доклінічні зміни в організмі жителів територій із різним рівнем забруднення повітря $PM_{2,5}$.

Висновки

1. Дрібнодисперсні зважені частки $PM_{2,5}$ мали вищі рівні навантаження залізом порівняно з фракцією PM_{10}. (середня кратність перевищення становила 10,5 раза). Встановлено дискретний характер забруднення атмосферного повітря залізовмісними $PM_{2,5}$ зі спорадичними піками заліза до 114,37 мкг/фільтр.

2. Багатоетапний механізм патогенезу від впливу заліза у складі $PM_{2,5}$ з первинним впливом на неферментативну ланку антиоксидантного захисту підтверджено наявністю оберненого зв'язку між вмістом цього металу та рівнем α-токоферолу у крові осіб дослідної групи (r_s = -0,5, p < 0,05).

3. Тривалий вплив $PM_{2,5}$, збагачених залізом, пов'язаний із формуванням вираженого нітрозативного стресу у мешканців дослідної зони. Це підтверджують статистично значущі відмінності за рівнями 3-нітротирозину у крові осіб дослідної та контрольних груп (1,294 нмоль/л проти 0,899 та 0,930 нмоль/л відповідно; p < 0,001). Крім того, тривалий вплив $PM_{2,5}$, збагачених залізом, призводить до суттєвого виснаження антиоксидантного захисту, оскільки в осіб дослідної групи зафіксовано вірогідне зниження рівня α-токоферолу до 4,10 мкмоль/л порівняно з 9,70 мкмоль/л в осіб контрольної групи 1 та 9,00 мкмоль/л контрольної групи 2 (p < 0,001).

4. Міжгрупові відмінності за рівнями сироваткового заліза не було зафіксовано. Це свідчить про відсутність системного гіперсидерозу та підтверджує роль депонованого в альвеолах заліза як локального каталізатора реакцій Фентона, що згодом може призвести до запрограмованої загиблі клітин і розвитку фіброзу та серцево-судинних порушень.

5. В умовах тривалої експозиції залізовмісних $PM_{2,5}$ формується якісна перебудова гомеостазу. Підвищення коефіцієнта детермінації між рівнями 3-нітротирозину та α-токоферолу від низьких і помірних значень у контрольних групах 1 та 2 (R^2 = 0,0724 та R^2 = 0,3918) до високого рівня у дослідній групі (R^2 = 0,7197; p < 0,001) є свідченням переходу у фазу метаболічної декомпенсації.

Перспективи подальших досліджень. Результати дослідження створюють підґрунтя для подальшої оптимізації системи гігієнічного моніторингу, оцінювання екологічно зумовлених ризиків і розробки доклінічної профілактики порушень здоров'я населення промислових регіонів.

Декларація щодо використання ШІ
Під час підготовки статті використано такі інструменти штучного інтелекту: Google Gemini 3.5 Flash. Їх застосовано для мовної корекції та перекладу. Усі фрагменти, створені або оброблені з використанням ШІ, були критично перевірені та відредаговані авторами, які несуть повну відповідальність за зміст статті.

Фінансування
Дослідження здійснено в рамках ініціативної НДР Запорізького державного медико-фармацевтичного університету на тему: «Сучасні фактори ризику та їх профілактика в системі громадського здоров'я» за програмою наукових досліджень і розробок, що фінансується за кошти виконавців, державний реєстраційний № 0123U100215 (2023–2027 рр.).

Подяки
Автори висловлюють щиру вдячність фахівцям Навчально-наукового медичного центру «Університетська клініка Запорізького державного медико-фармацевтичного університету» та Навчально-наукового медико-лабораторного центру з віварієм Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, які брали участь в лабораторних дослідженнях показників крові. Їхній професіоналізм відіграв вирішальну роль в успішному завершенні цієї роботи.

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

Надійшла до редакції / Received: 06.08.2026
Після доопрацювання / Revised: 02.10.2026
Схвалено до друку / Accepted: 12.10.2026

Відомості про авторів:
Севальнєв А. І., канд. мед. наук, доцент, зав. каф. загальної гігієни, медичної екології та профілактичної медицини, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.
ORCID ID: 0000-0002-2559-5501
Волкова Ю. В., аспірант каф. загальної гігієни, медичної екології та профілактичної медицини, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.
ORCID ID: 0000-0003-3102-6951

Information about the authors:
Sevalniev A. I., MD, PhD, Head of the Department of General Hygiene, Medical Ecology and Preventive Medicine, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.
Volkova Yu. V., MD, PhD student, Department of General Hygiene, Medical Ecology and Preventive Medicine, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Юлія Волкова (Yuliia Volkova)
volkovayuliyavladimirovna@gmail.com

References

1. Mannucci PM, Franchini M. Health Effects of Ambient Air Pollution in Developing Countries. Int J Environ Res Public Health. 2017;14(9):1048. doi: 10.3390/ijerph14091048
2. Liu S, Wei Q, Failler P, Lan H. Fine Particulate Air Pollution, Public Service, and Under-Five Mortality: A Cross-Country Empirical Study. Healthcare (Basel). 2020;8(3):271. doi: 10.3390/healthcare8030271
3. Basith S, Manavalan B, Shin TH, Park CB, Lee WS, Kim J, et al. The Impact of Fine Particulate Matter 2.5 on the Cardiovascular System: A Review of the Invisible Killer. Nanomaterials (Basel). 2022;12(15):2656. doi: 10.3390/nano12152656
4. Amnuaylojaroen T, Parasin N. Pathogenesis of $PM_{2.5}$-Related Disorders in Different Age Groups: Children, Adults, and the Elderly. Epigenomes. 2024;8(2):13. doi: 10.3390/epigenomes8020013
5. Rubio C, López-Landa A, Serrano-García N, Romo-Parra H, Rubio-Osornio M. Impact of Particulate Matter 2.5 on Neurological Diseases: Insights Into Pathophysiological and Molecular Mechanisms. J Toxicol. 2025;2025:5752904. doi: 10.1155/jt/5752904
6. García-Núñez A. Environmental pollutants and neuroinflammation in Alzheimer's disease progression. J Dement Alzheimers Dis. 2026;3(3):33. 10.3390/jdad3030033
7. Laoye B, Olagbemide P, Ogunnusi T, Akpor O. Heavy Metal Contamination: Sources, Health Impacts, and Sustainable Mitigation Strategies with Insights from Nigerian Case Studies. F1000Res. 2025;14:134. doi: 10.12688/f1000research.160148.4
8. Kaonga CC, Kosamu I, Utembe WR. A review of metal levels in urban dust, their methods of determination, and risk assessment. Atmosphere (Basel). 2021;12(7):891. doi: 10.3390/atmos12070891
9. Kicińska A, Bożęcki P. Metals and mineral phases of dusts collected in different urban parks of Krakow and their impact on the health of city residents. Environ Geochem Health. 2018;40(1):473-88. doi: 10.1007/s10653-017-9934-5
10. Chen L, Fang L, Yang X, Luo X, Qiu T, Zeng Y, et al. Sources and human health risks associated with potentially toxic elements (PTEs) in urban dust: A global perspective. Environ Int. 2024;187:108708. doi: 10.1016/j.envint.2024.108708
11. Tiotiu AI, Novakova P, Nedeva D, Chong-Neto HJ, Novakova S, Steiropoulos P, et al. Impact of Air Pollution on Asthma Outcomes. Int J Environ Res Public Health. 2020;17(17):6212. doi: 10.3390/ijerph17176212
12. Khan K, Pan WC, Liu TH, Huang JW, Huang PZ, Kuo HW, et al. Association of $PM_{2.5}$ and PM_{10} exposure with respiratory and cardiovascular diseases among residents near a power plant in Taiwan. Respir Res. 2026;27(1):79. doi: 10.1186/s12931-026-03509-5
13. Belenichev I, Bukhtiyarova N, Ryzhenko V, Makyeyeva L, Morozova O, Oksenych V, et al. Methodological Approaches to Experimental Evaluation of Neuroprotective Action of Potential Drugs. Int J Mol Sci. 2024;25(19):10475. doi: 10.3390/ijms251910475
14. WMA Declaration of Helsinki. Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. 2013 [cited 2026 Sep 2]. URL: https://en.unav.edu/web/humanities-and-medical-ethics-unit/bioethics-material/declaracion-de-helsinki-de-la-amm#gsc.tab=0
15. Longoria-Rodríguez FE, González LT, Mancilla Y, Acuña-Askar K, Arizpe-Zapata JA, González J, et al. Sequential SEM-EDS, PLM, and MRS Microanalysis of Individual Atmospheric Particles: A Useful Tool for Assigning Emission Sources. Toxics. 2021;9(2):37. doi: 10.3390/toxics9020037
16. Belenichev I, Popazova O, Bukhtiyarova N, Savchenko D, Oksenych V, Kamyshnyi O. Modulating Nitric Oxide: Implications for Cytotoxicity and Cytoprotection. Antioxidants (Basel). 2024;13(5):504. doi: 10.3390/antiox13050504
17. Jomova K, Alomar SY, Valko R, Nepovimova E, Kuca K, Valko M. The role of redox-active iron, copper, manganese, and redox-inactive zinc in toxicity, oxidative stress, and human diseases. EXCLI J. 2025;24:880-954. doi: 10.17179/excli2025-8449
18. Sun Q, Wang M, Liu L, Ding R, Yan K, Liu S, et al. $PM_{2.5}$ Induce Endothelial-Mesenchymal Transition and Cardiac Fibrosis via the NCOA4-Mediated Ferritinophagy. Adv Sci (Weinh). 2025;12(45):e07536. doi: 10.1002/advs.202507536
19. O'Day PA, Pattammattel A, Aronstein P, Leppert VJ, Forman HJ. Iron Speciation in Respirable Particulate Matter and Implications for Human Health. Environ Sci Technol. 2022;56(11):7006-16. doi: 10.1021/acs.est.1c06962

УДК 613.861:[618.2-054.73+618-055.2-057.36]"364"
DOI: 10.14739/2310-1210.2026.6.353622

Особливості соматичного здоров'я у внутрішньо переміщених вагітних і вагітних військовослужбовиць в умовах воєнного стану

О. В. Коломієць[A,E,F], **В. В. Бабаян**[B,C,D]

ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ

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

Мета роботи – вивчення стану соматичного здоров'я у жінок, які виношують вагітність в умовах воєнного стану, залежно від їхнього статусу (внутрішньо переміщені особи (ВПО), військовослужбовиці, постійні жительки територій поза зоною бойових дій).

Матеріали і методи. Обстежено три групи жінок: до 1 групи залучено 31 вагітну військовослужбовицю; до 2 групи – 33 вагітні ВПО з зони бойових дій; до 3 (контрольної) групи – 32 здорові вагітні з Києва та Київської області, котрі не проходили службу у ЗСУ. Зібрано соматичний анамнез, проведено клініко-лабораторні дослідження, виконано пальпацію та ультразвукове дослідження молочних залоз.

Результати. Для жінок 2 групи (ВПО) характерним було часте поєднання кількох екстрагенітальних патологій. Найпоширенішими були анемія та гострі респіраторні вірусні захворювання (ГРВЗ). Анемію виявлено у 17 (51,5 %) вагітних 2 групи, 7 (21,9 %) осіб – 3 групи та 1 (3,2 %) обстеженої з 1 групи. На ГРВЗ найчастіше хворіли у 2 і 3 групах – 15 (45,5 %) і 7 (21,9 %) осіб відповідно; у 1 групі – 4 (12,9 %) випадки. Варикозну хворобу нижніх кінцівок виявлено у 8 (24,2 %) вагітних 2 групи, 4 (12,5 %) – 3 групи та 1 (3,2 %) жінки з 1 групи. Гіпертонічну хворобу діагностовано у 6 (18,2 %) жінок 2 групи, 2 (6,3 %) – 3 групи та 1 (3,2 %) обстеженої з 1 групи. Хронічний пієлонефрит і цистит зафіксовано у 7 (21,2 %) жінок-ВПО (значно частіше, ніж в інших). У 2 групі патологію молочних залоз не виявлено лише 8 (24,2 %) жінок; у 21 (63,7 %) особи зафіксовано доброякісні зміни, у 3 (9,1 %) – передракові, в 1 (3,0 %) обстеженої констатовано високу ймовірність раку.

Висновки. У групі вагітних із числа внутрішньо переміщених осіб найчастіше реєстрували анемію, ГРВЗ, артеріальну гіпертензію, варикозну хворобу вен нижніх кінцівок, захворювання сечовидільної системи, дифузний зоб і синдром вегетативної дисфункції. У цих жінок частіше виявляли також доброякісні та передракові зміни молочних залоз. Це обґрунтовує необхідність ретельного медичного спостереження за жінками цієї когорти.

Ключові слова: соматичне здоров'я, вагітні військовослужбовці, вагітні внутрішньо переміщені особи (ВПО).

Запорізький медичний журнал. 2026. Т. 28, № 6(159). С. 507-511

Somatic health status in pregnant internally displaced persons and servicewomen under martial law

O. V. Kolomiiets, V. V. Babaian

Aim. The aim of this study was to compare the somatic health status of pregnant internally displaced persons (IDPs), servicewomen, and non-displaced permanent residents of territories outside the active combat zone.

Materials and methods. Three groups were examined: Group 1 included 31 pregnant servicewomen; Group 2 consisted of 33 pregnant IDPs from the combat zone; Group 3 (control) comprised 32 pregnant women from Kyiv and the Kyiv region who did not serve in the Armed Forces of Ukraine. Data collection included standardized medical history, clinical and laboratory examinations, and breast palpation with ultrasound.

Results. A characteristic feature of Group 2 (IDPs) was the high rate of comorbid extragenital pathology. The most common were anemia and acute respiratory viral infections (ARVIs). Anemia was detected in 17 (51.5 %) women in Group 2, 7 (21.9 %) in Group 3, and 1 (3.2 %) in Group 1. ARVIs were most frequent in Group 2 – 15 (45.5 %), followed by Group 3 – 7 (21.9 %) and Group 1 – 4 (12.9 %). Lower extremity varicose veins were found in 8 (24.2 %), 4 (12.5 %), and 1 (3.2 %) women in Groups 2, 3, and 1, respectively. Hypertension was diagnosed in 6 (18.2 %) in Group 2, 2 (6.3 %) in Group 3, and 1 (3.2 %) in Group 1. Chronic pyelonephritis and cystitis were recorded in 7 (21.2 %) IDP women, significantly more frequently than in Groups 3 and 1. Women in Group 2 exhibited the highest prevalence of breast pathology: no pathology was detected in only 8 (24.2 %), benign changes in 21 (63.7 %), precancerous changes in 3 (9.1 %), and a high probability of cancer in 1 (3.0 %).

Conclusions. The poorest somatic health indicators were recorded in pregnant IDPs. Anemia, ARVI, arterial hypertension, varicose veins, urinary system diseases, diffuse goiter, and autonomic dysfunction syndrome predominated in this group. Additionally, benign and precancerous breast changes were markedly more prevalent. This group requires thorough medical monitoring.

Keywords: somatic health, pregnant servicewomen, pregnant internally displaced persons (IDPs).

Zaporozhye Medical Journal. 2026;28(6):507-511

© The Author(s) 2026. This is an open access article under the Creative Commons CC BY 4.0 license

Тривалі збройні конфлікти, як відомо, спричиняють хронічне емоційне виснаження, соціальну ізоляцію та економічну нестабільність. Ці чинники призводять до підвищення рівнів захворюваності та смертності, зокрема серед дітей і жінок репродуктивного віку [1,2,3].

За даними опублікованих оглядів наукової літератури, починаючи з 2014 року, дослідження у сфері акушерства в умовах війни фокусувалися насамперед на логістичних аспектах ведення вагітності та пологів з огляду на інтенсивність бойових дій, обмежений доступ до кваліфікованої медичної допомоги та специфіку спостереження за вагітними серед внутрішньо переміщених осіб (ВПО) [3,4,5].

Проте з ескалацією збройного конфлікту змінюється не лише організаційна парадигма, але й сама природа ризиків. Так, особливого значення набуває нині оцінювання функціонального стану організму вагітної жінки, зокрема її імунної резистентності, статусу вітамінів і мікроелементів, а також стійкості до хронічного психоемоційного стресу [1,3,6].

Згідно з результатами дослідження, проведеного у Львівській області, вагітні жінки з регіонів активних бойових дій або ВПО мають статистично значущо нижчий рівень фінансової та освітньої безпеки, вищий рівень психологічного навантаження та обмежений доступ до медичних сервісів порівняно з постійними жительками територій поза зонами бойових дій [4,6,7]. Синтез даних щодо глобального впливу конфлікту на матір і плід дав змогу встановити, що перебування у зоні бойових дій асоціюється зі збільшеним ризиком народження дітей із низькою масою тіла, передчасними пологами та порушеним доступом до пренатального догляду [4,7,8].

Воєнні дії зумовлюють також збільшення поширеності неінфекційних захворювань серед жінок репродуктивного віку. Це є наслідком поєднання кількох чинників: зниження фізичної активності, неповноцінного харчування, підвищеного рівня стресу та обмеженого доступу до профілактичної та спеціалізованої медичної допомоги. До найчастіших патологій належать артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, цукровий діабет, бронхолегеневі захворювання та злоякісні новоутворення [6,9,10].

Відомо, що стрес негативно впливає на імунну систему жінок-військовослужбовиць та ВПО – і до зачаття, і протягом вагітності. Зокрема, стрес може спричиняти активацію латентних інфекцій (пієлонефриту, циститу, бронхіту, риніту, інфекцій TORCH-комплексу та інфекцій, що передаються статевим шляхом), а також може підвищувати сприйнятливість до грипу, гострих респіраторних вірусних захворювань (ГРВЗ), COVID-19 [8,11,12].

Визначення груп підвищеного ризику розвитку акушерських і перинатальних ускладнень серед жінок, які виношують вагітність в умовах тривалого психоемоційного стресу, має ключове значення для сучасної перинатальної медицини. Комплексне оцінювання таких пацієнток, враховуючи акушерсько-гінекологічний анамнез, інфекційний і гормональний статус, показники залізодефіциту, особливості психоемоційного стану та функціональної активності фетоплацентарного комплексу, дасть змогу ідентифікувати ранні предиктори патологічного перебігу гестації [4,13,14].

Мета роботи

Вивчення стану соматичного здоров'я у жінок, які виношують вагітність в умовах воєнного стану, залежно від їхнього статусу (ВПО, військовослужбовці, постійні жительки територій поза зоною бойових дій).

Матеріали і методи дослідження

У межах дослідження в акушерських клініках ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України» в 2024–2025 роках проведено клініко-статистичний аналіз частоти екстрагенітальної захворюваності, вивчено особливості соматичного анамнезу, виконано клініко-лабораторне та пальпаторне обстеження з ультразвуковим дослідженням (УЗД) молочних залоз у 96 вагітних військовослужбовиць і вагітних ВПО в умовах воєнного стану.

Обстежених жінок поділили на три групи. Зокрема, до 1 групи залучили 31 вагітну військовослужбовицю; до 2 групи – 33 вагітних жінок, ВПО із зони бойових дій (Запорізької, Херсонської, Харківської, Донецької та Луганської областей); до 3 групи (контрольної) – 32 здорові вагітні жінки, які проживали у м. Києві та Київській області та не перебували на службі у ЗСУ. Основний критерій виключення з дослідження – проживання вагітних в інших регіонах України, крім перелічених при описі груп дослідження. Усі обстежені жінки були віком від 19 до 44 років. Зокрема, середній вік у 1 групі становив 24,16 ± 3,74 року, у 2 групі – 29,66 ± 2,23 року, у 3 групі – 34,45 ± 4,22 року.

Для оцінки стану молочних залоз під час вагітності користувалися найбільш поширеною класифікацією BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System). Це стандартизована система оцінювання результатів мамографії, УЗД і МРТ молочних залоз за шкалою від 0 до 6, що визначає ймовірність злоякісності ураження, допомагаючи лікарям у комунікації та плануванні тактики ведення жінок. Основні категорії BI-RADS: 0 – неповна оцінка, необхідне додаткове обстеження або порівняння з попередніми знімками; 1 – норма; 2 – доброякісні зміни; 3 – імовірно, доброякісні, <2 % раку; 4 – припущення про злоякісність, 2–95 % (включає підкатегорії 4A, 4B, 4C); 5 – висока імовірність злоякісного процесу (>95 %); 6 – підтверджене за даними біопсії злоякісне новоутворення. Система оцінювання BI-RADS призначена для стандартизації опису та інтерпретації результатів візуалізації молочних залоз (уніфікує оцінку для радіологів і клініцистів із різних країн) та сприяє ухваленню рішень у межах подальшої тактики ведення (спостереження, додаткові обстеження чи біопсія).

Ультразвукове дослідження молочних залоз проведено за допомогою ультразвукового апарату G40 «Siemens-30314» (Німеччина).

Статистично результати дослідження опрацьовано з використанням методів описової та варіаційної статистики. Для розрахунків застосовано програму Statistica 12.

Дослідження проведено із дотриманням основних положень біоетики (Гельсінська декларація, Конвенція Ради Європи про права людини та біомедицину, відповідні накази МОЗ України). Матеріали та дизайн дослідження схвалено Комісією з біоетики та деонтології при ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства

НАМН України» (протокол від 28.10.2024 року № 3). Усі пацієнтки, залучені до дослідження, були належним чином поінформовані про мету та методи випробування (через інформаційні листи учасника) та надали добровільну письмову інформовану згоду на участь у дослідженні та використання отриманих даних у наукових цілях.

Результати

Проаналізували стан соматичного здоров'я під час вагітності в обстежених жінок із різних груп дослідження. З-поміж екстрагенітальних захворювань, які діагностували у вагітних жінок-ВПО та військовослужбовиць, найчастішими були анемія, ГРВЗ, артеріальна гіпертензія та варикозна хвороба нижніх кінцівок, хронічні захворювання органів сечостатевої системи, дифузний зоб та соматоформна вегетативна дисфункція (СВД).

Встановлено, що характерною особливістю соматичної захворюваності вагітних 2 групи було поєднання кількох екстрагенітальних захворювань, наприклад, анемії та частих ГРВЗ.

Анемію діагностовано у 17 (51,50 %) вагітних 2 групи та майже у кожної четвертої жінки 3 групи – 7 (21,88 %); у 1 групі таке поєднання виявлено лише в 1 (3,20 %) обстеженої *(табл. 1)*.

На ГРВЗ найбільше хворіли вагітні 2 та 3 груп – 15 (45,45 %) і 7 (21,88 %) жінок, а в 1 групі ГРВЗ зафіксовано у 4 (12,90 %) пацієнток. COVID-19 під час вагітності діагностовано у 3 (9,10 %) пацієнток 2 групи та по 1 (3,20 %) і 1 (3,13 %) випадку у 1 і 3 групах *(табл. 1)*.

СВД частіше виявляли у 2 та 3 групах вагітних – 13 (39,39 %) та 10 (31,25 %) осіб відповідно порівняно з 1 групою, де СВД було діагностовано в 1 (3,20 %) обстеженої. Отже, у 2 групі СВД виявлено майже у кожної другої жінки, у 3 групі – у кожної третьої. Дифузний зоб частіше визначали у жінок 2 групи – 7 (21,20 %) випадків. У 1 та 3 групі дифузний зоб було виявлено рідше – в 1 (3,20 %) та 3 (9,38 %) випадках відповідно *(табл. 1)*.

Цукровий діабет 1 типу діагностували рідко – по 1 випадку у 2 та 3 групах, що становило 3,03 % і 3,13 % відповідно; у 1 групі цю патологію не виявлено.

Варикозну хворобу нижніх кінцівок частіше діагностували у вагітних із 2 та 3 груп – 8 (24,24 %) та 4 (12,50 %) обстежених. У 1 групі цю патологію виявлено в 1 (3,20 %) вагітної. Діагноз гіпертонічної хвороби у 2 групі підтверджено у 6 (18,18 %) жінок; у 3 групі таких випадків менше – у 2 (6,25 %) випадки; у 1 групі гіпертонічну хворобу зафіксовано лише в 1 (3,20 %) випадку *(табл. 1)*.

Щодо хронічних захворювань органів травлення, то хронічний панкреатит і виразкову хворобу шлунка або дванадцятипалої кишки у жінок 2 групи виявлено в однаковій кількості випадків – по 5 (15,15 %); у 1 та 3 групах – в 1 (3,20 %) та 2 (6,25 %) вагітних. Хронічний гастрит діагностували рідко в усіх трьох групах: в 1 (3,20 %), 2 (6,00 %) та 1 (3,13 %) вагітної відповідно. Хронічний холецистит частіше виявляли у 2 групі – у 4 (12,10 %) жінок; у 1 і 3 групах його діагностували значно рідше – по 1 (3,20 %) і 1 (3,13 %) випадку. Частота захворюваності на хронічний гепатит достовірно не відрізнялась по групах дослідження.

Ожиріння також частіше діагностували у вагітних 3 групи – 6 (18,75 %) випадків. У 2 групі цей діагноз встановлено у 2 (6,00 %) жінок; у 1 групі такі випадки взагалі не зафіксовано *(табл. 1)*.

Таблиця 1. Екстрагенітальна захворюваність у вагітних по групах дослідження, абс. ч. (%)

Захворювання	Група		
	1, n = 31	2, n = 33	3, n = 32
ГРВЗ	4 (12,90)Δ	15 (45,45)*	7 (21,88)
COVID-19	1 (3,20)Δ	3 (9,10)*	1 (3,13)
Міопія	2 (6,45)	4 (12,10)	2 (6,25)
Дифузний зоб	1 (3,20)Δ	7 (21,20)*	3 (9,38)
Цукровий діабет 1 типу	0 (0,00)	1 (3,03)	1 (3,13)
Хронічний гастрит	1 (3,20)Δ	2 (6,00)	1 (3,13)
Хронічний холецистит	1 (3,20)Δ	4 (12,10)*	1 (3,13)
Хронічний панкреатит	1 (3,20)Δ	5 (15,15)Δ	2 (6,25)
Виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки	1 (3,20)Δ	5 (15,15)*	2 (6,25)
Хронічний гепатит	1 (3,20)	2 (6,00)	1 (3,13)
Хронічний пієлонефрит	2 (6,45)Δ	7 (21,20)*	2 (6,25)
Хронічний цистит	2 (6,45)Δ	7 (21,20)*	3 (9,38)
Хронічний бронхіт	1 (3,20)	2 (6,00)	1 (3,13)
Хронічний тонзиліт	2 (6,45)	4 (12,10)	5 (15,63)
Анемія	1 (3,20)Δ	17 (51,50)*	7 (21,88)
Гіпертонічна хвороба	1 (3,20)Δ	6 (18,18)*	2 (6,25)*
СВД	1 (3,20)Δ,*	13 (39,39)	10 (31,25)*
Варикозна хвороба вен нижніх кінцівок	1 (3,20)Δ	8 (24,24)*	4 (12,50)
Ожиріння	0 (0,00)	2 (6,00)*	6 (18,75)

Δ: різниця достовірна щодо 2 групи; *: різниця достовірна щодо 3 групи.

У кожної п'ятої вагітної із 2 групи діагностовано захворювання органів сечовидільної системи, як-от хронічний пієлонефрит і хронічний цистит – по 7 (21,20 %) випадків. У 1 та 3 групах захворювання сечовидільної системи виявляли значно рідше – 2 (6,45 %) та 2 (6,25 %) і 3 (9,38 %) випадки відповідно.

Хвороби органів зору та дихальної системи виявляли рідко. Так, міопію частіше діагностували у вагітних 2 групи – 4 (12,10 %) випадки; у 1 і 3 групах зафіксовано по 2 випадки міопії (6,45 % та 6,25 % відповідно). Хронічні тонзиліти та бронхіти частіше виявляли у 3 та 2 групах: у 5 (15,63 %), 1 (3,13 %) та у 4 (12,10 %), 2 (6,00 %) вагітних відповідно. У 1 групі таких випадків було значно менше – 2 (6,45 %) та 1 (3,2 %) відповідно *(табл. 1)*.

У всіх вагітних, залучених до дослідження, оцінювали стан молочних залоз. Слід зазначити, що за даними проведеного УЗД у вагітних із доброякісними змінами в молочних залозах анехогенні кістозні округлі утворення було визначено в обох молочних залозах, а фіброзні утворення з чіткими текстурами зниженої ехогенності – лише в одній із молочних залоз.

При обстеженні молочних залоз у 10 (32,3 %) вагітних військовослужбовиць (1 група) не було виявлено патологію молочних залоз; у 20 (64,5 %) жінок визначено доброякісні зміни молочних залоз. В 1 (3,2 %) вагітної виявлено передракові зміни (*рис. 1*).

У вагітних 2 групи за результатами пальпації та УЗД молочних залоз визначено інший розподіл виявлених змін. Так, тільки у 8 (24,20 %) вагітних ВПО не було виявлено патологію молочних залоз. У 21 (63,7 %) жінки 2 групи зміни молочних залоз оцінено як доброякісні; у 3 (9,1 %) пацієнток виявлено передракові зміни, а в 1 (3,0 %) обстеженої зафіксовано ознаки високої ймовірності раку (*рис. 1*).

1

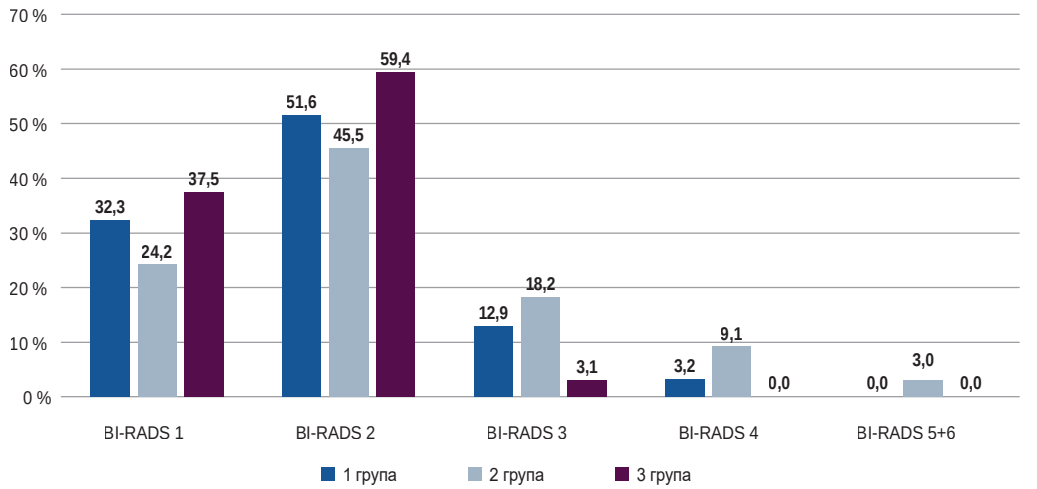


Рис. 1. Оцінка стану молочних залоз за класифікацією BI-RADS у вагітних по групах, %.

У 3 (контрольній) групі при УЗД та за даними пальпації зміни молочних залоз не виявлено у 12 (37,5 %) вагітних, а у 20 (62,5 %) жінок зміни оцінено як доброякісні. Випадків передракових і злоякісних змін у цій групі обстежених не було *(рис. 1)*.

Отже, за результатами обстеження, дані про стан молочних залоз у жінок-військовослужбовиць суттєво не відрізняються від оцінок, отриманих у контрольній групі. У групі вагітних ВПО отримано дещо гірші дані щодо частоти екстрагенітальної патології та оцінок за BI-RADS. Зокрема, у вагітних 2 групи зафіксовано збільшення частоти доброякісних та передракових змін молочних залоз. Ці дані обґрунтовують необхідність ретельного подальшого спостереження. Особливого значення отримані результати набирають, враховуючи, що кількість таких жінок невпинно зростає.

Обговорення

За даними оглядів фахової літератури, незадовільний стан соматичного здоров'я вагітних жінок впливає на розвиток перинатальної патології та смертності.

У період воєнного стану анемію діагностували у кожної третьої вагітної, що, як відомо, може підвищувати ризик несприятливих наслідків для плода, зокрема дистресу. Однією з причин анемії може бути незадовільна якість і повноцінність харчування, що значною мірою залежить від соціально-економічного становища сім'ї. Поширеність анемії також може бути одним із маркерів соціально-економічного добробуту країни [3,14,15].

У результаті кореляційного аналізу встановлено зв'язок між частотою анемії вагітних і рівнями перинатальної, дитячої смертності. Актуальною та складною проблемою системи охорони здоров'я в Україні є стрімке (майже удвічі) зростання захворюваності на цукровий діабет – від 0,3 випадку на 100 вагітних у 2013 році до 0,6 випадку на 100 вагітних у 2024 році [6,14]. Встановлено також негативну тенденцію щодо частоти хвороб системи кровообігу – з 13,5 % випадків у 2013 році до 14,0 % у 2017 році [6,14,15].

Особливістю соматичної захворюваності обстежених із 2 групи є поєднання кількох екстрагенітальних захворювань, що є однією з причин порушення в системі гомеостазу. Як додаткові чинники ризику розвитку екстрагенітальних захворювань визначено гіповітаміноз і дефіцит мікроелементів, що мають зокрема й антиоксидантні властивості. Це може бути зумовлено воєнними умовами: порушенням логістики постачання продуктів і ліків, змінами місця проживання, обмеженим доступом до медичної допомоги в регіонах, де тривають бойові дії, або на тимчасово окупованих територіях [8,16,17].

Наведені чинники формують передумови для порушення системи мати – плацента – плід: фізіологічне зниження імунітету під час вагітності стає більш критичним в умовах дефіциту мікронутрієнтів, нерегулярного пренатального супроводу та підвищеного стресу. Порушення функції плаценти, що відбувається внаслідок гіпоксії, зниженого плацентарного кровотоку або через дисрегуляцію гормонів стресу, впливає на фетальний розвиток і зумовлює підвищений ризик перинатальних ускладнень [4,18,19].

У контексті погіршення соматичного здоров'я вагітних в умовах війни результати нашого дослідження показали, що найнижчий рівень захворюваності зафіксовано у вагітних військовослужбовиць. Це узгоджується з міжнародною концепцією «ефекту здорового солдата» (Healthy Soldier Effect) та може бути пов'язано з інституційними гарантіями, передбаченими для військовослужбовців ЗСУ. Натомість внутрішньо переміщені особи в умовах хронічного дистресу та соціально-економічної нестабільності можуть бути більш вразливими до розвитку поліморбідності [12,14,19].

Висновки

1. У групі вагітних із числа ВПО отримано найнижчі показники соматичного здоров'я порівняно з жінками з інших груп дослідження. З-поміж екстрагенітальних захворювань у вагітних ВПО переважали анемія, ГРВЗ, артеріальна гіпертензія, варикозна хвороба нижніх

кінцівок, хвороби сечовидільної системи, дифузний зоб та СВД.

2. У жінок 2 групи (ВПО) частіше виявляли доброякісні та передракові зміни молочних залоз, тоді як у військовослужбовиць показники відповідали контролю. Зважаючи на збільшення кількості вагітних із числа ВПО, ця когорта жінок потребує ретельнішого медичного спостереження.

Перспективи подальших досліджень полягають у продовженні вивчення стану соматичного здоров'я вагітних ВПО та військовослужбовиць з урахуванням тривалості та інтенсивності впливу стресових чинників і динаміки поєднаної екстрагенітальної патології. Перспективним є аналіз факторів, що зумовлюють високу частоту анемії, ГРВЗ, артеріальної гіпертензії та інших порушень. Доцільною є оцінка стану молочних залоз із визначенням ризиків доброякісних та передракових змін. Результати проведеного дослідження можуть бути використані для оптимізації системи диспансерного нагляду, раннього виявлення ускладнень та розробки цільових профілактичних і реабілітаційних заходів для цих груп вагітних.

Декларація щодо використання ШІ
Автори не використовували інструменти штучного інтелекту під час підготовки рукопису.

Фінансування
Дослідження здійснено у рамках НДР ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства Національної академії медичних наук України» за темою: «Оптимізація діагностики стану фето-плацентарного комплексу, ведення вагітності та пологів у жінок-військовослужбовиць і жінок-переселенок».

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

Надійшла до редакції / Received: 05.03.2026
Після доопрацювання / Revised: 28.07.2026
Схвалено до друку / Accepted: 03.08.2026

Відомості про авторів:
Коломієць О. В., д-р мед наук, головний науковий співробітник відділення профілактики та лікування гнійно-запальних захворювань в акушерстві, ДУ «Всеукраїнський центр материнства і дитинства НАМН України», м. Київ.
ORCID ID: 0000-0003-4511-1663
Бабаян В. В., молодший науковий співробітник відділення профілактики та лікування гнійно-запальних захворювань в акушерстві, ДУ «Всеукраїнський центр материнства і дитинства НАМН України», м. Київ.
ORCID ID: 0009-0008-7482-7023

Information about the authors:
Kolomiiets O. V., MD, PhD, DSc, Chief Researcher of the Department of Prevention and Treatment of Purulent and Inflammatory Diseases in Obstetrics, SI "Ukrainian Centre of Maternity and Childhood of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.
Babaian V. V., MD, Junior Researcher, Department of Prevention and Treatment of Purulent and Inflammatory Diseases in Obstetrics, SI "Ukrainian Centre of Maternity and Childhood of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

Віктор Бабаян (Viktor Babaian)
speed.gs123@gmail.com

References

1. Siusiuka V, Pavliuchenko M, Shelestova L. [Socio-psychological aspects of military aggression in Ukraine: focus on women's reproductive health]. Reproductive health of woman. 2025;(4):72-8. Ukrainian. doi: 10.30841/2708-8731.4.2025.335427
2. Zhabchenko I, Korniets N, Kovalenko T, Terttychna-Teliuk S, Lishchenko I, Bondarenko O. [War, stress, pregnancy: how to reconcile problematic issues?]. Reproductive health of woman. 2023;(1):21-8. Ukrainian. Available from: https://repro-health.com.ua/article/view/276245
3. Gusak N, Kendall S, Nizalova O. Understanding of perinatal mental health and its psychosocial determinants through Ukrainian women's experience. Eur J Midwifery. 2024;8:29. doi: 10.18332/ejm/188194
4. Antypkin YG, Marushko RV, Dudina OO, Bondarenko NY, Polyanska LO. [Characteristics of perinatal care in Ukraine during martial law]. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2024;(4):12-21. Ukrainian. doi: 10.15574/PP.2024.4(100).1221
5. Chrzan-Dętkoś M, Liakea I, Murawska N, Costa R, Uka A, Krupelnytska L, et al. Validation of Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS) in Perinatal Women under War Conditions in Ukraine. Clinical and Health. 2026;37:e260717. doi: 10.5093/clh2026a6
6. Lakhno I. The Impact of Wartime on Perinatal Outcomes in Kharkiv. Cureus. 2025;17(10):e94327. doi: 10.7759/cureus.94327
7. Lishchenko O. Perinatal psychological well-being during armed conflict: a Ukrainian case study. Scientific Collection «InterConf+». 2025;59(256):129-42. doi: 10.51582/interconf.19-20.07.2025.015
8. Malachinska M, Veresniuk N. [Impact of war-related stress on the autonomic nervous system of pregnant women: risk assessment and correction strategies]. Reproductive Endocrinology. 2025;(2):14-8. Ukrainian. doi: 10.18370/2309-4117.2025.77.14-18
9. Malachinska MI, Veresniuk NS. [Medical and social characteristics of pregnant women in armed conflict]. Reproductive Endocrinology. 2025;(1):40-5. Ukrainian. doi: 10.18370/2309-4117.2025.76.40-45
10. Karlova O, Blali F. [Hormonal status of patients with infertility and post-traumatic stress disorder]. Reproductive health of woman. 2024;(6):22-6. Ukrainian. doi: 10.30841/2708-8731.6.2024.313539
11. Zhylka NY, Strokan AM. [Features of the health status of women who suffered combat trauma during the russian-Ukrainian war. Implementation of gender-oriented psychological assistance and rehabilitation programs]. Reproductive health of woman. 2026;(1):22-5. Ukrainian. doi: 10.30841/2708-8731.1.2026.354627
12. Riquelme-Gallego B, Ramos-Soberbio L, Leno-Duran E, Martínez-Vázquez S, Caparros-Gonzalez RA. Adverse fetal and neonatal impact of war conflicts during pregnancy: A systematic review. IUBMB Life. 2025;77(2):e70006. doi: 10.1002/iub.70006
13. Mbiydzenyuy NE, Qulu LA. Stress, hypothalamic-pituitary-adrenal axis, hypothalamic-pituitary-gonadal axis, and aggression. Metab Brain Dis. 2024;39(8):1613-36. doi: 10.1007/s11011-024-01393-w
14. Tatarchuk TF, Yefimenko OO, Myronenko OV, Mnevets RV. [Consequences of wartime stress on women's reproductive health]. Reproductive Endocrinology. 2024;(2):28-34. Ukrainian. doi: 10.18370/2309-4117.2024.72.28-34
15. Korniiets N, Tertychna-Teliuk S, Hryshyna O, Krasnopolska Y, Priadko R, Kulyk S. [Contraception as a factor for preserving women's reproductive health during war]. Reproductive health of woman. 2024;(8):96-105. Ukrainian. doi: 10.30841/2708-8731.8.2024.320092
16. Tartour AI, Chivese T, Eltayeb S, Elamin FM, Fthenou E, Ahmed MS, et al. Prenatal psychological distress and 11β-HSD2 gene expression in human placentas: Systematic review and meta-analysis. Psychoneuroendocrinology. 2024;166:107060. doi: 10.1016/j.psyneuen.2024.107060
17. Mironyuk IS, Slabkiy GO, Shcherbinska OS, Bilak-Lukianchuk VJ. [Consequences of the war with the russian federation for the public health of Ukraine]. Reproductive health of woman. 2022;(8):26-31. Ukrainian. doi: 10.30841/2708-8731.8.2022.273291
18. Vornic I, Buciu V, Furau CG, Gaje PN, Ceausu RA, Dumitru CS, et al. Oxidative Stress and Placental Pathogenesis: A Contemporary Overview of Potential Biomarkers and Emerging Therapeutics. Int J Mol Sci. 2024;25(22):12195. doi: 10.3390/ijms252212195
19. Bergeron J, Avraam D, Calas L, Fraser W, Harris JR, Heude B, et al. Stress and anxiety during pregnancy and length of gestation: a federated study using data from five Canadian and European birth cohorts. Eur J Epidemiol. 2024;39(7):773-83. doi: 10.1007/s10654-024-01126-4

UDC 616.71-001.5-089.22-76/-77-046.32
DOI: 10.14739/2310-1210.2026.6.370795

Comparison of the static strength of implant–screw junctions in titanium and carbon-composite implants for osteosynthesis

M. L. Golovakha[1,A,F], **V. M. Chornyi**[1,A,E], **D. V. Pavlenko**[2,B,C,D], **V. V. Chornyi**[1,B,C,D]

[1]Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine; [2]National University "Zaporizhzhia Polytechnic", Ukraine

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

Keywords: osteosynthesis, implant, titanium alloy Ti-6Al-4V, carbon-composite material, fixation, biomechanics, implant–screw junction, mechanical complications, strength.

Zaporozhye Medical Journal. 2026;28(6):512-518

Stability of plate osteosynthesis depends not only on plate strength but also on the implant–screw junction. Screw loosening, thread stripping, plastic deformation of the shaft or hole failure can result in loss of fixation and revision. Ti-6Al-4V remains the standard alloy for extra-osseous plates, yet its elastic modulus is substantially higher than that of cortical bone and favors stress shielding. Carbon composites offer high specific strength, biocompatibility, radiolucency and a modulus closer to bone; they are already used for osteosynthesis and defect reconstruction. Comparative data on the strength of the implant–screw junction in carbon-composite versus titanium bodies under identical loading remain scarce.

Aim. To compare failure modes of implant–screw junctions in Ti-6Al-4V and carbon-composite implants and to relate screw deflection to static load.

Materials and methods. Junction strength was tested on a modified servohydraulic machine (maximum force 10 kN) in cantilever bending. Screws of different lengths with a conical head thread were inserted into a full-size titanium implant and into a composite-body model of the same wall thickness and hole diameter. The composite body was a Ukraine-manufactured carbon–carbon composite previously used for extra-osseous osteosynthesis. Each material–overhang combination was tested on at least five identical specimens ($n \geq 5$). Load was applied to the free end of the screw at lever arms of 14-, 22- and 24-mm. Force and deflection were recorded; testing stopped after failure of the junction or of the implant body.

Results. Mean relative strength of the composite implant–screw junction was 78 %. Failure modes differed: composite body failed by hole-rim crushing or plate fracture; titanium screws failed by plastic deformation. The conical threaded interface remained intact in every material and overhang tested. Indicative material-level ratio (composite junction capacity vs. published cortical bone strength) was approximately 4.4 versus 5.6 for titanium; this ratio is not a safety factor of a complete bone–implant construct.

Conclusions. Under ultimate load, the composite construct is inferior to the titanium construct but remains substantially stronger than cortical bone. Differences in failure mechanisms may be relevant for planning osteosynthesis and predicting the likely type of complication. A reduction in the construct's load-bearing capacity could potentially be compensated by increasing the number of fixation points or by enlarging the plate's cross-sectional dimensions.

Ключові слова: остеосинтез, імплантат, титановий сплав Ti-6Al-4V, вуглецево-композитний матеріал, фіксація, біомеханіка, вузол «імплантат – гвинт», механічні ускладнення, міцність.

Запорізький медичний журнал. 2026. Т. 28, № 6(159). С. 512-518

Порівняння статичної міцності вузлів «імплантат – гвинт» в імплантатах для остеосинтезу з титану та вуглецевого композиту

М. Л. Головаха, В. М. Чорний, Д. В. Павленко, В. В. Чорний

Надійність накісткового остеосинтезу визначається не лише міцністю пластини, але й поведінкою вузла «імплантат – гвинт». Розхитування гвинта, зрив різі, пластична деформація стрижня або руйнування отвору призводять до втрати стабільності та зумовлюють необхідність ревізій. Ti-6Al-4V залишається базовим сплавом для пластин, але його модуль пружності істотно вищий за модуль пружності кортикальної кістки, що може спричиняти стресове екранування. Вуглецеві композити мають високу питому міцність, біосумісність, рентгенпрозорість і модуль пружності, наближений до кістки; матеріал уже використовують для остеосинтезу та заміщення дефектів. Разом із тим, досі недостатньо порівняльних даних щодо міцності саме вузла «імплантат – гвинт» у композитному та титановому корпусах за однакового навантаження.

Мета роботи – порівняти характер відмови вузлів «імплантат – гвинт» в імплантатах із Ti-6Al-4V та вуглецевого композиту, оцінити залежність прогину гвинта від прикладеного статичного навантаження.

Матеріали і методи. Статичну міцність вузла досліджено на модернізованій сервогідравлічній машині (максимум 10 кН) за консольною схемою. Гвинти різної довжини встановлювали конічною різзю в натурний титановий імплантат і в модель композитного корпусу з тією самою товщиною стінки та діаметром отворів. Корпус моделі виготовлено з вітчизняного вуглець-вуглецевого композиту, який уже застосовували для накісткового остеосинтезу. Кожну комбінацію матеріалу та вильоту випробовували щонайменше на п'яти однакових зразках ($n \geq 5$). Навантаження прикладали до вільного кінця гвинта при плечах 14 мм, 22 мм і 24 мм. Реєстрували зусилля та прогин; випробування припиняли після відмови вузла або корпусу.

Результати. Відносна міцність композитного вузла становила 78 % титанового. Тип відмови був різним: у композиті руйнувався корпус (зминання крайки отвору або злам пластини), у титані – гвинти (внаслідок пластичної деформації). Конічне різьбове спряження не зруйнувалося в жодному варіанті матеріалу та вильоту. Орієнтовне співвідношення несучої здатності вузла до значень міцності кортикальної кістки людини, що наведені у фаховій літературі, збереглося (4,4 проти 5,6 для титану); цей показник не є коефіцієнтом запасу повної системи «кістка – імплантат».

© The Author(s) 2026. This is an open access article under the Creative Commons CC BY 4.0 license

Висновки. За граничним навантаженням композитний вузол поступається титановому, але залишається суттєво міцнішим за кортикальну кістку. Різниця механізмів відмови може мати значення для планування остеосинтезу та прогнозу можливого типу ускладнення. Зниження несучої здатності вузла потенційно може бути компенсоване більшою кількістю точок фіксації або збільшенням перерізу пластини.

Intra-articular and meta-epiphyseal fractures remain a common cause of temporary and permanent disability. Open reduction and internal fixation with angular-stable locking plates is the standard operative treatment for many fractures at these sites. The clinical outcome of osteosynthesis depends on multiple factors. These may be grouped as surgical (approach, intraoperative soft-tissue injury, quality of reduction, iatrogenic damage), patient-related (age, comorbidity, pre-injury function) and implant-related (bioinertness, overall construct stiffness, and, critically, the ability of the screw–plate junctions to remain stable throughout union).

The material used for the plate and its fasteners must meet several requirements at once: biocompatibility, an acceptable toxicological profile of the surface and of any degradation products, antimicrobial properties, and mechanical performance consistent with in vivo loading. High short-term strength is needed, as is a fatigue limit under low- and high-cycle loading, together with an elastic modulus close to that of cortical bone. A separate demand is placed on the implant–screw system: the threaded interface must remain intact under the bending and shear forces generated by walking, upper-limb weight-bearing and rehabilitation.

From the standpoint of structural reliability, the weakest point of this system is usually not the plate body but the screw junction. The strength reserve of the plate material often exceeds that of cortical bone for a given load and geometry. If the threaded interface weakens, the reserve of the whole construct falls and stable fixation may be lost [1,2]. The clinical consequences are secondary displacement, delayed union or nonunion, implant migration and the need for revision osteosynthesis [3,4].

Ti-6Al-4V remains a staple alloy in trauma surgery because of its high strength, corrosion resistance and established biocompatibility. Its elastic modulus, however, is substantially higher than that of cortical bone, which predisposes to stress shielding, local reduction of bone density beneath the plate and redistribution of load onto the screws. Clinical experience with implants and augments, and observation of their behavior during postoperative rehabilitation, indicate that the main mechanical problems arise at the junctions [2,3]. Non-metallic materials respond differently; that response may loosen screw purchase and the rigid plate–bone coupling. Thread failure in the implant hole is occasionally catastrophic and requires reoperation [4,5].

Composites are of interest because they combine the properties of their constituents and are already used in prosthetics and osteosynthesis. Carbon-composite materials offer high specific strength, thermal stability and biocompatibility. Their structure tends to distribute load more evenly in the bone–implant system and to reduce local overload. Additional clinical advantages include radiolucency (which simplifies intraoperative assessment of reduction and postoperative evaluation of union), the absence of marked CT artefact, and the option of radiotherapy in orthopedic oncology without secondary scatter from a metal construct [2,4,6,7]. Ukraine-manufactured carbon–carbon composites have already been used for osteosynthesis of the humeral neck [8] and for reconstruction of long-bone defects [4], which supports the material's basic clinical acceptability.

What remains unresolved is the behavior of the screw junction in such an implant under static and cyclic load. When a new material is proposed as a substitute for an established design, the static reserve is usually taken from tensile tests of standard specimens, and the cyclic reserve from a comparison of geometrically identical laboratory specimens in titanium and in the candidate material. Calculated estimates for the junction itself are unreliable, so full-scale tests on dedicated rigs are required [6].

Few studies have compared the strength of threaded junctions in carbon-composite implants with titanium constructs under identical loading. Without that comparison it is difficult to judge whether a composite plate retains an adequate reserve relative to cortical bone and which mode of mechanical failure should be expected in practice.

Aim

To determine how the implant–screw junctions fail in implants made of titanium alloy and of carbon-composite material, and to relate screw deflection to applied load, with a view to improving the reliability and service life of the constructs.

Materials and methods

Static strength of the implant–screw junction was tested on a modified servohydraulic machine with a maximum force of 10 kN *(Fig. 1a)*. Crosshead displacement, load and temperature were recorded. Before each series the machine was calibrated with a lever dynamometer *(Fig. 1b)*; load measurement error did not exceed ±1.5 % at 20 % of maximum capacity.

A fixture mounted on the fixed lower crosshead *(Fig. 2)* held the implant–screw assembly for both the titanium and the composite variants *(Fig. 3)*.

Screws of different lengths *(Fig. 4b)* were inserted with a conical thread into a full-size titanium implant *(Fig. 4a)* and into the composite-body model *(Fig. 3)*. Body thickness and hole diameters were the same. The composite specimen was a purpose-built model of a Ukraine-manufactured carbon–carbon composite extra-osseous plate of the type previously used for proximal humeral osteosynthesis and reconstruction of long-bone defects [4,8]. Wall thickness and locking-hole diameter matched those of the full-size Ti-6Al-4V plate; identical Ti-6Al-4V locking screws with a conical head thread were used in both materials. The protocol compared the implant–screw junction under identical geometry and loading and did not include a bone bed. Load was applied to the cantilever portion of the screw at different lever arms.

Force and deflection of the free end of the screw were recorded; the latter corresponded to crosshead travel under cantilever loading. Displacement was sampled every 0.01 s with an accuracy of ±1 μm.





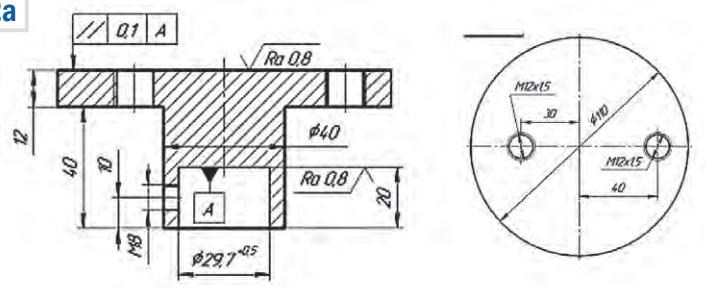
Fig. 1. Test rig for screw–implant junctions (**a**) and the working area with the dynamometer (**b**).

Fig. 2. Fixture for the implant–screw assembly.

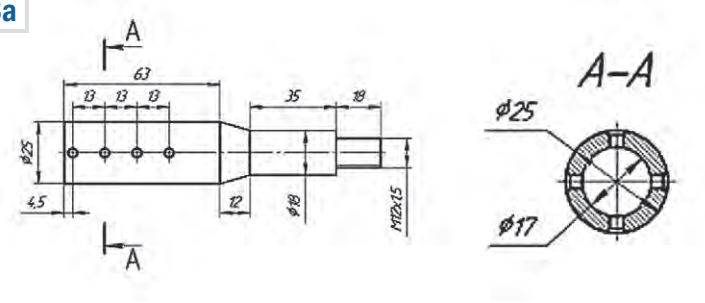
Fig. 3. Fixture representing a composite implant with screw holes.

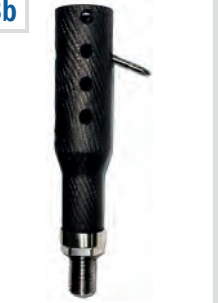
Fig. 4. Titanium implant with locking screws (**a**) and screws of different designs (**b**).

Fig. 5. Working area during cantilever bending: carbon-composite implant (**a**) and titanium alloy implant (**b**).

















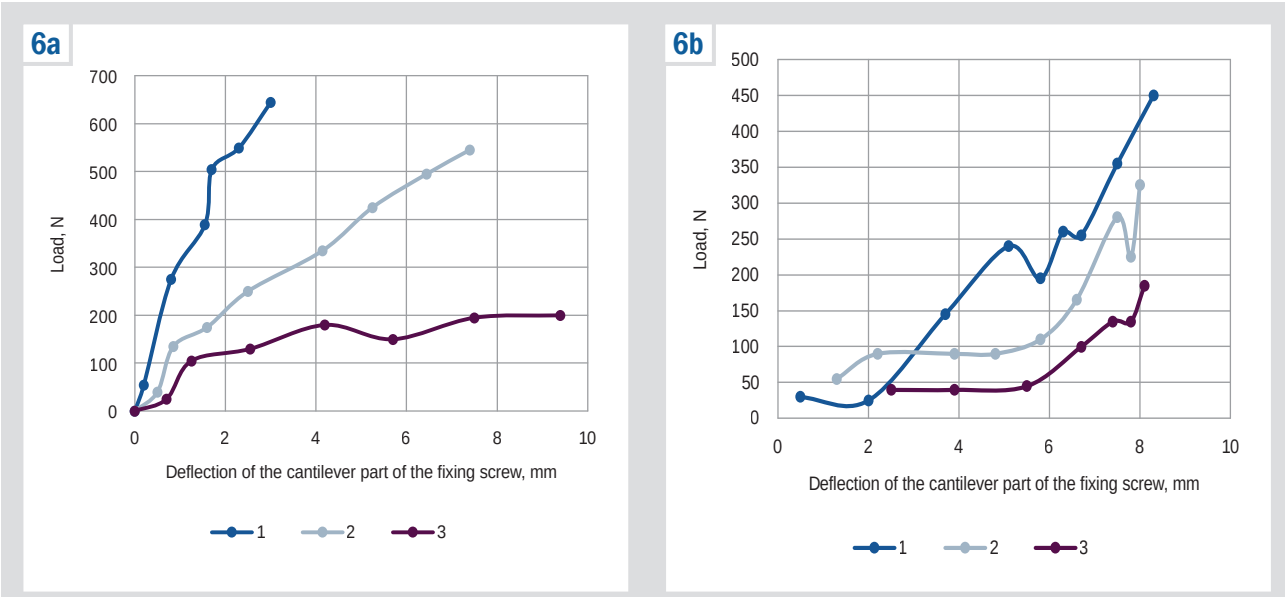


Fig. 6. Screw-tip deflection versus load for a Ti-6Al-4V body (**a**) and a carbon-composite body (**b**). **1:** L = 14 mm; **2:** L = 22 mm; **3:** L = 24 mm.

Table 1. Peak load at failure of the implant–screw junction under cantilever bending (n ≥ 5 per group)

Lever arm, mm	Ti-6Al-4V, N	Carbon composite, N	Relative strength	Predominant failure
14	630–660	440–470	0.72	See notes
22	530–560	340–370	0.65	See notes
24	180–210	170–200	0.95	See notes
Mean	–	–	0.78	–

Failure modes were consistent within each material and are therefore not repeated in every row. Relative strength is the ratio of group-mean peak loads.
Notes: in Ti-6Al-4V the screws failed by plastic deformation; in the composite the body failed by hole-rim crushing or plate fracture.
The conical threaded interface remained intact in all tests.

Six experimental groups were formed (two body materials × three lever arms). Each group comprised at least five identical specimens (n ≥ 5). Peak load was reported as the observed range and as group mean ± SD. The mean relative strength of the composite implant–screw junction was calculated as the ratio of group-mean peak loads to the corresponding titanium values. Descriptive statistics and 95 % confidence intervals were obtained at α = 0.1, accepted for this comparative engineering experiment.

The study was an experimental biomechanical investigation and did not involve patients. Ethics review of a clinical protocol was not required.

Results

The junction was loaded in cantilever bending of a screw inserted into the implant body. The working area with the mounted specimens is shown in *Fig. 5*.

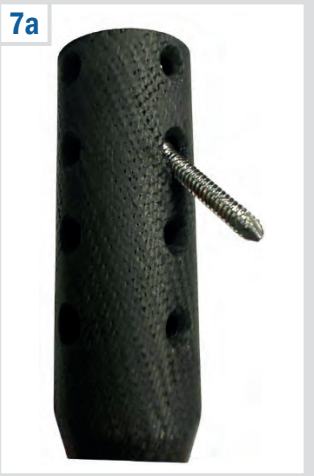
Under load the screw both bent and acquired some play in the junction. Displacement–load curves were constructed for lever arms of 14 mm, 22 mm and 24 mm, and the force on the screw in the titanium and composite bodies was compared at the same overhang. Testing was stopped after complete failure of the threaded junction or of the implant body. The peak load at failure was recorded.

Deflection of the free end of the screw versus force for both materials is shown in *Fig. 6*. The assembly after testing is shown in *Fig. 7*.

The failure mode was determined by the material of the implant body. In composite specimens, failure occurred either through crushing of the lower rim of the hole *(Fig. 8a)* or via fracture of the body itself *(Fig. 8b)*. Titanium specimens maintained the integrity of the threaded junction even at peak load; instead, the screws underwent plastic deformation *(Fig. 8c)*. Consequently, failure in the composite system originated within the body, whereas in the titanium system it occurred in the screws. Owing to the high ductility of the titanium alloy, the screws lost their original shape and were no longer able to fulfill their mechanical function *(Fig. 8c)*.

The curves for the titanium body *(Fig. 6a)* were similar at all lever arms tested: an elastic segment, then plastic deformation of the screw, after which the screw lost its shape and load-bearing capacity [9] *(Fig. 8c)*. Peak force depended on overhang and was 630–660 N, 530–560 N and 180–210 N at 14 mm, 22 mm and 24 mm, respectively. The titanium junction did not fail at any overhang.

The composite curves were different. They showed segments of changing slope and inflection points *(Fig. 6b)*, consistent with sequential deformation and failure of different assembly parts. After testing, the screws showed little plastic deformation *(Fig. 7)*, indicating that the implant itself had failed: crushing of the lower hole rim *(Fig. 8a)* or fracture of the body *(Fig. 8b)*. The threaded interface did not fail at any load or overhang. This suggests that the junction itself is adequately reliable for implant fixation [10]. Peak force



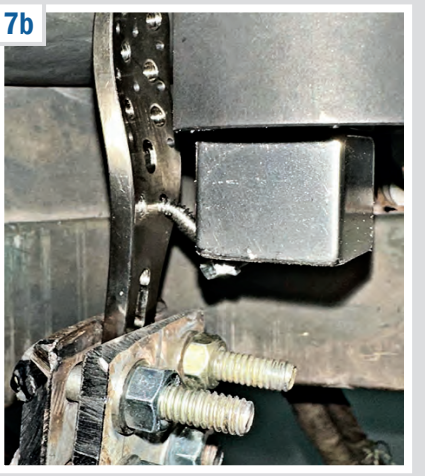


Fig. 7. Implant–screw assembly after testing: screw deformation in the composite implant (**a**) and in the titanium implant (**b**).







Fig. 8. Failure of implant–screw components: carbon composite (**a**, **b**) and titanium alloy (**c**).
a: Crushing of the threaded hole in the composite implant;
b: fracture of the implant body;
c: screw failure in the titanium implant.

was 440–470 N, 340–370 N and 170–200 N at 14 mm, 22 mm and 24 mm *(Table 1)*.

Taking the peak load of the titanium implant–screw junction as the reference, the mean relative strength of the composite implant–screw junction is 0.78. For an indicative comparison only, the ultimate tensile strength of Ti-6Al-4V (about 850 MPa) and published values for human cortical bone (about 150 MPa) give material-level ratios of approximately 5.6 and, after a 22 % reduction in junction capacity, approximately 4.4. These figures are not a safety factor of a complete bone–implant–screw construct, which was not modelled in the present static protocol.

Discussion

The findings address a clinical question: does the screw junction in a carbon-composite implant retain adequate strength reserve for stable osteosynthesis, and how does its failure mode differ from that of a conventional titanium system?

A composite junction at 78 % of titanium strength means a 22 % drop in ultimate load. That drop does not take the construct outside a biomechanically acceptable range relative to bone: an indicative material-level ratio versus published values for human cortical bone remains 4.4, compared with 5.6 for titanium. Even on a conservative reading, the composite implant–screw junction failed at loads several times the reference strength of cortical bone. As a potential practical implication, provided load is shared among several screws, the limiting factor for union may still more often be bone than implant; this inference requires confirmation in a complete bone–implant–screw system.

The mode of failure matters as much as the absolute load. In the titanium system, the implant body and the conical threaded interface remained intact, while the screws underwent marked plastic deformation and lost the geometry needed to hold fragments. Clinically this maps onto the familiar “bent or broken screw with an intact plate”: removal of deformed screws can be technically difficult, and loss of screw axis reduces the stability of angular-stable locking. In the composite system the screws showed little plastic deformation after testing; the hole rim crushed, or the body failed. That pattern is closer to local plate damage with preserved screw geometry. It is easier to anticipate at the design stage (larger plate cross-section, reinforcement of the hole zone, more fixation points) and potentially simpler with respect to revision of the screw component. These observations should be read as potential practical consequences of the bench-test failure modes rather than as established clinical rules.

The conical threaded interface survived in both materials at every overhang and load tested. In locking plates, it is this conical head-to-hole coupling that creates a rigid plate–screw monoblock. Its integrity indicates that the chosen thread geometry is sufficiently robust and is not the weak link even in a composite body, consistent with reports

that catastrophic hole stripping depends largely on junction design rather than plate material alone [4].

The dependence of ultimate load on screw overhang (14 mm, 22 mm and 24 mm) is directly relevant to surgical technique. Increasing the cantilever sharply reduces capacity in both the titanium (down to 180–210 N) and the composite system (down to 170–200 N). At large overhangs the difference between materials narrows: the limiting element is then the screw acting as a cantilever rod, not the implant body. In practice, working length of the screw, unicortical versus bicortical purchase, distance from the plate to the far cortex, and the quality of reduction, which affect junction life, no less than the choice of plate material.

The 22 % reduction in capacity of the composite junction can potentially be offset by increasing plate cross-section or the number of locking screws, thereby sharing load and lowering the demand on each junction. That approach is standard in planning osteosynthesis of osteoporotic bone and comminuted fractures and does not require abandoning the carbon-composite plate as a concept. Given the lower mass of the composite, a larger cross-section need not produce a clinically unacceptable implant bulk.

The data complement existing clinical use of carbon-composite fixators. Radiolucency facilitates intraoperative control and postoperative assessment of regenerate, as already applied in proximal humeral osteosynthesis and femoral defect reconstruction [4]. Biomechanical characterization of the junction closes the gap between those clinical observations and the strength requirements of an extra-osseous construct. The elastic modulus of carbon composites, closer to bone, should in theory reduce stress shielding relative to Ti-6Al-4V, a further argument for the material provided the junction reserve remains adequate [2,6,10,7].

The limitations must be kept in mind when translating the results to the clinic. Testing used a static cantilever protocol; cyclic (fatigue) loading that would mimic walking and repeated rehabilitation cycles was not examined, although junction fatigue is a separate and clinically important failure mechanism. The composite implant was represented by a purpose-built fixture of matching body thickness and hole diameter; this allows a fair material comparison but does not cover the full range of production plate shapes. The bone bed, screw purchase in bone and the effect of osteoporosis were not modelled. Accordingly, the material-level ratio versus cortical bone should not be interpreted as the reserve of a complete biomechanical system with bone tissue. The significance level of 0.1 is acceptable for a comparative engineering experiment but is more liberal than the conventional medical threshold of 0.05. These limitations do not negate the main conclusions, but they define the next steps: low- and high-cycle testing, tests of production plates in a bone–implant–screw system, and correlation with clinical series.

Conclusions

1. Under static loading, the screw junction in a carbon-composite implant sustained on average 78 % of the ultimate load of the corresponding junction in Ti-6Al-4V.

2. The failure modes differ. In the composite system the body fails (crushing of the hole rim or plate fracture). In the titanium system the body and thread remain intact and the screws undergo plastic deformation.

3. The conical threaded interface did not fail in any combination of material, overhang or load examined.

4. Junction strength in this bench test exceeded published reference values for human cortical bone. In ultimate load, carbon-composite implants are inferior to titanium implants, but an indicative material-level ratio (4.4 relative to cortical bone) remains above 4. This comparison does not replace testing of a complete bone–implant–screw system. Use in osteosynthesis may be considered if the reduced capacity of the junction is offset by more fixation points or a larger implant cross-section.

5. The difference in failure mode may be taken into account when planning osteosynthesis and when anticipating the possible type of mechanical complication: plastic deformation of screws is the leading risk with titanium constructs; local damage to the implant body with preserved screw geometry is the leading risk with carbon-composite constructs. These statements are potential implications of the bench-test results and require confirmation in cyclic tests and clinical series.

Ethical approval
The Bioethics Commission of the Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University reviewed the materials provided in the article and found no violations of the ethical standards set forth in applicable regulatory documents, including the Declaration of Helsinki and other legal acts (Protocol of 10.09.2026 No. 13).

AI statement
Generative AI tools (Grok, xAI) were used for language editing, paraphrasing of selected passages and translation of the manuscript into English. The study design, experimental work, data, analysis, interpretation and conclusions are solely those of the authors. All AI-assisted text was reviewed, verified and approved by the authors, who take full responsibility for the content of the article.

Funding
The study received no external funding.

Conflicts of interest
Maksym Golovakha is a member of the Editorial Team of Zaporozhye Medical Journal but was not involved in the peer review process or the decision to publish this article and had no access to information about the identities of the reviewers. The manuscript was handled by an independent handling editor. The authors declared no other potential conflicts of interest.

Конфлікт інтересів
Максим Головаха є членом редакційної колегії «Запорізького медичного журналу», але не брав участі в рецензуванні та ухваленні рішення щодо публікації цієї статті й не мав доступу до інформації про особи рецензентів. Редакційний супровід рукопису здійснював незалежний відповідальний редактор. Інших потенційних конфліктів інтересів автори не задекларували.

Надійшла до редакції /Received: 07.08.2026
Після доопрацювання / Revised: 30.09.2026
Схвалено до друку / Accepted: 12.10.2026

Information about the authors:
Golovakha M. L., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Traumatology and Orthopedics, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.
ORCID ID: 0000-0003-2835-9333

Chornyi V. M., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Traumatology and Orthopedics, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.
ORCID ID: 0000-0002-8273-9276
Pavlenko D. V., PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Aircraft Engine Technology, National University "Zaporizhzhia Polytechnic", Ukraine.
ORCID ID: 0000-0001-6376-2879
Chornyi V. V., MD, PhD, Assistant of the Department of Traumatology and Orthopedics, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.
ORCID ID: 0000-0003-0902-7616

Відомості про авторів:
Головаха М. Л., д-р мед. наук, професор, зав. каф. травматології та ортопедії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.
Чорний В. М., д-р мед. наук, професор каф. травматології та ортопедії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.
Павленко Д. В., д-р техн. наук, професор, зав. каф. технології авіаційних двигунів, Національний університет «Запорізька політехніка», Україна.
Чорний В. В., PhD, асистент каф. травматології та ортопедії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

Вадим Чорний (Vadym Chornyi)
chorniy.vadim.doc@gmail.com

References

1. Alimi L, Chaoui K, Boukhezar S, Sassane N, Mohamed H, Guettaf Temam T. Structure and mechanical properties of PMMA/GF/Perlon composite for orthopedic prostheses. Mater Today. 2020;31:S162-7. doi: 10.1016/j.matpr.2020.07.085
2. Tan Z, Zhang X, Ruan J, Liao J, Yu F, Xia L, et al. Synthesis, structure, and properties of carbon/carbon composites artificial rib for chest wall reconstruction. Sci Rep. 2021;11(1):11285. doi: 10.1038/s41598-021-90951-8
3. Shekhawat D, Singh A, Bhardwaj A, Patnaik A. A short review on polymer, metal and ceramic based implant materials. IOP Conf Ser Mater Sci Eng. 2021;1017(1):012038.doi: 10.1088/1757-899x/1017/1/012038
4. Chornyi VM, Pertsov VI. [A clinical example of using a carbon-carbon composite to replace a femur diaphyseal defect]. Zaporozhye Medical Journal. 2024;26(1):84-8. Ukrainian. doi: 10.14739/2310-1210.2024.1.291937
5. Khare JM, Dahiya S, Gangil B, Ranakoti L. Influence of different resins on Physico-Mechanical properties of hybrid fiber reinforced polymer composites used in human prosthetics. Mater Today. 2021;38:345-9. doi: 10.1016/j.matpr.2020.07.420
6. Filip N, Radu I, Veliceasa B, Filip C, Pertea M, Clim A, et al. Biomaterials in orthopedic devices: Current issues and future perspectives. Coatings. 2022;12(10):1544. Available from: http://dx.doi.org/10.3390/coatings12101544
7. Souza J, Pinho SS, Braz MP, Silva FS, Henriques B. Carbon fiber-reinforced PEEK in implant dentistry: A scoping review on the finite element method. Comput Methods Biomech Biomed Engin. 2021;24(12):1355-67. doi: 10.1080/10255842.2021.1888939
8. Golovakha ML, Chornyi VV. [Results of a clinical trial of humeral neck osteosynthesis with carbon–carbon composite material]. Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2023;16(3):254-9. Ukrainian. doi: 10.14739/2409-2932.2023.3.286567
9. Bandyopadhyay A, Mitra I, Goodman SB, Kumar M, Bose S. Improving biocompatibility for next generation of metallic implants. Prog Mater Sci. 2023;133:101053. doi: 10.1016/j.pmatsci.2022.101053
10. Vázquez-Silva E, Abad-Farfán G, Peña-Tapia PG, Torres-Jara PB, Moncayo-Matute FP, Viloria-Ávila TJ, et al. Composites and hybrid materials used for implants and bone reconstruction: a state of the art. Contemp Eng Sci. 2022;15(1):105-35. doi: 10.12988/ces.2022.91974

УДК 616.12-008.46:616.125-004.6:616-008.9]-07
DOI: 10.14739/2310-1210.2026.6.369523

Порівняльна оцінка сучасних алгоритмів діагностики хронічної серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка та діагностичний потенціал індексу жорсткості лівого передсердя у пацієнтів з поєднаним перебігом гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу

Я. Ю. Майстрович[1,2,A,B,C,D,E], **М. Ю. Колесник**[1,2,A,D,E,F], **Ю. М. Колесник**[1,A,F]

[1]Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна; [2]Навчально-науковий медичний центр «Університетська клініка Запорізького державного медико-фармацевтичного університету», Україна

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

Поширеність хронічної серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка (ХСН збер. ФВ ЛШ) неухильно зростає та є складним викликом сьогодення. Сучасні діагностичні алгоритми суттєво відрізняються в підході до комплексного оцінювання клінічних та об'єктивних ознак ураження серцево-судинної системи. Все більш актуальним стає впровадження в діагностичні шкали спекл-трекінг ехокардіографії з оцінкою параметрів лівих камер серця, а саме показників лівого передсердя.

Мета роботи – порівняти поширеність ХСН збер. ФВ ЛШ, діагностованої за алгоритмами Європейської асоціації серцево-судинної візуалізації (EACVI 2021) та Американського товариства ехокардіографії (ASE 2025), та проаналізувати їхню узгодженість; дослідити діагностичну значущість додаткового визначення індексу LASI та запропонувати варіанти оптимізації діагностики ХСН збер. ФВ ЛШ у когорті пацієнтів із поєднаним перебігом гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу.

Матеріали і методи. До дослідження залучено 90 пацієнтів (61,61 ± 7,94 року), що мали характерні для серцевої недостатності скарги та ознаки на тлі поєднаного перебігу гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу. В рамках комплексного обстеження проведено діагностику серцевої недостатності за алгоритмами Європейської асоціації серцево-судинної візуалізації (EACVI 2021) та Американського товариства ехокардіографії (ASE 2025). Додатково оцінено діагностичну роль визначення неінвазивного маркера оцінки жорсткості лівого передсердя (left atrium stiffness index, LASI).

Результати. У результаті дослідження встановлено високу поширеність хронічної серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка, діагностованої як за алгоритмом EACVI 2021 (28,9 %), так і за алгоритмом ASE 2025 (35,5 %) у вибірці пацієнтів із поєднаним перебігом гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу. Встановлено суттєву узгодженість діагностичних шкал EACVI 2021 та ASE 2025 (коефіцієнт каппа Коена = 0,747). Виявлено ранні ехокардіографічні ознаки ураження лівого передсердя (індекс LASI) та запропоновано можливий спосіб оптимізації сучасних діагностичних шкал у цій когорті осіб.

Висновки. Алгоритми EACVI 2021 та ASE 2025 мають високу узгодженість щодо діагностики ХСН збер. ФВ ЛШ у когорті пацієнтів із поєднаним перебігом гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу. Виявлена діагностична інформативність додаткового визначення індексу LASI обґрунтовує доцільність подальшого вивчення цього показника як додаткового маркера для оптимізації діагностики ХСН збер. ФВ ЛШ у цій групі пацієнтів.

Ключові слова: хронічна серцева недостатність зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка, спекл-трекінг, ехокардіографія, індекс жорсткості лівого передсердя (LASI), гіпертонічна хвороба, цукровий діабет 2 типу.

Запорізький медичний журнал. 2026. Т. 28, № 6(159). С. 519-524

Comparative evaluation of current diagnostic algorithms for chronic heart failure with preserved left ventricular ejection fraction and the diagnostic potential of the left atrial stiffness index in patients with comorbid hypertension and type 2 diabetes mellitus

Ya. Yu. Maistrovych, M. Yu. Kolesnyk, Yu. M. Kolesnyk

The prevalence of heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) is rapidly increasing and represents a major contemporary clinical challenge. Current diagnostic algorithms demonstrate substantial differences in their approaches to the comprehensive assessment of clinical and objective evidence of cardiovascular involvement. The integration of speckle-tracking echocardiography into diagnostic algorithms, through the assessment of left cardiac chamber function, particularly left atrial parameters, has become increasingly relevant.

The aim of this study was to compare the prevalence of heart failure with preserved ejection fraction diagnosed using the algorithms of European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI 2021) and the American Society of Echocardiography (ASE 2025), and to evaluate their agreement; to identify the diagnostic value of the additional assessment of the Left Atrial Stiffness Index (LASI); and to propose options for optimizing diagnostic strategies of heart failure with preserved ejection fraction in a cohort of patients with comorbid arterial hypertension (AH) and type 2 diabetes mellitus (T2DM).

Keywords: heart failure with preserved ejection fraction, speckle-tracking, echocardiography, left atrial stiffness index (LASI), hypertension, type 2 diabetes mellitus.

Zaporozhye Medical Journal. 2026;28(6):519-524

© The Author(s) 2026. This is an open access article under the Creative Commons CC BY 4.0 license

Materials and methods. The study included 90 patients (mean age 61.61 ± 7.94 years) presenting with symptoms and signs suggestive of heart failure in the setting of concomitant AH and T2DM. HFpEF was diagnosed using the EACVI 2021 and ASE 2025 diagnostic algorithms. In addition, the diagnostic value of a non-invasive marker of left atrial stiffness, LASI, was assessed.

Results. The study demonstrated a high prevalence of HFpEF diagnosed according to both the EACVI 2021 (28.9 %) and ASE 2025 (35.5 %) algorithms in patients with AH and T2DM. A substantial agreement between the EACVI 2021 and ASE 2025 diagnostic algorithms was observed (Cohen's kappa = 0.747). Early echocardiographic signs of left atrial dysfunction, reflected by an increased LASI, were identified. A potential approach for optimizing the existing diagnostic algorithms in this patient population was proposed.

Conclusions. The EACVI 2021 and ASE 2025 algorithms demonstrated a substantial level of agreement in the diagnosis of HFpEF in a cohort of patients with concomitant AH and T2DM. The diagnostic value of additional assessment of LASI supports further investigation of this parameter as an adjunct marker for optimizing the diagnosis of HFpEF in this cohort.

Діагностика серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка (ХСН збер. ФВ ЛШ) є складною та актуальною проблемою сучасної медицини, що зумовлено передусім відсутністю єдиного універсального діагностичного алгоритму [1,2]. За даними фахової літератури, сучасні діагностичні шкали характеризуються певною варіабельністю щодо чутливості та специфічності [3,4,5].

Алгоритми, розроблені впродовж останніх років, все більше орієнтуються на пошук не тільки клінічних ознак серцевої недостатності (СН), але й об'єктивних маркерів структурних змін серця [1]. До діагностичного пошуку нині частіше включають аналіз показників деформації лівих камер серця [6,7,8,9]. Як відомо, зміни функціонального та структурного стану лівого передсердя відіграють важливу роль у розвитку та прогресуванні ХСН збер. ФВ ЛШ [10,11].

Серед ехокардіографічних параметрів оцінки лівого передсердя особливу увагу привертає стрейн лівого передсердя в резервуарну фазу (LARS). Цей показник комплексно характеризує функціональний стан лівого передсердя, процеси ремоделювання та здатність до розтягнення, що поступово погіршуються при хронічній діастолічній дисфункції лівого шлуночка (ЛШ), як це визначають у пацієнтів із ХСН збер. ФВ ЛШ [8,9,12]. Співвідношення швидкості раннього діастолічного трансмітрального кровотоку (E) до ранньої діастолічної швидкості руху мітрального кільця (e') – E/e' до LARS запропоновано як неінвазивний маркер оцінки жорсткості лівого передсердя (Left atrium stiffness index, LASI) [13].

За даними ретроспективного дослідження Darae Kim et al., індекс LASI показав високу діагностичну точність у виявленні пацієнтів із ХСН збер. ФВ ЛШ, стратифікації ризику загальної смертності та госпіталізацій з приводу СН [14].

Індексація LARS та E/e', за даними Yogesh N. V. Reddy et al., характеризувалася кращою дискримінаційною здатністю для діагностики ХСН збер. ФВ ЛШ, ніж використання LARS (AUC = 0,772, AUC різниця +0,053, p = 0,003) [12].

Втім, обмежена кількість даних, одноцентровий дизайн і ретроспективний характер досліджень обґрунтовують доцільність подальших наукових розробок з метою валідації цього показника та встановлення його порогових значень.

Мета роботи

Порівняти поширеність ХСН збер. ФВ ЛШ, діагностованої за алгоритмами Європейської асоціації серцево-судинної візуалізації (EACVI 2021) та Американського товариства ехокардіографії (ASE 2025), та проаналізувати їхню узгодженість; дослідити діагностичну значущість додаткового визначення індексу LASI та запропонувати варіанти оптимізації діагностики ХСН збер. ФВ ЛШ у когорті пацієнтів із поєднаним перебігом гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу.

Матеріали і методи дослідження

У рамках дослідження в період з 2022 до 2025 року на базі Навчально-наукового медичного центру «Університетська клініка Запорізького державного медико-фармацевтичного університету» було обстежено 90 пацієнтів (віком 61,61 ± 7,94 року) з поєднаним перебігом гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу. Пацієнти, залучені до дослідження, мали скарги та ознаки, характерні для ХСН, але раніше не мали встановленого діагнозу. Чоловіки становили 47,78 % (n = 43), жінки – 52,22 % (n = 47).

Діагноз гіпертонічної хвороби встановлено за критеріями уніфікованого клінічного протоколу первинної та спеціалізованої медичної допомоги «Гіпертонічна хвороба (Артеріальна гіпертензія)», затвердженого Наказом МОЗ України від 12 вересня 2024 року № 1581 [15]. Цукровий діабет 2 типу діагностовано згідно з уніфікованим клінічним протоколом первинної та спеціалізованої медичної допомоги «Цукровий діабет 2 типу у дорослих» (Наказ МОЗ України від 24 липня 2024 року № 1300) [16].

До критеріїв виключення з дослідження належали вторинні артеріальні гіпертензії, цукровий діабет 1 типу, ішемічна хвороба серця, фібриляція або тріпотіння передсердь, вроджені та набуті вади серця, кардіоміопатії, ФВ ЛШ ≤50 %, активні інфекційні хвороби.

Усі учасники перед залученням до дослідження надали письмову інформовану згоду встановленого зразка. Дизайн дослідження відповідав вимогам ICH/GCP, Гельсінської декларації та був погоджений Комісією з питань біоетики Запорізького державного медико-фармацевтичного університету; під час підготовки статті до друку матеріали, що в ній наведено, було повторно розглянуто, порушень не виявлено (витяг з протоколу від 03.09.2026 року № 12).

Залученим до дослідження пацієнтам проведено комплексне клініко-лабораторне й інструментальне обстеження, що включало збір скарг та анамнезу, лабораторне визначення біохімічних і клінічних маркерів, ЕКГ-реєстрацію, трансторакальне ехокардіографічне дослідження у стані спокою та на 1–3 хвилині періоду відновлення після тесту з фізичним навантаженням (тредміл-тест).

Як додатковий біохімічний маркер серцевої недостатності, що є опціональним при застосуванні алгоритмів EACVI 2021 та ASE 2025, використано рівень NT-proBNP імунохемілюмінесцентним методом на аналізаторі Mindray CL-1200i (Mindray, КНР). Трансторакальне ехокардіографічне дослідження проведено на апараті експертного класу Vivid E9 XDClear Console 4D Expert 100 (General Electric, США) з подальшою офлайн обробкою кліпів за спекл-трекінг технологією. Діастолічний стрес-тест проведено за стандартним протоколом Bruce на тредмілі T 2100 (програмне забезпечення Cardiosoft 6.0, General Electric, США). Розрахунок статистичних показників здійснено відповідно до характеру розподілу ознак з використанням програмного забезпечення Statistica 13.0 (StatSoft, США).

Діагностику ХСН збер. ФВ ЛШ за алгоритмом Європейської асоціації серцево-судинної візуалізації (EACVI, 2021) проведено поетапно [6]. На першому кроці оцінювали швидкість трансмітрального кровотоку. Швидкість раннього трансмітрального наповнення E <0,5 м/с та співвідношення E/A ≤0,8 відповідали ймовірно нормальному або зниженому тиску наповнення ЛШ. Співвідношення E/A ≥2 вважали беззаперечною ознакою підвищення тиску наповнення ЛШ. Водночас, коли співвідношення E/A становило у межах 0,8–2,0, аналізували допоміжні критерії. Такий підхід застосовано у випадках, коли співвідношення E/A становило <0,8 та одночасно було зареєстровано високу ранню швидкість трансмітрального потоку (E >0,5 м/с).

На другому етапі додатково оцінювали такі ехокардіографічні параметри, як співвідношення E/e′ середнє >14; максимальна швидкість трикуспідальної регургітації >2,8 м/с; індекс об'єму лівого передсердя >34 мл/м^2.

Імовірно підвищений тиск наповнення ЛШ визначали, коли зафіксовано два та більше критеріїв, що перевищують порогові значення; якщо ≤2 ознаки не досягали граничного рівня, тиск наповнення ЛШ визначали як імовірно нормальний. Додатково проведено градацію ступеня підвищення тиску наповнення ЛШ *(табл. 1)*.

Усім учасникам дослідження, які за результатами попереднього аналізу не були визначені до Grade 2 і 3 підвищеного тиску наповнення лівого шлуночка та мали e′ септальний менше ніж 7 або e′ латеральний менше ніж 10, для остаточного підтвердження діагнозу оцінювали діастолічну функцію ЛШ на 1–3 хвилині періоду відновлення після проведення діастолічного стрес-тесту.

За критеріями Американського товариства ехокардіографії (ASE 2025) діагностика діастолічної функції ЛШ починалась з оцінювання 3 параметрів:

– зниження швидкості e′ септального ≤6 або латерального ≤7, або середнього ≤6,5 см/с;

– підвищення E/e′: септального ≥15 або латерального ≥13, або середнього ≥14;

– підвищення швидкості трикуспідальної регургітації ≥2,8 м/с або систолічний тиск у легеневій артерії ≥35 мм рт. ст. [7].

Якщо всі три показники відповідали референсу, тиск наповнення ЛШ приймали за нормальний. Виявлення зниженого e′ та E/A ≤0,8 давало змогу визначити тиск наповнення ЛШ як нормальний. Одночасне зниження e′ та E/A >0,8 або підвищення будь-якого з двох наведених вище показників, або ізольоване підвищення швидкості трикуспідальної регургітації / співвідношення E/e′ потребували проведення подальшого дообстеження.

Таблиця 1. Ехокардіографічна оцінка ступеня діастолічної дисфункції лівого шлуночка (EACVI, 2021)

Показник	Grade 1	Grade 2	Grade 3
Тиск наповнення ЛШ	нормальний / підвищений	підвищений	підвищений
Мітральне співвідношення E/A	≤0,8	>0,8 і <2	≥2

Другий крок передбачав аналіз трьох перемінних: співвідношення швидкості систолічного та діастолічного кровотоку (S/D) легеневих вен ≤0,67, LARS ≤18 % та індексу об'єму лівого передсердя (LAVI) >34 мл/м^2. Від'ємне значення всіх трьох перемінних є підставою для встановлення Grade 1 підвищення тиску наповнення ЛШ. Позитивний результат принаймні за однією з перемінних підтверджував підвищення тиску наповнення ЛШ, що надалі стратифіковане за рівнем E/A: E/A <2 – Grade 2, E/A ≥2 – Grade 3. Пацієнтам, які мали ознаки діастолічної дисфункції Grade 1 за результатами попередньої оцінки, проводили тредміл-тест із визначенням параметрів діастолічної функції ЛШ у періоді відновлення (1–3 хвилина).

Додатково розраховували показник LASI за формулою:

$$LASI = (E/e' \text{ сер.}) / LARS$$

де E/e′ сер. – середнє співвідношення швидкості раннього трансмітрального кровотоку E до ранньої діастолічної швидкості руху мітрального кільця e′; LARS (Left Atrial Reservoir Strain) – стрейн лівого передсердя в резервуарну фазу.

Результати

Алгоритм Європейської асоціації серцево-судинної візуалізації (EACVI, 2021). За результатами оцінки ехокардіографічних параметрів у стані спокою учасників дослідження поділено на дві підгрупи: 19 осіб мали визначений діагностичний статус, а 71 пацієнт потребував проведення стрес-тесту. В першій підгрупі у 12 осіб було діагностовано ХСН збер. ФВ ЛШ, у 7 осіб діагноз не підтверджено. Аналіз даних другої підгрупи, отриманих у ході проведення стрес-тесту, дав змогу додатково верифікувати 14 осіб, які мали ХСН збер. ФВ ЛШ. Отже, загальна кількість пацієнтів, у яких діагностовано ХСН збер. ФВ ЛШ за алгоритмом EACVI 2021, становила 26 осіб (28,9 %).

Алгоритм Американського товариства ехокардіографії (ASE 2025). За підсумками перших двох кроків алгоритму ASE 2025, 20 осіб (22,2 %) не мали ознак порушення діастолічної функції лівого шлуночка. У 70 (77,8 %) осіб ехокардіографічні параметри відповідали критеріям діастолічної дисфункції, з них Grade 1 – 45 пацієнтів, Grade 2 – 25 осіб. У пацієнтів із Grade 2 діагноз ХСН підтверджено, і діагностичний пошук продовжували серед пацієнтів із Grade 1. У 7 з цих учасників діагностовано ХСН збер. ФВ ЛШ за результатами стрес-тесту.

Оцінка узгодженості діагностичних шкал EACVI та ASE 2025. Абсолютна узгодженість двох шкал становила 88,9 %, коефіцієнт каппа Коена – k = 0,747 (відсоток збігу позитивних результатів – 82,8 %, негативних результатів

Таблиця 2. Оцінка індексу LASI у пацієнтів, які мали показання для проведення діастолічного стрес-тесту за алгоритмами EACVI 2021 та ASE 2025

Алгоритм	СН	Норма	p
EACVI 2021	0,59 (0,51; 0,83) n = 14	0,40 (0,31; 0,51) n = 57	<0,0001
ASE 2025	0,57 (0,51; 0,62) n = 7	0,41 (0,30; 0,53) n = 38	0,0218

Таблиця 3. Оцінка індексу LASI в загальній вибірці пацієнтів

Алгоритм	n	Позитивний результат	Негативний результат	AUC (95 % ДІ)	p	Точка відсічення	Чутливість / специфічність
EACVI 2021	85	24	61	0,893 (0,821–0,965)	<0,0001	>0,507	87,5% / 77,0%
ASE 2025	85	31	54	0,860 (0,782–0,938)	<0,0001	>0,487	80,6% / 79,6%

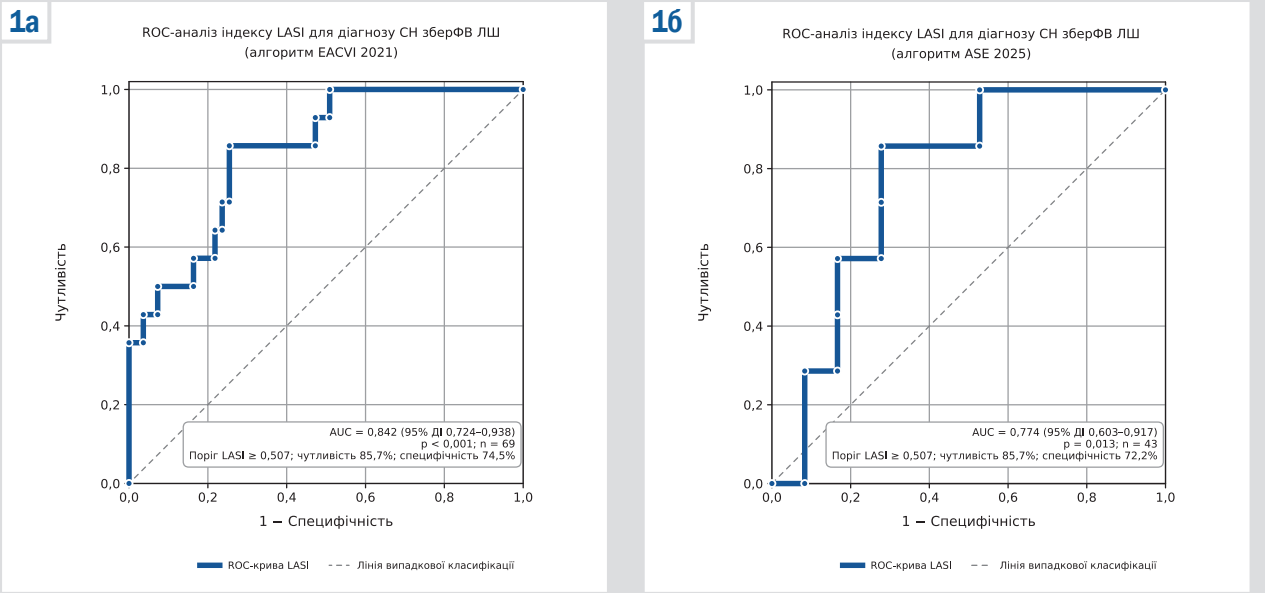


Рис. 1. ROC-аналіз індексу LASI серед пацієнтів, які потребували проведення діастолічного стрес-тесту, за шкалами EACVI 2021 та ASE 2025.

– 91,8 %), що свідчить про високий ступінь міжметодичної згоди, навіть з поправкою на випадкові збіги.

Оцінка індексу LASI. Оцінювання діагностичної значущості додаткового встановлення індексу LASI проведено для кожної зі шкал окремо у двох клінічних ситуаціях. До першого аналізу були залучені лише ті пацієнти, які мали невизначений результат у стані спокою та потребували проведення діастолічного стрес-тесту. Другий аналіз включав усю вибірку пацієнтів незалежно від показань до проведення тесту з навантаженням.

За шкалою EACVI 2021 підгрупа пацієнтів, які мали показання для проведення діастолічного стрес-тесту, включала 71 особу; за шкалою ASE 2025 – 45 осіб. До подальшого аналізу включали лише пацієнтів з одержаними результатами розрахунку індексу LASI (n = 69 та n = 43 відповідно). В учасників, котрі мали підтверджений діагноз ХСН збер. ФВ ЛШ за результатами стрес-тесту як за шкалою EACVI 2021, так і за шкалою ASE 2025, значення LASI були статистично значущо вищими порівняно з особами, у яких діагноз не було підтверджено *(табл. 2)*.

Оцінювання специфічності, чутливості та визначення оптимальної точки відсічення індексу LASI проведено з використанням ROC-аналізу *(рис. 1)*. Оптимальне порогове значення, встановлене за індексом Юдена, дорівнювало 0,507 як для шкали EACVI 2021, так і для ASE 2025. При цьому чутливість показника становила 85,7 % для обох шкал, а специфічність для EACVI 2021 була дещо вищою порівняно з ASE 2025 – 74,5 % проти 72,2 % відповідно.

З загальної когорти пацієнтів (n = 90) до аналізу були залучені результати 85 учасників, які мали визначений індекс LASI та остаточний діагноз за кожною зі шкал. Результати проведеного аналізу наведено в *таблиці 3*.

Отримані дані свідчать про високу дискримінаційну здатність індексу LASI щодо діагностики ХСН збер. ФВ ЛШ незалежно від застосованого алгоритму.

Оцінка NT-proBNP. При порівнянні рівнів NT-proBNP у пацієнтів, розподілених відповідно до алгоритму EACVI 2021 на групи із серцевою недостатністю та без серцевої недостатності, виявлено статистично значущі відмінності – 183,5 (118,0; 290,0) пг/мл проти 112,75 (80,6; 146,9) пг/мл відповідно (p = 0,0046). Аналогічні результати отримано при порівнянні груп, сформованих відповідно до алгоритму ASE 2025 – 185,5 (108,9; 242,0) пг/мл проти 112,75 (82,10; 138,00) пг/мл відповідно (p = 0,0075).

Отже, пацієнти, класифіковані за ехокардіографічними алгоритмами EACVI 2021 та ASE 2025 як такі, що мають серцеву недостатність, характеризувалися статистично значущо вищими рівнями NT-proBNP порівняно з пацієнтами без серцевої недостатності, що свідчить про узгодженість застосованих ехокардіографічних класифікацій з лабораторним маркером СН.

Обговорення

Висока діагностична цінність індексу LASI у цій когорті пацієнтів може бути зумовлена формуванням кардіального фіброзу на тлі тривалого поєднаного перебігу цукрового діабету 2 типу та гіпертонічної хвороби. Так, в роботі H. N. N. Dang et al. було встановлено, що пацієнти з цукровим діабетом 2 типу мали достовірно вищі значення індексу LASI, наведеного у відсотках, ніж група практично здорових осіб (32,27 ± 10,79 % vs 22,13 ± 7,81 %; p < 0,001). Крім того, дослідники встановили, що індекс LASI підвищується ще до появи статистично достовірних змін індексу LAVI [17].

У дослідженні Y. Zhao et al. було встановлено поступове збільшення індексу LASI з прогресуванням ремоделювання серця на тлі артеріальної гіпертензії: 0,20 (0,16; 0,23) у контрольній групі, 0,22 (0,18; 0,27) – у пацієнтів з гіпертонічною хворобою без збільшення об'ємів лівого передсердя, 0,28 (0,20; 0,38) – у когорті хворих на гіпертонічну хворобу та з індексом LAVI ≥28 мл/м^2, 0,33 (0,26; 0,43) – у пацієнтів з ознаками гіпертрофії лівого шлуночка. Аналогічно до результатів попереднього дослідження, за висновками авторів, підвищення індексу LASI передувало збільшенню об'єму лівого передсердя та появі гіпертрофії ЛШ [18].

Наведені дані підтверджують можливість використання цього показника як раннього маркера виявлення структурних і функціональних змін серця. Вищі значення індексу LASI, отримані в нашому дослідженні, ймовірно, характеризують більш пізній етап патофізіологічного процесу та кумулятивний вплив кардіометаболічних змін.

Враховуючи одержані результати, особливо перспективним видається застосування індексу LASI в когорті пацієнтів із невизначеним результатом у стані спокою, які надалі потребують проведення діастолічного стрес-тесту.

У разі підтвердження отриманих даних у багатоцентрових дослідженнях із залученням більшої кількості пацієнтів імплементація індексу LASI в сучасні діагностичні алгоритми дасть змогу зменшити фінансові та часові витрати на обстеження пацієнтів.

Висновки

1. Поширеність ХСН збер. ФВ ЛШ у когорті пацієнтів із коморбідним перебігом гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу є високою та становить від 28,9 % до 35,5 % залежно від застосованого алгоритму діагностики.

2. Серед пацієнтів із поєднаним перебігом гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу значна частка мала невизначений статус щодо ХСН збер. ФВ ЛШ за результатами оцінки в стані спокою та потребувала додаткового проведення діастолічного стрес-тесту.

3. Діагностичні алгоритми EACVI 2021 та ASE 2025 мають достатній рівень міжметодичної узгодженості (k = 0,747).

4. Індекс LASI показав високу діагностичну здатність у визначенні ХСН збер. ФВ ЛШ у групі пацієнтів із коморбідним перебігом гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу.

5. Індекс LASI з точкою відсічення на рівні 0,507 може з високою діагностичною точністю ідентифікувати пацієнтів із ХСН збер. ФВ ЛШ, що мають невизначений результат у стані спокою та потребуватимуть проведення діастолічного стрес-тесту з фізичним навантаженням для підтвердження діагнозу.

Декларація щодо використання ШІ

Під час підготовки статті використано інструмент штучного інтелекту ChatGPT (OpenAI, GPT-5.5). Його застосовано для пошуку літератури, граматичної перевірки, перекладу цитат. Усі фрагменти, створені або опрацьовані з використанням ШІ, перевірені та відредаговані авторами, які несуть повну відповідальність за зміст статті.

Етичне схвалення

Комісія з питань біоетики Запорізького державного медико-фармацевтичного університету розглянула матеріали, наведені у статті, та не виявила порушень етичних стандартів, викладених у чинних нормативних документах, включаючи Гельсінську декларацію, Конвенцію Ради Європи про права людини та біомедицину, та інших правових актах. Усі пацієнти дали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні.
Висновок підтверджено витягом з протоколу засідання Комісії з питань біоетики Запорізького державного медико-фармацевтичного університету від 03.09.2026 року № 12.

Фінансування

Дослідження здійснено без фінансової підтримки.

Конфлікт інтересів

Юрій Колесник є головним редактором «Запорізького медичного журналу», але не брав участі в рецензуванні та ухваленні рішення щодо публікації цієї статті й не мав доступу до інформації про особи рецензентів. Редакційний супровід рукопису здійснював незалежний відповідальний редактор.
Інших потенційних конфліктів інтересів автори не задекларували.

Conflicts of interest

Yuriy Kolesnyk is an Editor-in-Chief of the Editorial Team of Zaporozhye Medical Journal but was not involved in the peer review process or the decision to publish this article and had no access to information about the identities of the reviewers. The manuscript was handled by an independent handling editor.
The authors declared no other potential conflicts of interest.

Надійшла до редакції / Received: 11.08.2026
Після доопрацювання / Revised: 29.09.2026
Схвалено до друку / Accepted: 09.10.2026

Відомості про авторів:

Майстрович Я. Ю., очний аспірант каф. терапії та кардіології, Навчально-науковий інститут післядипломної освіти, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет; ННМЦ «Університетська клініка ЗДМФУ», Україна.
ORCID ID: 0000-0001-9005-2864

Колесник М. Ю., д-р мед. наук, професор каф. терапії та кардіології, Навчально-науковий інститут післядипломної освіти, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет; ННМЦ «Університетська клініка ЗДМФУ», Україна.
ORCID ID: 0000-0001-7566-1899

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

Information about the authors:
Maistrovych Ya. Yu., MD, PhD student, Department of Therapy and Cardiology, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University; ESMC "University Clinic ZSMPHU", Ukraine.
Kolesnyk M. Yu., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Therapy and Cardiology, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University; ESMC "University Clinic ZSMPHU", Ukraine.
Kolesnyk Yu. M., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Pathological Physiology with the Course of Normal Physiology, Rector of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine; Honorary Scientist and Engineering Figure of Ukraine.

Ярослава Майстрович (Yaroslava Maistrovych)
brightglory1@yahoo.com

References

1. Kolesnyk MY, Maistrovych YY. [Current diagnostic algorithms for chronic heart failure with preserved left ventricular ejection fraction]. Zaporozhye Medical Journal. 2023;25(1):72-80. Ukrainian. doi: 10.14739/2310-1210.2023.1.270044
2. Formiga F, Nuñez J, Castillo Moraga MJ, Cobo Marcos M, Egocheaga MI, García-Prieto CF, et al. Diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction: a systematic narrative review of the evidence. Heart Fail Rev. 2024;29(1):179-89. doi: 10.1007/s10741-023-10360-z
3. Tani Y, Reddy Y, Verbrugge FH, Yang JH, Negishi K, Harada T, et al. Variability in approach to exercise stress echocardiography for diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction: an international survey on real-world practice. Eur Heart J Imaging Methods Pract. 2024;2(1):qyae059. doi: 10.1093/ehjimp/qyae059
4. Yoon M, Oh J, Lee CJ, Kang SM. Comparison of the 2021 ESC guideline with the HFA-PEFF and H_2FPEF scores in diagnosing heart failure with preserved ejection fraction. Sci Rep. 2025;15(1):22256. doi: 10.1038/s41598-025-01537-7
5. Johansson MC, Rosengren A, Fu M. Echocardiographic diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction in elderly patients with hypertension. Scand Cardiovasc J. 2022;56(1):368-77. doi: 10.1080/14017431.2022.2129777
6. Smiseth OA, Morris DA, Cardim N, Cikes M, Delgado V, Donal E, et al. Multimodality imaging in patients with heart failure and preserved ejection fraction: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2022;23(2):e34-e61. doi: 10.1093/ehjci/jeab154
7. Nagueh SF, Sanborn DY, Oh JK, Anderson B, Billick K, Derumeaux G, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography and for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Diagnosis: An Update From the American Society of Echocardiography. J Am Soc Echocardiogr. 2025;38(7):537-69. doi: 10.1016/j.echo.2025.03.011
8. Ma CS, Liao YP, Fan JL, Zhao X, Su B, Zhou BY. The novel left atrial strain parameters in diagnosing of heart failure with preserved ejection fraction. Echocardiography. 2022;39(3):416-25. doi: 10.1111/echo.15304
9. Venkateshvaran A, Tureli HO, Faxén UL, Lund LH, Tossavainen E, Lindqvist P. Left atrial reservoir strain improves diagnostic accuracy of the 2016 ASE/EACVI diastolic algorithm in patients with preserved left ventricular ejection fraction: insights from the KARUM haemodynamic database. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2022;23(9):1157-68. doi: 10.1093/ehjci/jeac036
10. Haykal R, Kassar A, Chamoun N, Akoum N. The left atrium in heart failure with preserved ejection fraction: What we know and what we do not know. Heart Rhythm O2. 2025;6(7):1028-38. doi: 10.1016/j.hroo.2025.04.007
11. Rossi A, Carluccio E, Cameli M, Inciardi RM, Mandoli GE, D'Agostino A, et al. Left atrial structural and mechanical remodelling in heart failure with reduced ejection fraction. ESC Heart Fail. 2021;8(6):4751-9. doi: 10.1002/ehf2.13654
12. Reddy Y, Obokata M, Egbe A, Yang JH, Pislaru S, Lin G, et al. Left atrial strain and compliance in the diagnostic evaluation of heart failure with preserved ejection fraction. Eur J Heart Fail. 2019;21(7):891-900. doi: 10.1002/ejhf.1464
13. Nagueh SF. Noninvasive Measurement of Left Atrial Stiffness in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. JACC Cardiovasc Imaging. 2023;16(4):446-9. doi: 10.1016/j.jcmg.2022.12.003
14. Kim D, Seo JH, Choi KH, Lee SH, Choi JO, Jeon ES, et al. Prognostic Implications of Left Atrial Stiffness Index in Heart Failure Patients With Preserved Ejection Fraction. JACC Cardiovasc Imaging. 2023;16(4):435-45. doi: 10.1016/j.jcmg.2022.11.002
15. Ministry of Health of Ukraine. [Unified clinical protocol for primary and specialized medical care "Hypertensive disease (arterial hypertension)". Order dated 2024 Sep 12, No. 1581]. [Internet]. 2024 [cited 2026 Sep 2]. Ukrainian. Available from: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2024/09/ykpmd_1581_12092024_dod.pdf
16. Ministry of Health of Ukraine. [Unified clinical protocol of primary and specialized medical care "Type 2 diabetes mellitus in adults". Order dated 2024 Jul 24, No. 1300] [Internet]. 2024 [cited 2026 Sep 2]. Ukrainian. Available from: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2024/07/1300_24072024_ykpmd_diabet_2.pdf
17. Dang H, Luong TV, Ho BA. Evaluation of the relationship between left atrial stiffness, left ventricular stiffness, and left atrioventricular coupling index in type 2 diabetes patients: a speckle tracking echocardiography study. Front Cardiovasc Med. 2024;11:1372181. doi: 10.3389/fcvm.2024.1372181
18. Zhao Y, Sun Q, Han J, Lu Y, Zhang Y, Song W, et al. Left atrial stiffness index as a marker of early target organ damage in hypertension. Hypertens Res. 2021;44(3):299-309. doi: 10.1038/s41440-020-00551-8

УДК 616.71/.72-001.45-022.7:579.6:355.01:616-089.168
DOI: 10.14739/2310-1210.2026.6.370789

Аналіз збудників післяопераційних інфекцій суглобів і кісток у пацієнтів із бойовими травмами опорно-рухового апарату

А. Г. Салманов[1,A,C,E,F], **І. А. Лурін**[1,A,E,F], **К. В. Гуменюк**[2,B,E,F], **Є. Е. Щегольков**[3,B,D,F], **С. М. Чобей**[4,B,E,F]

[1]Національна академія медичних наук України, м. Київ; [2]Українська військово-медична академія, м. Київ; [3]ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», м. Київ; [4]Ужгородський університет, Україна

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

Мета роботи – проаналізувати етіологічну структуру післяопераційних інфекцій кісток і суглобів у пацієнтів із бойовими травмами опорно-рухового апарату та встановити провідні збудники цих захворювань.

Матеріали і методи. Здійснили ретроспективний аналіз результатів мікробіологічних досліджень ізолятів, виділених в період з 2022 до 2025 року у пацієнтів із післяопераційними інфекціями кісток і суглобів, які перебували на лікуванні в 11 цивільних стаціонарах у шістьох регіонах України. Ідентифікацію видів ізольованих штамів проведено за допомогою автоматизованого мікробіологічного тестування (Vitek-2; bioMérieux, Франція).

Результати. Загалом було проаналізовано 3334 ізоляти, із них 24,8 % – грампозитивні, 72,8 % – грамнегативні мікроорганізми. Представники грибів у загальній етіологічній структурі інфекцій кісток і суглобів становили 2,4 %. Провідними збудниками післяопераційних інфекцій кісток і суглобів у пацієнтів із бойовими травмами опорно-рухового апарату були *Escherichia coli* (23,3 %), *Pseudomonas aeruginosa* (13,8 %), *Enterococcus faecalis* (8,9 %), *Staphylococcus aureus* (8,1 %), *Acinetobacter baumannii* (6,2 %), *Stenotrophomonas maltophilia* (6,1 %), *Serratia marcescens* (4,9 %), *Klebsiella aerogenes* (4,9 %), *Enterococcus faecium* (4,2 %) та *Enterobacter cloacae* (3,7 %). З усіх випадків післяопераційних інфекцій кісток і суглобів 73,3 % виявились полімікробними.

Висновки. Встановлено, що переважна більшість випадків післяопераційних інфекцій кісток і суглобів у пацієнтів із бойовими травмами опорно-рухового апарату поліетіологічні. Серед збудників інфекцій кісток і суглобів переважають грамнегативні бактерії, зокрема представники ентеробактерій. Провідними збудниками інфекцій кісток і суглобів є *E. coli, P. aeruginosa, E. faecalis, S. aureus, A. baumannii, S. maltophilia, S. marcescens, K. aerogenes, E. faecium* та *E. cloacae.* Кількісна та якісна характеристика збудників інфекцій кісток і суглобів мала суттєві відмінності залежно від географічного розташування стаціонарів, де пацієнти перебували на хірургічному лікуванні. Ці загальні тенденції притаманні всім обстеженим стаціонарам з певними відмінностями за етіологічною структурою, що свідчить про необхідність проведення мікробіологічного моніторингу у кожному хірургічному стаціонарі.

Ключові слова: бойові травми опорно-рухового апарату, хірургія, інфекції кісток та суглобів, мікроорганізми, Україна.

Запорізький медичний журнал. 2026. Т. 28, № 6(159). С. 525-531

Analysis of pathogens associated with postoperative bone and joint infections in patients with combat-related musculoskeletal injuries

A. G. Salmanov, I. A. Lurin, K. V. Gumeniuk, Ye. E. Shcheholkov, S. M. Chobey

Aim: to analyze the etiological structure of postoperative bone and joint infections in patients with combat-related musculoskeletal injuries, and to identify the main causative pathogens.

Materials and methods. We retrospectively analyzed 3,334 microorganisms isolated during 2022–2025 from 446 patients with postoperative bone and joint infections in 11 civilian hospitals from 6 regions of Ukraine. Species identification of isolated strains was performed using automated microbiological testing (VITEK 2; bioMérieux, France).

Results. Of the 3,334 isolates, 24.8 % were Gram-positive, 72.8 % were Gram-negative, and 2.4 % were fungi. The most prevalent pathogens in the overall etiological structure were *Escherichia coli* (23.3 %), *Pseudomonas aeruginosa* (13.8 %), *Enterococcus faecalis* (8.9 %), *Staphylococcus aureus* (8.1 %), *Acinetobacter baumannii* (6.2 %), *Stenotrophomonas maltophilia* (6.1 %), *Serratia marcescens* (4.9 %), *Klebsiella aerogenes* (4.9 %), *Enterococcus faecium* (4.2 %), *Enterobacter cloacae* (3.7 %), and other microorganisms (14.9 %). Of all isolates, 73.3 % were obtained from polymicrobial infections.

Conclusions. This study showed that the majority of postoperative bone and joint infections in patients with combat-related musculoskeletal injuries are polymicrobial in etiology. The main causative pathogens were *E. coli, P. aeruginosa, E. faecalis, S. aureus, A. baumannii, S. maltophilia, S. marcescens, K. aerogenes, E. faecium*, and *E. cloacae.* The quantitative and qualitative characteristics of pathogens differed significantly depending on the geographical location of the hospital where surgical treatment was performed. These variations underscore the necessity of regular microbiological surveillance in each individual surgical hospital.

Keywords: combat-related musculoskeletal injuries, surgery, bone and joint infections, microorganisms, Ukraine.

Zaporozhye Medical Journal. 2026;28(6):525-531

© The Author(s) 2026. This is an open access article under the Creative Commons CC BY 4.0 license

У загальній структурі бойових поранень провідне місце посідають травми опорно-рухового апарату. В умовах бойових дій кінцівки залишаються найпоширенішими місцями травм [1,2].

Згідно з даними наукової літератури, 76 % військовослужбовців, постраждалих внаслідок бойових дій і госпіталізованих до військових госпіталів США, мали одне і більше відкритих поранень кінцівки. З-поміж них 81 % осіб отримали поранення внаслідок вибуху, що спричинив тяжкі травми. За характером найтяжчого поранення 31 % госпіталізованих мали ампутацію, 36 % – відкритий перелом (без ампутації), а 33 % поранених – відкрите поранення м'яких тканин (без ампутації чи відкритого перелому) [2].

У бойових діях під час підтримки операцій в Іраку та Афганістані серед постраждалих часто реєстрували тяжкі травми кінцівок [3]. Загалом, у постраждалих було визначено сім профілів травм: відкриті рани (18,8 %), черепно-мозкові травми / травми обличчя 1 типу (14,2 %), поширені травми (6,8 %), черепно-мозкові травми 2 типу (15,4 %), травми нижніх кінцівок (19,8 %), опіки (7,4 %) та травми грудної клітки та/або живота (17,7 %). Профілі травм відрізнялися залежно від роду військ, місця бойових дій, механізму травми, бойової пози на момент травми тощо [3].

Опорно-руховий апарат, за результатами досліджень, є найпоширенішою локалізацією бойових травм, що супроводжується високим рівнем інфекційних ускладнень. Встановлено, що приблизно у 25 % пацієнтів розвинулася інфекція рани кінцівки, пов'язана з бойовими діями. У пацієнтів з ампутаціями визначено найбільшу частку інфекцій (57 %), далі – поранені з відкритими переломами як найтяжчою травмою (17 %) та відкритими травмами м'яких тканин (4 %) [2]. Відкриті переломи, отримані під час бойових дій, часто були ускладнені розвитком інфекції. За даними оцінки найтяжчого пошкодження кінцівки (тобто ампутації, відкритого перелому або відкритої рани м'яких тканин) у пацієнтів з ампутаціями виявлено найбільшу частку інфекцій (у 47 % випадків травматичних ампутацій) [2].

За даними наукової літератури, протягом останнього десятиліття більшість звітів про бойові травми були присвячені інфекційним ускладненням, спричиненим бактеріальними патогенами [2,4,5]. Інфекційні ускладнення у пацієнтів із бойовими травмами опорно-рухового апарату є тяжкими та часто виникають внаслідок контамінації бактеріями операційного поля або імплантатів. Для діагностики та лікування таких ускладнень проводять мікробіологічні дослідження та цільову антибактеріальну терапію; нерідко такі пацієнти потребують хірургічного промивання або очищення рани [6,7]. Незважаючи на застосування сучасних методів діагностики та лікування, частота післяопераційних інфекційних ускладнень не має тенденції до зниження.

Бойові поранення кінцівок пов'язані з високим рівнем мікробної контамінації, що є передумовою розвитку інфекційних ускладнень. Такі поранення доволі часто інфіковані бактеріями з множинною лікарською стійкістю: *Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa*, видами *Klebsiella*, *Escherichia coli*, а також метицилін-резистентним золотистим стафілококом [8]. За даними досліджень, домінували грамнегативні бактерії, із них переважна більшість штамів мікроорганізмів спричиняли полімікробні інфекції [2,4,8]. При полімікробних інфекціях у 61 % випадків було виявлено ріст лише бактерій, у 30 % виділяли бактерії та гриби [4]. Слід зазначити, що у цих дослідженнях йшлося про первинну контамінацію бойових травм і поранень до госпіталізації пацієнта в стаціонар.

Післяопераційні інфекційні ускладнення бойових травм кінцівок пацієнтів знижують ефективність лікування, збільшують тривалість госпіталізації та вартість лікування [1]. Крім того, у пацієнтів з інфекційними ускладненнями після травм визначають нижчу ймовірність повернення до військової служби та вищий рівень інвалідності [9,10,11].

Незважаючи на актуальність порушеної проблеми, у доступній науковій літературі виявлено лише поодинокі праці, присвячені аналізу післяопераційних ускладнень у пацієнтів із бойовими травмами опорно-рухового апарату, зокрема інфекцій кісток і суглобів. Встановлено, що такі інфекції виникають майже у 25 % пацієнтів із бойовими травмами опорно-рухового апарату та належать до найчастіших ускладнень хірургічного лікування поранених [10]. Водночас етіологічна структура цих інфекцій залишається недостатньо вивченою.

Мета роботи

Проаналізувати етіологічну структуру післяопераційних інфекцій кісток і суглобів у пацієнтів із бойовими травмами опорно-рухового апарату та встановити провідні збудники цих захворювань

Матеріали і методи дослідження

Проведено ретроспективне епідеміологічне когортне дослідження, яке ґрунтувалося на аналізі даних епідеміологічного нагляду за інфекціями, пов'язаними з наданням медичної допомоги військовослужбовцям. Досліджена популяція включала військовослужбовців із бойовими травмами опорно-рухового апарату, які мали клінічні ознаки розвитку інфекції кісток і суглобів; посіви з ран у них було взято на 3–7 день після хірургічних процедур в умовах стаціонару. Пацієнти були прооперовані у період з 21 червня 2022 року по 31 грудня 2025 року в 11 цивільних стаціонарах шести регіонів України (обласні центри: Харків, Дніпро, Херсон, Запоріжжя, Одеса, а також місто Київ). До дослідження було залучено чоловіків віком від 22 до 54 років, які внаслідок бойових дій отримали поранення кінцівок, не сполучені з грудною або черевною порожниною.

Розвиток інфекції у пацієнтів визначали шляхом виділення мікроорганізмів з осередку патологічного процесу в органах різних анатомічних локалізацій і ділянці проведення хірургічного втручання, а також підвищення температури тіла до 38 °C і більше пізніше протягом 48 год після операції [12]. Збір даних здійснили шляхом вивчення медичної документації, зокрема журналів мікробіологічних досліджень.

Аналізували лише перші посіви матеріалу з ран пацієнтів, які мали клінічні ознаки післяопераційної інфекції. Ізоляти збудників хірургічної ранової інфекції отримано з ділянок гнійно-запального процесу, зокрема шкіри, м'яких тканин та остеомієліту. Біологічний мате-

ріал відбирали на 3–7 добу після операції, після появи клінічних ознак інфекції та до початку антибіотикотерапії. Ідентифікацію ізолятів, виділених від пацієнтів з інфекціями кісток і суглобів, проведено в мікробіологічних лабораторіях лікарень, на базі котрих проведено дослідження. Під час роботи дотримувалися міжнародних стандартів бактеріологічних досліджень, що проведені за допомогою автоматизованого мікробіологічного тестування (Vitek-2; bioMérieux, Франція).

Проаналізували 3334 штами мікроорганізмів – збудників інфекцій кісток і суглобів, виділених від 446 пацієнтів із бойовими травмами та пораненнями опорно-рухового апарату. Штами мікроорганізмів, виділені повторно від одного і того самого пацієнта з інфекціями кісток і суглобів, до аналізу не включали.

Під час дослідження дотримувалися вимог щодо права пацієнтів на конфіденційність персональних даних, відповідно до міжнародних норм і законодавства України, що регулює сферу охорони здоров'я. Дані учасників були анонімізовані перед аналізом. Інформовану згоду від пацієнтів не отримано у зв'язку з ретроспективним характером епідеміологічного дослідження.

Усі статистичні дані внесено до електронної бази даних і проаналізовано. Для статистичного аналізу зібраного матеріалу застосовано IBM SPSS і Microsoft Excel (Microsoft Office 2022, США). Кількісні дані, отримані під час дослідження, опрацьовано з використанням загальноприйнятих методів статистики [13]. Частоту виділення окремих видів мікроорганізмів у стаціонарах, розташованих у різних регіонах України, наведено у відсотках. Обчислено первинні статистичні показники (середнє арифметичне M, похибка середнього арифметичного m, середньоквадратичне відхилення σ). Результати наведено як середнє арифметичне (M ± m) або частку (%). Відмінності між двома групами даних оцінювали з використанням t-критерію Стьюдента. Рівень значущості відмінностей становив $p < 0,05$.

Результати

Загалом досліджено 3334 штами мікроорганізмів, виділених у 446 пацієнтів з післяопераційними інфекціями кісток і суглобів. З усіх випадків таких інфекцій 26,7 % були мономікробними, 73,3 % – полімікробними. Переважна більшість пацієнтів (81,9 %) із мономікробними інфекціями мала одне бойове поранення з інфікованою раною. Пацієнти з полімікробними інфекціями здебільшого мали кілька (дві і більше) бойових ран опорно-рухового апарату .

Встановлено, що 24,8 % (827 із 3334) штамів, ізольованих з біологічного матеріалу, взятого з осередку патологічного процесу, становили грампозитивні умовно-патогенні мікроорганізми (УПМ), 72,8 % (2428 із 3334) – грамнегативні УПМ. Представники грибів у загальній етіологічній структурі післяопераційних інфекцій кісток і суглобів становили 2,4 % (79 із 3334) штамів *(табл. 1)*.

За даними, що наведено в *таблиці 1*, у загальній етіологічній структурі післяопераційних інфекцій кісток і суглобів переважали грамнегативні УПМ. Грампозитивні УПМ становили менше ніж третину від всіх збудників післяопераційних інфекцій. Гриби у розвитку інфекцій кісток і суглобів відіграли незначну етіологічну роль.

Таблиця 1. Розподіл збудників післяопераційних інфекцій кісток і суглобів у поранених військовослужбовців в Україні (2022–2025 рр.)

Мікроорганізми	n (%)
Грампозитивні бактерії	**827 (24,8)**
Staphylococcus aureus	269 (8,1)
CoNS	111 (3,3)
Enterococcus faecalis	298 (8,9)
Enterococcus faecium	139 (4,2)
Streptococcus pneumoniae	7 (0,2)
Інші грам-позитивні коки	3 (0,1)
Грамнегативні бактерії	**2438 (72,8)**
Ентеробактерії	1515 (45,4)
Escherichia coli	773 (23,2)
Enterobacter cloacae	124 (3,7)
Klebsiella aerogenes	161 (4,8)
Citrobacter spp.	77 (2,3)
Klebsiella pneumonia	101 (3,0)
Klebsiella oxytoca	8 (0,2)
Proteus vulgaris	22 (0,7)
Proteus mirabilis	58 (1,7)
Proteus morganii	11 (0,3)
Providencia rettgeri	17 (0,5)
Serratia marcescens	160 (4,8)
Інші ентеробактерії	3 (0,1)
Неферментуючі грамнегативні бактерії	913 (27,4)
Acinetobacter lwoffii	42 (1,3)
Acinetobacter baumannii	207 (6,2)
Pseudomonas aeruginosa	458 (13,7)
Stenotrophomonas maltophilia	203 (6,1)
Інші псевдомонади	3 (0,1)
Гриби	**79 (2,4)**
Candida spp.	69 (2,1)
Aspergillus spp.	7 (0,2)
Інші гриби	3 (0,1)

Усі виділені грампозитивні мікроорганізми належали до родин *Micrococcaceae* та *Streptococcaceae*. Бактерії *Micrococcus* належали до роду *Staphylococcus*, частка яких становила 380 виділених штамів, тобто 45,9 % усіх грампозитивних мікроорганізмів, з яких 269 штамів ідентифіковано як *Staphylococcus aureus*, що становило 70,8 % від усіх стафілококів. Меншою була етіологічна роль коагулазонегативних стафілококів (CoNS), представлених переважно видом *S. epidermidis*, – виділено 111 штамів (29,2% від загальної кількості стафілококів).

Представники родини *Streptococcaceae* були виділені в 444 випадках (53,7 % від загальної кількості грампозитивних бактерій). Вони були представлені двома родами – *Enterococcus* і *Streptococcus*. Виділені ентерококи належали до двох видів – *E. faecalis* (298 штамів) та *E. faecium* (139 штамів). Загалом частка ентерококів становила 52,8 % від загальної кількості грампозитивних збудників інфекцій області хірургічного втручання. У 0,2 % випадків збудниками інфекцій кісток і суглобів були бактерії роду *Streptococcus* (вид *S. pneumoniae*).

Грамнегативні штами УПМ були представлені родинами *Enterobacteriales*, *Pseudomonadaceae* та *Neisseriaceae*. Серед грамнегативних збудників інфекцій кісток і суглобів 62,1 % (1515 із 2438) становили ентеробактерії та 37,4 % (913 із 2438) – неферментуючі грамнегативні бактерії. Ентеробактерії були представ-

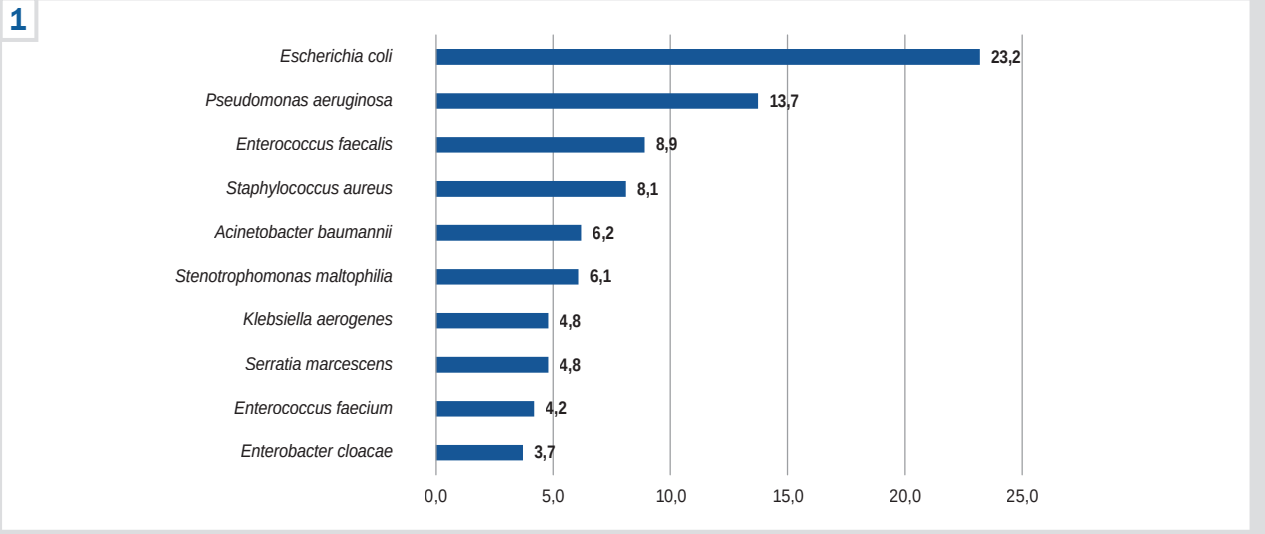


Рис. 1. Провідні збудники післяопераційних інфекцій кісток і суглобів, виділені у пацієнтів із бойовими травмами опорно-рухового апарату в Україні (2022–2025 рр.), %.

лені значною кількістю родів і видів. Провідне місце у структурі ентеробактерій посідали штами *Escherichia coli* (51,0 %). До структури грамнегативних УПМ входили представники інших родів родини *Enterobacteriales: Citrobacter* (*C. freundii, C. diversus*), *Klebsiella (K. oxytoca, K. pneumoniae, K. aerogenes*), *Proteus* (*P. mirabilis, P. vulgaris, P. morganii*), *Enterobacter cloacae, Providencia rettgeri* та *Serratia marcescens.*

Неферментуючі штами мікроорганізмів у структурі збудників післяопераційних інфекцій кісток і суглобів становили 27,4 % (913 із 3334 штамів). Серед неферментуючих штамів представники роду *Pseudomonas* становили 50,5 % (461 із 913 штамів). Вони належали до видів *P. aeruginosa* та *P. putida.* Штами УПМ родини *Neisseriaceae* були представлені родом *Acinetobacter,* що виділений у 249 випадках. Вони належали до видів *A. baumanii* (207 штамів) та *A. lwoffii* (42 штами). Штами *Stenotrophomonas maltophilia* виділено у 203 (6,1 %) пацієнтів з післяопераційними інфекціями кісток і суглобів.

Гриби як збудники післяопераційних інфекцій кісток і суглобів виявлено у 79 випадках, що становило 2,4 % від усіх збудників захворювань. Вони були представлені насамперед видами *Candida* (*C. albicans, C. auris, C. dosseyi, C. glabrata),* які становили 87,3 % від загальної кількості грибів. Найбільшу питому вагу серед цих грибів мали *C. albicans*, що становило 89,7 % від всіх грибів виду *Candida*. Види *Aspergillus (A. caesiellus, A. clavatus, A. niger*) у загальній структурі грибів – збудників інфекцій кісток і суглобів становили 8,9 % (7 із 79 штамів).

Отже, аналіз структури штамів мікроорганізмів, виділених від пацієнтів із бойовими травмами опорно-рухового апарату показав, що провідними збудниками післяопераційних інфекцій кісток і суглобів у досліджуваний період були *Escherichia coli* (23,2 %), *Pseudomonas aeruginosa* (13,7 %), *Enterococcus faecalis* (8,9 %), *Staphylococcus aureus* (8,1 %), *Acinetobacter baumannii* (6,2 %), *Stenotrophomonas maltophilia* (6,1 %), *Serratia marcescens* (4,8 %), *Klebsiella aerogenes* (4,8 %), *Enterococcus faecium* (4,2 %) та *Enterobacter cloacae* (3,7 %) *(рис. 1).*

Аналіз структури збудників післяопераційних інфекцій кісток і суглобів, виділених від пацієнтів з бойовими травмами опорно-рухового апарату, дав змогу встановити відмінності за частотою виділення видів мікроорганізмів залежно від географічного розташування лікарень. Найвищу частоту виділення від хворих *S. aureus* зафіксовано у стаціонарах Харківської (16,8 ± 0,7%) та Херсонської (15,9 ± 0,5 %) областей, а також м. Києва (15,1 ± 0,9 %), а найнижчі – у Запорізькій (4,1 ± 0,2 %) області. Штами *S. epidermidis* найбільшу питому вагу у структурі збудників інфекцій кісток і суглобів мали у стаціонарах в Одеській (7,1 ± 0,3 %), Херсонській (6,7 ± 0,3 %) та Запорізькій (6,1 ± 0,6 %) областях. Найнижчі показники частоти виділення від хворих штамів *S. epidermidis* визначено у Харківській (2,8 ± 0,9 %) та Дніпропетровській (2,1 ± 0,7 %) областях.

Встановлено, що виділені від пацієнтів з післяопераційними інфекціями кісток та суглобів види *Enterococcus* були поширені у всіх стаціонарах України, дані з яких аналізували у межах цього дослідження. Найвищі показники частоти виділення цих бактерій у пацієнтів з інфекціями зафіксовані у Харківській (15,7 ± 2,2 %), Дніпропетровській (15,5 ± 2,3 %), Запорізькій (15,1 ± 2,6 %) областях та м. Києві (14,7 ± 2,1 %), найнижчі – у стаціонарах Одеської (5,5 ± 2,1 %) та Херсонської (4,7 ± 1,2 %) областей. Найвищі показники частоти виділення штамів *E. faecalis* від пацієнтів з післяопераційними інфекціями кісток і суглобів отримано в стаціонарах м. Києва (18,7 ± 2,5 %), Одеської (18,3 ± 1,5 %) та Запорізької (17,2 ± 2,5 %) областей, найнижчі – у стаціонарах Харківської (5,1 ± 1,5 %) та Херсонської (4,7 ± 1,5 %) областей. Етіологічна роль *E. faecium* у розвитку інфекцій кісток і суглобів у досліджених стаціонарах України порівняно з *E. faecalis* була меншою. Найвищі показники частоти виділення штамів *E. faecalis* від пацієнтів з інфекціями кісток і суглобів зареєстровано у хірургічних стаціонарах м. Києва (8,1 ± 1,6 %), Дніпропетровської (7,3 ± 1,8 %) та Одеської (6,6 ± 1,6 %) областей, найнижчі – у стаціонарах Херсонської (3,1 ± 1,2 %) та Запорізької (2,5 ± 0,9 %) областей.

У загальній структурі грамнегативних УПМ найбільшу питому вагу мали штами *E. coli.* Найвищі показники частоти виділення штамів *E.coli* встановлено у хірургічних стаціонарах м. Києва (29,3 ± 1,8 %), Херсонської (28,5 ± 1,4 %), Дніпропетровської (26,4 ± 0,8 %) та Одеської (26,3 ± 0,9 %) областей, найнижчі – у стаціонарах Харківської (7,9 ± 1,7 %) та Запорізької (6,9 ± 1,8 %) областей. Найвищі показники частоти виділення штамів *E. cloacae* зафіксовано у стаціонарах Херсонської (8,9 ± 1,4 %), Дніпропетровської (8,7 ± 1,1 %) та Харківської (8,1 ± 1,3 %) областей та у стаціонарах м. Києва (8,0 ± 1,9 %), найнижчі – Запорізької (2,5 ± 2,9 %) та Одеської (2,1 ± 0,9 %) областей.

Найбільшу питому вагу у загальній етіологічній структурі інфекцій кісток і суглобів штами *K. pneumonia* мали у стаціонарах м. Києва (6,9 ± 1,0 %), Дніпропетровської (6,2 ± 1,6 %), Одеської (5,9 ± 1,5 %) та Харківської (5,5 ± 1,8 %) областей, а штами *K. oxytoca* – у стаціонарах Запорізької, Херсонської та Харківської областей. Штами *K. aerogenes* порівняно з іншими видами *Klebsiella* частіше виділяли у пацієнтів з інфекціями кісток і суглобів. Штами *K. aerogenes* найчастіше виділяли у стаціонарах м. Києва (12,3 ± 2,6 %), найменше – у стаціонарах Херсонської (2,3 ± 0,7 %) та Харківської (2,1 ± 1,3 %) областей.

Найбільшу частоту виділення штамів *P. vulgaris* встановлено у стаціонарах Херсонської області (3,6 ± 0,7 %), штами *P. mirabilis* – у стаціонарах м. Києва (5,6 ± 0,7 %), Дніпропетровської (5,5 ± 0,7 %) та Харківської (5,1 ± 1,4%) областей, а штами *P. morganii* – у стаціонарах Херсонської (3,6 ± 0,8 %) та Одеської (3,1 ± 0,7 %) областей. Штами *S. marcescens* найчастіше виділяли від пацієнтів з інфекціями кісток і суглобів у хірургічних стаціонарах м. Києва (11,6 ± 1,7 %), Одеської (11,4 ± 1,5 %), Дніпропетровської (10,6 ± 1,6 %) та Запорізької (9,7 ± 1,9 %) областей, найменше – у стаціонарах Херсонської (3,9 ± 0,7 %) та Харківської (3,5 ± 2,0 %) областей.

Неферментуючі грамнегативні бактерії у розвитку післяопераційної інфекції кісток і суглобів у пацієнтів із бойовими травмами опорно-рухового апарату відігравали важливу роль. Серед них переважали штами *P. aeruginosa,* та *S. maltophilia.* Частота виділення штамів *P. aeruginosa,* та *S. maltophilia* від пацієнтів з інфекціями кісток і суглобів у стаціонарах України, дані котрих вивчено під час цього дослідження, різнилися. Найбільшу частоту виділення штамів *P. aeruginosa* встановлено у стаціонарах м. Києва (19,7 ± 1,8 %), Одеської (18,9 ± 1,5 %) та Дніпропетровської (18,5 ± 0,9%) областей, а штами *S. maltophilia* – у стаціонарах Херсонської (9,7 ± 0,5 %) та Харківської (9,3 ± 1,7 %) областей.

Представники грибів у розвитку післяопераційних інфекцій кісток і суглобів відігравали незначну етіологічну роль та були представлені насамперед *C. albicans.* Гриби виявляли при полімікробних інфекціях разом з різними видами УПМ. Найвищі показники частоти виділення цих грибів зафіксовано у стаціонарах Харківської (1,8 ± 0,3 %) та Запорізької (1,4 ± 0, %) областей.

Обговорення

Дослідження проведено у рамках епідеміологічного нагляду за інфекціями, пов'язаними з наданням медичної допомоги військовослужбовцям, постраждалим унаслідок бойових травм і поранень в Україні та ґрунтується на аналізі даних мікробіологічних досліджень збудників післяопераційних інфекцій кісток і суглобів у пацієнтів із бойовими травмами опорно-рухового апарату.

Проведений ретроспективний аналіз даних мікробіологічних досліджень мікроорганізмів, виділених у пацієнтів із бойовими пораненнями опорно-рухового апарату, дав змогу встановити, що у загальній етіологічній структурі післяопераційних інфекцій кісток і суглобів переважають грамнегативні бактерії. З усіх випадків інфекцій 73,3 % виявились полімікробними. Полімікробна етіологія інфекцій кісток і суглобів підтверджена також результатами інших досліджень [2,4,8].

Встановлено, що у сучасних умовах провідними збудниками післяопераційних інфекцій кісток і суглобів у стаціонарах України є *E.coli*, *P. aeruginosa*, *E. faecalis*, *S. aureus*, *A. baumannii*, *S. maltophilia*, *S. marcescens*, *K. aerogenes*, *E. faecium* та *E. cloacae.* Наші результати певною мірою узгоджуються з даними, що були отримані у попередніх дослідженнях [2,4,8].

У фаховій літературі повідомляли, що бойові ранові інфекції, пов'язані з військовими конфліктами, є значним джерелом захворюваності серед військовослужбовців. Це було продемонстровано під час попередніх конфліктів, зокрема в Іраку та Афганістані [14,15]. Водночас інфекції кісток і суглобів, пов'язані з наданням медичної допомоги під час війни, раніше не були описані.

Встановлено, що у третини жертв бойових дій з Іраку та Афганістану інфекції виникають внаслідок контамінації під час отримання травми, ще до госпіталізації. Ампутації, переливання крові та загальна тяжкість травм були пов'язані з підвищеним ризиком розвитку інфекції. Водночас зв'язку між ризиком інфекції та такими чинниками, як раннє оперативне втручання або призначення антибіотиків, не виявлено [16].

Результати нашого дослідження показали, що кількісна та якісна характеристика збудників, виділених від пацієнтів з післяопераційними інфекціями кісток і суглобів, має відмінності залежно від географічного розташування стаціонарів, де було проведено хірургічне лікування військовослужбовців із бойовими травмами опорно-рухового апарату. Встановлено, що ці загальні тенденції притаманні всім стаціонарам, дані медичної документації яких вивчили, з певними відмінностями за етіологічною структурою інфекцій кісток і суглобів.

Отримані дані підтверджують необхідність проведення мікробіологічного моніторингу у кожному хірургічному стаціонарі. Мікробіологічний моніторинг відіграє важливу роль у клінічній практиці і є невід'ємною складовою інфекційного контролю за післяопераційними інфекціями у хірургічних хворих.

Висновки

1. У сучасних умовах основними збудниками післяопераційних інфекцій кісток і суглобів у пацієнтів із бойовими травмами опорно-рухового апарату є аеробні грамнегативні бактерії (72,8 %). Серед них переважають представники ентеробактерій, які у загальній структурі збудників інфекції кісток і суглобів становлять 62,1 %.

2. Переважна більшість (73,3 %) випадків післяопераційних інфекцій кісток і суглобів інфекцій у пацієнтів із бойовими травмами опорно-рухового апарату є полімікробними.

3. Провідними збудниками інфекцій кісток і суглобів інфекцій у пацієнтів із бойовими травмами області опорно-рухового апарату є *E. coli* (23,2 %), *P. aeruginosa* (13,7 %), *E. faecalis* (8,9 %), *S. aureus* (8,1 %), *A. baumannii* (6,2 %), *S. maltophilia* (6,1 %), *S. marcescens* (4,8 %), *K. aerogenes* (4,8 %), *E. faecium* (4,2 %) та *E. cloacae* (3,7 %).

4. Кількісна та якісна характеристика збудників інфекцій кісток і суглобів у поранених має відмінності залежно від географічного розташування стаціонарів, де проведено хірургічне лікування. Ці загальні тенденції притаманні всім стаціонарам, дані медичної документації яких було вивчено у межах цього дослідження, з певними відмінностями за етіологічною структурою. Наведені дані обґрунтовують необхідність мікробіологічного моніторингу у кожному хірургічному стаціонарі.

Перспективи подальших досліджень передбачають вивчення біологічних властивостей збудників післяопераційних інфекцій кісток і суглобів, зокрема резистентності до антибіотиків, що сприятиме оптимальному вибору протимікробного препарату як для профілактики, так і для лікування інфекції.

Декларація щодо використання ШІ
Автори не використовували інструменти штучного інтелекту під час підготовки рукопису.

Етичне схвалення
Дослідження здійснили на деперсоналізованих даних, дотримуючись етичних принципів біомедичних досліджень і положень Гельсінської декларації. Оскільки дослідження ретроспективне і під час нього проаналізовано деперсоналізовані дані мікробіологічних досліджень, інформовану згоду отримано відповідно до локальних процедур. Комісія з питань біоетики ГО «Всеукраїнська асоціація інфекційного контролю та антимікробної резистентності» розглянула матеріали, наведені у статті, та не виявила порушень етичних стандартів, викладених у чинних нормативних документах, включаючи Гельсінську декларацію, Конвенцію Ради Європи про права людини та біомедицину, та інших правових актах (протокол від 17.08.2026 року № 7).

Фінансування
Дослідження здійснено без фінансової підтримки.

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

Надійшла до редакції / Received: 19.08.2026
Після доопрацювання / Revised: 05.10.2026
Схвалено до друку / Accepted: 15.10.2026

Відомості про авторів:
Салманов А. Г., д-р мед. наук, професор, Радник Президента НАМН України, м. Київ.
ORCID ID: 0000-0002-4673-1154
Лурін І. А., д-р мед. наук, професор, академік НАМН України, генерал-майор медичної служби, віцепрезидент НАМН України, керівник відділу військово-медичної науки при Президії НАМН України, м. Київ.
ORCID ID: 0000-0001-6280-1725
Гуменюк К. В., д-р мед. наук, професор каф. військової хірургії, Українська військово-медична академія, м. Київ; Командувач Медичних сил Збройних сил України.
ORCID ID: 0000-0001-8892-4061
Щегольков Є. Е., канд. мед. наук, лікар-анестезіолог відділення анестезіології та інтенсивної терапії, ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», м. Київ.
ORCID ID: 0009-0001-8880-7292
Чобей С. М., д-р мед. наук, професор каф. хірургічних хвороб, Ужгородський університет, Україна.
ORCID ID: 0000-0002-1231-8169

Information about the authors:
Salmanov A. G., MD, PhD, DSc, Professor, Advisor to the President of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv.
Lurin I. A., MD, PhD, DSc, Professor, Academician of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine; Vice-President of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine; Head of the Department of Military Medical Science at the Presidium of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine; Major General of the Medical Service, Kyiv.
Gumeniuk K. V., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Military Surgery, Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv; Commander of Medical Forces Command of the Armed Forces of Ukraine.
Shcheholkov Ye. E., MD, PhD, Anesthesiologist of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, State Institution “Institute of Traumatology and Orthopedics of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kyiv.
Chobey S. M., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Surgical Diseases, Uzhhorod University, Ukraine.

Айдин Салманов (Aidyn Salmanov)
mozsago@gmail.com

References
1. Salmanov AG, Lazoryshynets VV, Lurin IA, Shchehlov DV, Humeniuk KV. Hayduchok IG, et al. [Hospital-acquired Infections of Combat Injuries and Wounds]. Kyiv: Agrar Media Print; 2026, 680 p. Ukrainian. Available from: 10.64165/book26-hiociaw9786178530471
2. Petfield JL, Lewandowski LR, Stewart L, Murray CK, Tribble DR. ID-CRP Combat-Related Extremity Wound Infection Research. Mil Med. 2022;187(Suppl 2):25-33. doi: 10.1093/milmed/usab065
3. D'Souza EW, MacGregor AJ, Dougherty AL, Olson AS, Champion HR, Galarneau MR. Combat injury profiles among U.S. military personnel who survived serious wounds in Iraq and Afghanistan: A latent class analysis. PLoS One. 2022;17(4):e0266588. doi: 10.1371/journal.pone.0266588
4. Mende K, Stewart L, Shaikh F, Bradley W, Lu D, Krauss MR, et al. Microbiology of combat-related extremity wounds: Trauma Infectious Disease Outcomes Study. Diagn Microbiol Infect Dis. 2019;94(2):173-9. 10.1016/j.diagmicrobio.2018.12.008
5. Sylla K, Lu X, Mons A, Sainterose V, Le Turnier P, Epelboin L, et al. Fracture related infection complicating civilian ballistic wounds in the amasonian zone. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2025;44(10):2401-8. doi: 10.1007/s10096-025-05203-8
6. Schreiber S, Pirpilashvili V, Osche D, Mörsdorf P, Fritz T, Hawi H, et al. War injuries and antimicrobial resistance: what impact do multi-resistant pathogens have on the treatment of Ukrainian war- wounded patients? Eur J Trauma Emerg Surg. 2026;52(1):60. doi: 10.1007/s00068-026-03116-5
7. Shcheholkov YE, Salmanov AG. [Infectious Complications of Treatment of Combat-Related Injuries and Wounds]. Ukrainian Medical Journal. 2026;(1):77-80. Ukrainian. doi: 10.32471/umj.1680-3051.272416
8. Youbong TJ, De Pontfarcy A, Rouyer M, Strazzula A, Chakvetadze C, Flateau C, et al. Bacterial Epidemiology of Surgical Site Infections after Open Fractures of the Lower Limb: A Retrospective Cohort Study. Antibiotics (Basel). 2021;10(12):1513. doi: 10.3390/antibiotics10121513
9. Tribble DR, Spott MA, Shackleford SA, Gurney JM, Murray B. Department of Defense Trauma Registry Infectious Disease Module Impact on Clinical Practice. Mil Med. 2022;187(Suppl 2):7-16. doi: 10.1093/milmed/usac050
10. Naumann DN, Eisenstein NM, Harrison K, Burns DS, Stewart L, Mende K, et al. Deployment-related wound infection surveillance for military casualties: a transatlantic collaboration. BMJ Mil Health. 2026;172(3):191-3. doi: 10.1136/military-2025-003244

11. Bennett W, Mende K, Campbell WR, Beckius M, Stewart L, Shaikh F, et al. Enterobacter cloacae infection characteristics and outcomes in battlefield trauma patients. PLoS One. 2023;18(8):e0290735. doi: 10.1371/journal.pone.0290735
12. Zheng S, Edwards JR, Dudeck MA, Patel PR, Wattenmaker L, Mirza M, et al. Building an Interactive Geospatial Visualization Application for National Health Care-Associated Infection Surveillance: Development Study. JMIR Public Health Surveill. 2021;7(7):e23528. doi: 10.2196/23528
13. Salmanov AG, Artyomenko VV. [Clinical Epidemiology and Evidence-Based Medicine]. Kyiv: AgrarMediaGroup; 2023, 432 p. Ukrainian.
14. Soderstrom MA, Blyth DM, Carson ML, Campbell WR, Yabes JM, Shaikh F, et al. Seasonality of Microbiology of Combat-Related Wounds and Wound Infections in Afghanistan. Mil Med. 2023;188(Suppl 6):304-10. doi: 10.1093/milmed/usad115
15. Weintrob AC, Murray CK, Xu J, Krauss M, Bradley W, Warkentien TE, et al. Early Infections Complicating the Care of Combat Casualties from Iraq and Afghanistan. Surg Infect (Larchmt). 2018;19(3):286-97. doi: 10.1089/sur.2017.240
16. Wild A, Shortall C, Dewachi O, Naim C, Green A, Hussain S, et al. Conflict-associated wounds and burns infected with GLASS pathogens in the Eastern Mediterranean Region: A systematic review. BMC Infect Dis. 2025;25(1):187. doi: 10.1186/s12879-025-10569-3

UDC 616.617/.62-002-022.7:616.61-003.7-089.878:579.61]-078
DOI: 10.14739/2310-1210.2026.6.374619

Clinical, laboratory, and microbiological characteristics of culture-positive cases of the inflammatory process exacerbation in the urinary tract in patients with urolithiasis following laser lithotripsy

V. O. Morhuntsov [B,C,D], **O. V. Riabokon** [A,E,F], **O. O. Lyulko** [A,E,F]

Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine

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

Keywords: urolithiasis, lithotripsy, inflammation, diagnosis, microbiological profile, antibiotic susceptibility testing.

Zaporozhye Medical Journal. 2026;28(6):532-538

Aim. To establish the clinical, laboratory and microbiological characteristics of culture-positive cases of urinary tract inflammatory process exacerbation in patients with urolithiasis following laser lithotripsy.

Materials and methods. The study included 36 patients with urolithiasis who presented with laboratory signs of urinary tract inflammation exacerbation on the second day following laser lithotripsy. Before lithotripsy, the patients showed no pathological changes in their general urine analysis. The patients ranged in age from 19 to 77 years. The study was conducted at Vitacenter, Ltd. between 2023 and 2026. Patients with kidney stone disease (KSD) underwent bacteriological analysis of their urine; when a pathogen was detected, antibiotic sensitivity or resistance was determined. Based on whether bacteriological confirmation of the etiology of the inflammatory process exacerbation in the urinary tract was obtained on the second day after surgery, patients were divided into groups: Group I – 7 patients with pathogen detection; Group II – 29 patients with no etiological confirmation. The data were statistically analyzed using Statistica 13 for Windows.

Results. Among patients with KSD showing laboratory signs of an exacerbation of the inflammatory process in the urinary tract, a positive bacteriological urine culture was detected in 19.4 % of cases on the second day following laser lithotripsy. Among culture-positive cases, Gram-negative microflora predominated, accounting for 85.7 %. The most frequently isolated organisms were *Escherichia coli* (42.9 %) and *Pseudomonas* spp. (28.6 %), which demonstrated heterogeneous antibiotic susceptibility profiles, including individual isolates with broad-spectrum resistance. In patients with KSD who showed laboratory evidence of an exacerbation of the inflammatory process in the urinary tract on the second day following lithotripsy and a positive bacteriological test result, leukocyturia was three times higher than in patients in whom no pathogen was detected ($p = 0.0013$). Leukocyturia ≥242 cells/μL has diagnostic and prognostic significance for assessing the likelihood of a subsequent positive bacteriological urine analysis result: AUC = 0.899 (95 % CI 0.778–0.980), with a sensitivity of 100.0 % and a specificity of 75.9 %.

Conclusions. In patients with KSD presenting with laboratory evidence of urinary tract inflammatory process exacerbation, a positive bacteriological urine culture was detected in 19.4 % on the second day following laser lithotripsy. The isolated microorganisms showed heterogeneous antibiotic susceptibility profiles, including individual isolates with broad-spectrum resistance. A leukocyturia level of ≥242 cells/μL has diagnostic and prognostic significance for assessing the likelihood of a subsequent positive result in bacteriological urine analysis, with a sensitivity of 100.0 % and a specificity of 75.9 %.

Ключові слова: сечокам'яна хвороба, літотрипсія, запальний процес, діагностика, мікробіологічний профіль, антибіотикограма.

Запорізький медичний журнал. 2026. Т. 28, № 6(159). С. 532-538

Клініко-лабораторні та мікробіологічні особливості культурально-позитивних випадків загострення запального процесу у сечовивідних шляхах пацієнтів із сечокам'яною хворобою після лазерної літотрипсії

В. О. Моргунцов, О. В. Рябоконь, О. О. Люлько

Мета роботи – встановити клініко-лабораторні та мікробіологічні особливості культурально-позитивних випадків загострення запального процесу у сечовивідних шляхах пацієнтів із сечокам'яною хворобою (СКХ) після лазерної літотрипсії.

Матеріали і методи. До дослідження залучено 36 хворих на СКХ, які мали лабораторні ознаки загострення запального процесу у сечовивідних шляхах на другу добу після лазерної літотрипсії. До проведення літотрипсії у хворих не було патологічних змін у загальному аналізі сечі. Вік хворих становив від 19 до 77 років. Дослідження проведено на базі ТОВ «Вітацентр» (м. Запоріжжя) у 2023–2026 роках. Хворим на СКХ було проведено бактеріологічне дослідження сечі; у разі виявлення збудника було визначено чутливість / резистентність до антибіотиків. Залежно від наявності бактеріологічного підтвердження етіології загострення запального процесу у сечовивідних шляхах на другу добу після оперативного втручання пацієнтів поділили на групи: I група – 7 хворих, у котрих збудник було виділено; II група – 29 хворих, у яких не отримано етіологічного підтвердження. Статистично дані опрацювали в програмі Statistica 13 for Windows.

Результати. Серед пацієнтів із СКХ та лабораторними ознаками загострення запального процесу у сечовивідних шляхах на другу добу після лазерної літотрипсії позитивний бактеріологічний посів сечі отримано в 19,4 % випадків. Серед культурально-позитивних випадків визначено переважання грамнегативної мікрофлори – 85,7 %. Найчастіше виділяли *Escherichia coli* (42,9 %) та *Pseudomonas* spp. (28,6 %), які характеризувалися неоднорідними профілями антибіотикочутливості, включаючи окремі ізоляти з широкою резистентністю. У пацієнтів із СКХ, лабораторними ознаками загострення запального процесу в сечовивідних шляхах на другу добу після літотрипсії та позитивним результатом бактеріологічного дослідження рівень

© The Author(s) 2026. This is an open access article under the Creative Commons CC BY 4.0 license

лейкоцитурії втричі вищий, ніж у хворих, у котрих збудник не було виділено (p = 0,0013). Рівень лейкоцитурії ≥242 клітин/мкл має діагностично-прогностичне значення для оцінки ймовірності отримання надалі позитивного результату бактеріологічного дослідження сечі: AUC = 0,899 (95 % ДІ 0,778–0,980) із чутливістю 100,0 % та специфічністю 75,9 %.

Висновки. У пацієнтів із СКХ та лабораторними ознаками загострення запального процесу у сечовивідних шляхах на другу добу після лазерної літотрипсії позитивний бактеріологічний посів сечі отримано в 19,4 % випадків. Виділені мікроорганізми характеризувалися неоднорідними профілями антибіотикочутливості, включаючи окремі ізоляти з широкою резистентністю. Рівень лейкоцитурії ≥242 клітин/мкл має діагностично-прогностичне значення для оцінки ймовірності отримання надалі позитивного результату бактеріологічного дослідження сечі з чутливістю 100,0 % і специфічністю 75,9 %.

Urolithiasis remains one of the most common disorders of the urinary system and is characterized by a recurrent course. According to the Global Burden of Disease analysis, urolithiasis remains a global problem. The clinical significance of kidney stone disease (KSD) is associated not only with pain and obstruction of the urinary tract, but also with the risk of infectious and inflammatory complications, impaired renal function and the need for surgical treatment [1,2].

Although the development of urolithiasis is multifactorial, and current understanding of its pathogenesis extends beyond a purely physicochemical model of crystal formation, the inflammatory response, urothelial damage, and the interaction of crystals with microorganisms in the urinary tract play a significant role. Numerous urological microbiome studies provide evidence that the bacterial flora contributes to the formation and recurrence of stones [3,4,5].

In the surgical treatment of kidney and ureteral stones, endoscopic techniques using contact laser lithotripsy play a key role. Laser energy effectively fragments stones of varying composition and density; however, it does not act solely on the stone. Direct damage to the urothelium can occur when the laser fibre contacts the ureteral wall, with the depth of the lesion depending on the energy settings and exposure duration [6]. A separate mechanism of iatrogenic damage during laser lithotripsy is the local thermal effect. The temperature of the irrigation fluid in the pelvi-calyceal system depends on laser power, the surgical procedure duration, the irrigation rate, and other technical factors. Recent clinical experiments confirm that with insufficient irrigation or prolonged laser activation, the temperature can reach levels that are potentially hazardous to the urothelium [7,8,9,10].

Alongside mechanical and thermal damage, the microbiological composition of the calculi themselves may play a significant role. Culture studies confirm the presence of microorganisms both within the calculus and on its surface as part of biofilms. The microbiota composition in the stone and urine may differ, indicating local microbial niches within the stone and the renal pelvis and calyx system [4,5,11,12].

An important feature of the interaction between bacteria and calculi is the ability of microorganisms to form biofilms. Within the biofilm, bacterial cells attach to the stone surface and are embedded in the extracellular matrix, promoting their persistence, intercellular interaction and reduced susceptibility to antibacterial agents. In a recent study of human stones, pathogenic bacteria were detected in almost 40 % of stones; the authors demonstrated how targeted destruction of stone-associated biofilms can reduce infectious complications during stone surgery [13,14,15].

During laser fragmentation, the integrity of the calculus and the associated bacterial biofilms is compromised. As a result, bacteria, biofilm matrix and bacterial components may be released into the irrigation fluid and the urinary tract lumen. The clinical significance of this mechanism is confirmed by the fact that a stone culture may be positive even when a midstream urine sample is sterile, and a positive stone culture is associated with a higher incidence of severe infectious complications following laser lithotripsy [16,17].

The bacterial spectrum in patients with KSD is variable. Recent studies suggest that the most frequently identified organisms in urine and stone cultures are members of the order *Enterobacterales*, primarily *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*, as well as *Proteus* spp., *Pseudomonas* spp., *Enterococcus* spp., *Staphylococcus* spp. and other microorganisms. The prevalence of individual pathogens varies significantly by patient population, culture sample site, presence of drains, prior use of antibacterial agents, and the local antibiotic resistance pattern [12,17,18,19,20].

The clinical importance of bacteriological monitoring is also determined by the risk of postoperative infectious complications. A positive pre-operative urine culture, comorbidities, duration of the procedure, prior stenting, and calculi characteristics have repeatedly been identified as risk factors for post-operative infection or sepsis following ureteroscopy and endoscopic lithotripsy. A systematic review of nearly 940,000 ureteroscopies [21] showed that infectious complications remain a major problem after such procedures [22,23,24].

Postoperative inflammatory changes following laser lithotripsy may develop due to a combination of mechanical and thermal urothelial damage with bacterial factors. At the same time, the variability of the microbial spectrum, a possible mismatch between the urine and stone microflora, and the spread of resistant strains make it impossible to reliably predict the nature of the bacterial process without a culture test [17,18,19,20,25]. Consequently, the above justifies the need to evaluate bacteriological results in conjunction with early laboratory signs of an exacerbation of the inflammatory process in the urinary tract following laser lithotripsy.

Aim

To establish the clinical, laboratory and microbiological characteristics of culture-positive cases of exacerbation of the urinary tract inflammatory process in patients with urolithiasis following laser lithotripsy.

Materials and methods

The study included 36 patients (26 men and 10 women; age range, 19–77 years) with urolithiasis who presented with laboratory signs of the urinary tract inflammatory process exacerbation on the second day following laser lithotripsy. Urinalysis was performed for all patients before lithotripsy; the results were analyzed on the second day following lithotripsy using the Laura XI Erba automated urine

Table 1. Spectrum of microorganisms, frequency of their detection in bacteriological urine tests of patients with KSD with laboratory signs of urinary tract inflammatory process exacerbation on the second day after laser lithotripsy, and characteristics of the antibiotic susceptibility profile

Microorganism	Detection rate, abs. (%)	Sensitivity profile
Escherichia coli	3 (42.9)	Two isolates showed broad susceptibility to β-lactams, carbapenems, aminoglycosides and ciprofloxacin; one isolate was resistant to amoxicillin/clavulanate, piperacillin/tazobactam, cephalosporins and fluoroquinolones, whilst retaining susceptibility to carbapenems, gentamicin, colistin and tigecycline
Klebsiella pneumoniae	1 (14.3)	Widespread resistance to β-lactams, carbapenems, amikacin and fluoroquinolones; sensitivity to gentamicin was retained
Pseudomonas putida	1 (14.3)	Susceptibility to piperacillin/tazobactam, ceftazidime, cefepime, imipenem, amikacin, gentamicin, tobramycin and colistin; intermediate susceptibility to meropenem; resistance to ciprofloxacin
Pseudomonas aeruginosa	1 (14.3)	Resistance to most of the drugs tested; susceptibility to colistin remains
Enterococcus faecalis	1 (14.3)	Susceptibility to amoxicillin, ampicillin, amoxicillin / clavulanate, ampicillin / sulbactam, imipenem, daptomycin, tigecycline and nitrofurantoin; resistance to several cephalosporins, linezolid, teicoplanin, vancomycin and trimethoprim/sulfamethoxazole

analyzer (Germany) in the University Clinic Laboratory of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University. Before lithotripsy, the patients showed no pathological changes in urinalysis.

The study was conducted at Vitacenter, Ltd. between 2023 and 2026. The diagnosis of urolithiasis was established based on medical history and clinical data, imaging studies (ultrasound and computed tomography of the urinary tract), and laboratory tests, in accordance with the guidelines of the European Association of Urology (2025) and the national guidelines of the Ministry of Health of Ukraine: Guideline 00238 "Kidney Stone Disease" dated 6 September 2017, and Guideline 00232 "Urinary Tract Infections" dated 22 May 2017.

Laser lithotripsy was performed using a MultiPulse HoPlus holmium laser (Asclepion Laser Technologies GmbH, Germany) in fragmentation mode with the following parameters: pulse energy 1.2 J, frequency 20 Hz.

All patients underwent bacteriological urinalysis; when a pathogen was detected, antibiotic sensitivity/resistance was determined.

Depending on whether bacteriological confirmation of the etiology of the urinary tract inflammatory process exacerbation was present on the second day after surgery, the patients were divided into groups: Group I comprised 7 patients with the presence of the pathogen; Group II included 29 patients without etiological confirmation.

The data were statistically analyzed using Statistica 13 for Windows (StatSoft Inc., No. JPZ804I382130ARCN10-J). Results were presented as absolute and relative numbers (n, %), as well as the median (Me) and interquartile range [Q_{25}; Q_{75}]. The statistical significance of differences between categorical variables was assessed using the chi-squared (χ^2) test, and between quantitative values using the Mann–Whitney test. To establish the diagnostic and prognostic significance of leukocyturia in assessing the probability of a subsequent positive result in bacteriological urine analysis, an ROC analysis was performed to determine the cut-off point. The difference was considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results

The results of the study showed that, in the presence of laboratory signs of urinary tract inflammatory process exacerbation on the second day after lithotripsy, according to bacteriological examination data, the pathogen was detected in only one in five patients – 19.4 % (7 out of 36) of patients (Group I). In the 7 culture-positive cases, five species of microorganisms were isolated. *Escherichia coli* was the most frequently detected, in 3 (42.9 %) patients. *Pseudomonas* spp. were represented by two isolates: *Pseudomonas putida* (1 – 14.3 %) and *Pseudomonas aeruginosa* (1 – 14.3 %). *Klebsiella pneumoniae* and *Enterococcus faecalis* were isolated in one case each (14.3 % each). Gram-negative microorganisms accounted for 6 out of 7 (85.7 %) of all culture-positive cases, while *Enterobacterales* accounted for 4 out of 7 (57.1 %) *(Table 1)*.

Analysis of the antibiotic susceptibility profiles revealed a heterogeneous pattern of susceptibility among the isolated uropathogens. Of the three *Escherichia coli* isolates, two retained broad susceptibility to β-lactam antibiotics, carbapenems, aminoglycosides and ciprofloxacin, while one isolate was resistant to amoxicillin/clavulanate, piperacillin/tazobactam, cephalosporins and fluoroquinolones, retaining susceptibility to carbapenems, gentamicin, colistin and tigecycline *(Table 1)*.

The *Klebsiella pneumoniae* isolate showed a broad resistance profile, including most β-lactams, carbapenems, amikacin and fluoroquinolones, while retaining susceptibility to gentamicin. *Pseudomonas aeruginosa* was resistant to most of the antibacterial agents tested, while retaining susceptibility to colistin. *Pseudomonas putida* was susceptible to piperacillin/tazobactam, ceftazidime, cefepime, imipenem, aminoglycosides and colistin; intermediate susceptibility was observed to meropenem, while resistance was observed to ciprofloxacin. *Enterococcus faecalis* remained susceptible to amoxicillin, ampicillin, amoxicillin/clavulanate, ampicillin/sulbactam, imipenem, daptomycin, tigecycline, and nitrofurantoin *(Table 1)*.

In 80.6 % (29 out of 36) of patients (Group II), despite laboratory signs of an inflammatory process, no bacterial growth was detected in urine cultures.

To elucidate the clinical and laboratory characteristics of culture-positive urinary tract inflammatory process exacerbations in patients with KSD on the second day following lithotripsy, we compared changes in the urinalysis of patients in Groups I and II. Statistically significant differences were recorded only in the severity of leukocyturia. In Group I patients, in whom the pathogen was detected by bacteriological examination, the level of leukocyturia was 432 [357.5; 2,734] cells/μL compared with 139 [82; 195] cells/μL in Group II patients ($p = 0.0013$). Although the median erythrocyte count was higher in Group I than in Group II (3,940.0 [1,198.5; 6,919.0] vs. 859.0 [710.0; 1,157.0] cells/μL), this difference did not reach statistical significance ($p = 0.0523$). Other parameters, particularly epithelial cells, crystals, and even the presence of bacteria

as determined by the instrumental method of general urine analysis, did not differ significantly between the patient groups under study (p > 0.05) *(Table 2)*.

Given the threefold higher level of leukocyturia in patients with KSD in Group I compared with those in Group II, we performed a ROC analysis to determine a cut-off point of diagnostic and prognostic significance for assessing the likelihood of a subsequent positive result in a bacteriological urine test. It was found that leukocyturia of ≥242 cells/μL indicates a high probability of a positive bacteriological test result (AUC = 0.899; 95 % CI 0.778–0.980), with the proposed model having a sensitivity of 100 % and a specificity of 75.9 % *(Fig. 1)*.

A comparison of demographic characteristics, comorbidities, and parameters of the course of KSD before lithotripsy in patients, depending on the presence of bacteriological confirmation of an exacerbation of the inflammatory process in the urinary tract on the second day after lithotripsy, demonstrated no statistically significant differences between patients in Groups I and II (p > 0.05) *(Table 3)*.

Discussion

Our results revealed a significant discrepancy between the frequency of early laboratory signs of inflammatory process exacerbation following laser lithotripsy and the frequency of culture-confirmed bacterial infection. Among 36 patients with urinary tract inflammatory changes, only 19.4 % showed a positive bacteriological result. Thus, in most patients, laboratory signs of an inflammatory reaction on the second day after the procedure were not accompanied by the detection of microbial growth in urine culture.

The culture-positive frequency we observed generally aligns with data from selected recent studies in patients with urolithiasis, although differences in study design limit direct comparison. For example, L. Wang et al., among 759 patients who underwent flexible ureteroscopic lithotripsy, found a positive pre-operative urine culture in 164 (21.6 %) cases. When examining 173 patients with upper urinary tract stones, Y. Cao and H. Cao found a positive urine culture in 46 (26.6 %) of the patients. In our study, a positive culture on the second day after the procedure was detected in 19.4 % of patients with laboratory signs of inflammation, i. e., the frequency was slightly lower. This may be attributed to the post-operative timing of specimen collection, to perioperative antibiotic prophylaxis, and to the specific patient selection criteria [17,19].

According to the literature, our result may have several pathogenetic explanations [6,7,8,9,10,26,27]. Laser lithotripsy presumes mechanical trauma to the urothelium caused by endoscopic instruments and calculus fragments, local thermal effects of laser energy, intensive irrigation, and fluctuations in intravesical pressure. Together, these factors can trigger a local inflammatory response even in the absence of viable microbial growth in post-operative urine cultures. The release of bacterial components from colonized calculi and biofilms during stone fragmentation may also be significant. Furthermore, the impact of perioperative antibiotic prophylaxis, which can reduce the frequency of positive culture results, should be considered [28,29].

Table 2. Comparison of changes in urine in patients with KSD presenting with laboratory signs of the urinary tract inflammatory process exacerbation on the second day after laser lithotripsy depending on the presence of bacteriological confirmation, Me [Q_{25}; Q_{75}]

Parameter, units of measurement	Patients with KSD, n = 36	Group I, n = 7	Group II, n = 29
White blood cells, No./μL	154.5 [93.0; 427.0]	432.0 [357.5; 2,734.0]	139.0 [82.0; 195.0]*
Epithelial cells, No./μL	26.0 [0.0; 45.0]	31.0 [13.0; 74.5]	26.0 [0.0; 36.0]
Squamous epithelium, No./μL	2.5 [0.0; 10.0]	0.0 [0.0; 7.5]	5.0 [0.0; 10.0]
Non-squamous epithelium, No./μL	18.0 [0.0; 36.0]	31.0 [7.5; 59.0]	15.0 [0.0; 31.0]
Red blood cells, No./μL	962.0 [710.0; 3071.0]	3,940.0 [1,198.5; 6,919.0]	859.0 [710.0; 1157.0]
Bacteria, No./μL	216.0 [77.0; 278.0]	242.0 [51.5; 321.5]	195.0 [87.0; 278.0]
Cocci, No./μL	128.5 [51.0; 206.0]	144.0 [39.0; 200.5]	113.0 [51.0; 206.0]
Rod-shaped, No./μL	64.5 [20.0; 98.0]	72.0 [12.5; 134.0]	62.0 [20.0; 88.0]
Yeast, No./μL	0.0 [0.0; 0.0]	0.0 [0.0; 0.0]	0.0 [0.0; 0.0]
Crystals, No./μL	95.5 [31; 319]	57.0 [5.0; 95.5]	159.0 [36.0; 319.0]

*: the difference is statistically significant compared with Group I (p = 0.0013).

Table 3. Comparison of demographic characteristics, comorbid conditions and parameters of the course of KSD before lithotripsy in patients, depending on the presence of bacteriological confirmation of the urinary tract inflammatory process exacerbation on the second day after lithotripsy

Parameter, units of measurement	Group I, n = 7	Group II, n = 29
Demographic indicators		
Age, years	56.0 [47.5; 56.5]	48.0 [43.0; 61.0]
Male, abs. (%)	6 (85.7)	20 (69.0)
Female, abs. (%)	1 (14.3)	9 (31.0)
Comorbid conditions		
Diabetes mellitus, abs. (%)	3 (42.9)	5 (17.2)
Chronic pyelonephritis, abs. (%)	5 (71.4)	17 (58.6)
Course of KSD before lithotripsy		
History of stone passage, abs. (%)	0 (0)	6 (20.7)
Presence of a stent before lithotripsy, abs. (%)	0 (0)	12 (41.4)
Location of stones in the kidney, abs. (%)	5 (71.4)	17 (58.6)
Stone size ≥20 mm, Me [Q25; Q75] mm	11.0 [9.0; 25.0]	10.0 [8.0; 14.0]
Duration of lithotripsy ≥60 minutes, Me [Q25; Q75] min	60.0 [37.5; 60.0]	60.0 [40.0; 60.0]

There is no statistically significant difference when comparing patient groups (p > 0.05).

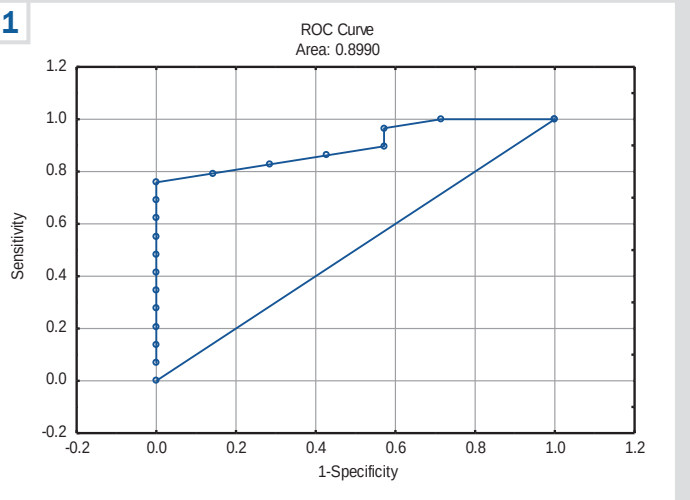


Fig. 1. Diagnostic and prognostic significance of leukocyturia in patients with KSD on the second day after lithotripsy in assessing the probability of a positive result in bacteriological urine analysis.

The hydrodynamic component of the post-operative inflammatory response also has pathogenetic significance. During ureteroscopy, irrigation fluid pressure elevates intrarenal pressure, leading to pyelorenal, pyelovenous and pyelolymphatic reflux. Recent reviews indicate that an increase in intrarenal pressure beyond physiological limits is associated with an increased risk of infectious complications, fluid extravasation, and tissue damage; however, a universally safe threshold for clinical practice has not yet been definitively established. In our study, intrarenal pressure was not measured; therefore, it is not possible to quantify the contribution of this mechanism, although it may partly explain marked laboratory signs of inflammation in the absence of a positive urine culture [26,27].

The effect of antimicrobial therapy on culture results warrants separate consideration. In a prospective multicenter study by G. John et al., 86 out of 87 (99 %) urine cultures were positive before the administration of the first dose of antibiotic, whereas in the first urine sample taken after administration of the antibiotic, a positive result was observed in only 26 out of 75 (35 %) cases; in subsequent consecutive samples, the frequency of positive cultures decreased to 30 % and 7 %. The median time to loss of culture positivity was only a few hours. Given that all patients in our study received perioperative antibiotic prophylaxis, some of the culture-negative results could potentially be attributed to a reduction in the sensitivity of the culture following antibiotic exposure, rather than to the complete absence of a bacterial component [28].

For interpreting culture-negative cases, the discrepancy between the microbiological status of the urine and that of the calculus itself is particularly important. In a multicentre study by H. W. Schuil et al., stone cultures were positive in 43 % of procedures. In contrast, in only 66 % of cases, complete concordance between pre-operative urine analysis and stone culture was observed. Furthermore, a positive stone culture was associated with a post-operative systemic inflammatory response (OR 3.12; 95 % CI 1.01–9.65), whereas a positive pre-operative urinalysis did not demonstrate such an association. Although this study concerned percutaneous nephrolithotripsy, its results confirm that microorganisms can be present within the stone structure even when a standard urine culture does not have them [30].

At the same time, we found that leukocyturia clearly depended on the bacteriological examination results. In patients with a positive urine culture, the median leukocyte count was more than three times higher than in culture-negative patients. This difference was statistically significant (p = 0.0013). Thus, it is not the mere presence of leukocyturia, but its severity, that may have additional diagnostic value regarding the likelihood of a culture-confirmed bacterial infection.

Our data on the severity of leukocyturia are also consistent with the findings of L. Wang et al., who demonstrated that a urine leukocyte count of ≥200 cells/μL was an independent risk factor for urogenital sepsis following flexible ureteroscopic lithotripsy (OR 3.84; 95 % CI 1.39–10.64; p = 0.0097). In our study, the median leukocyturia in culture-positive patients was 432 [357.5; 2734.0] cells/μL compared with 139 [82; 195] cells/μL in culture-negative patients; ROC analysis identified a cut-off of ≥242 cells/μL. The proximity of these quantitative thresholds further confirms that it is the degree of leukocyturia, rather than merely its presence, that may be clinically informative; at the same time, the different endpoints of the studies – a positive culture in our study and urogenital sepsis in the study by L. Wang et al. – do not allow these thresholds to be regarded as interchangeable [19].

ROC analysis confirmed high diagnostic significance of quantitative leukocyturia. The area under the ROC curve was 0.899, and the cut-off level of ≥242 cells/μL in the study sample was characterized by a sensitivity of 100.0 % and a specificity of 75.9 %. The negative predictive value with the specified cut-off was 100.0 %; i. e., among the examined patients, there were no culture-positive cases with a white blood cell count below this threshold. Alongside, due to the small number of positive cultures, the cut-off point cannot be regarded as a definitive clinical criterion and requires confirmation in an independent sample.

In our study, the quantitative bacterial load, as determined by an automated urine analyzer, did not differ significantly between the culture-positive and culture-negative groups, whereas leukocyturia showed clear discriminatory power. Similar limitations of automated bacteriuria detection have been described by P. Iezzi et al.: in 5,490 urine samples, a bacterial count threshold of 180 cells/μL yielded a sensitivity of 88.1 %, a specificity of 82.1 % and a negative predictive value of 95.2 %; however, the authors concluded that automated analysis cannot reliably replace culture testing to rule out infection. Thus, the absence of intergroup differences in instrument-detected bacteriuria in our study does not contradict the established diagnostic role of quantitative leukocyturia and emphasizes the need for bacteriological verification [31].

The microbiological profile of culture-positive cases was dominated by Gram-negative flora, accounting for 85.7 %. *E. coli* was the most frequently isolated organism, detected in 42.9 % of positive cultures. *Pseudomonas* spp. accounted for 28.6 %. *P. aeruginosa* and *K. pneumoniae*, with broad resistance profiles, demonstrate the clinical utility of bacteriological verification in patients with pronounced post-operative inflammatory changes, particularly in the absence of an adequate response to empirical antibacterial therapy.

The spectrum of microorganisms we isolated was generally consistent with current data on urolithiasis-associated infections. However, the literature claims that, among positive urine cultures, *E. coli* accounted for 53.06 %, *K. pneumoniae* for 10.2 %, and *P. aeruginosa* for 4.08 % [17]. In L. Wang et al.'s study, *E. coli* accounted for 34.4 %, *E. faecalis* for 6.1 %, and *K. pneumoniae* and *P. aeruginosa* for 1.8 % each. In our sample, *E. coli* also accounted for the largest proportion (42.9 %), while *E. faecalis* and *K. pneumoniae* each accounted for 14.3 %. The most notable difference was the higher proportion of *Pseudomonas* spp. – 28.6 %; however, with only seven positive cultures, a single isolate accounts for 14.3 %, so this figure cannot be regarded as indicative of the local epidemiological structure without further data collection [17,19].

The predominance of Gram-negative flora in our study (85.7 %) also aligns with current observations. According to the latest published studies, Gram-negative microorganisms were detected in 66 % of cultures from patients with urolithiasis-associated urosepsis, with *E. coli* being the most common pathogen, accounting for 50 %. In this study, *E. coli* was highly susceptible to ertapenem, imipenem, meropenem and

amikacin (92 % each). In our observations, two of three *E. coli* isolates also showed a broad susceptibility profile, while one isolate was characterized by resistance to several β-lactams and fluoroquinolones; individual isolates of *K. pneumoniae* and *P. aeruginosa* demonstrated broad resistance profiles. Given the small number of isolates, these data do not substantiate a quantitative assessment of local resistance. Nevertheless, they confirm the clinical utility of culture-based testing to determine antibiotic susceptibility [25].

However, we did not find a statistically significant correlation between leukocyturia severity and the specific species of the isolated microorganism. This may indicate that the intensity of the inflammatory response following lithotripsy is determined not only by the taxonomic classification of the pathogen, but also by the bacterial load, the properties of the calculus, the presence of a microbial biofilm, the degree of urothelial damage and the individual reactivity of the host [13,30]. However, the small size of the culture-positive group does not allow for definitive conclusions regarding interspecies differences.

From a pathogenetic point of view, the absence of a statistically significant association between a specific pathogen species and the degree of leukocyturia may be expected in our sample. Recent studies demonstrate that the clinical effect of microorganisms in KSD depends not only on species but also on their ability to form biofilms, their localization within the calculus structure, and their possible release during fragmentation. In bacteriological studies of calculi, some authors detected pathogenic bacteria in almost 40 % of the calculi examined and demonstrated their presence within protected biofilms. At the same time, other researchers reported a broad spectrum of microorganisms in stone cultures and only a partial correlation with urinalysis results. This suggests that the severity of the post-operative leukocyte reaction may reflect total bacterial, and tissue burden rather than being specific to a particular type of microorganism [13,30].

In our analysis of clinical factors, we found no statistically significant intergroup differences in gender, diabetes mellitus, chronic pyelonephritis, pre-operative stenting, the location and size of the calculus, or the duration of lithotripsy. A systematic review by A. Pischetola et al., which included 19 studies and 939,860 ureteroscopies, identified female sex, a positive pre-operative urine culture, the presence of comorbidities, a pre-operative JJ stent and increased duration of the procedure as factors associated with post-operative infectious complications. The discrepancy with our findings may be explained by the fact that we analyzed a narrowly selected cohort of patients with established laboratory evidence of an inflammatory process, while the culture-positive subgroup comprised only seven patients, substantially limiting the statistical power to assess categorical factors [21].

More recent data confirm the heterogeneity of factors specifically associated with a positive culture following endoscopic treatment. For instance, H. Wang and W. Gao, in their analysis of 864 patients with suspected infection after flexible ureteroscopic lithotripsy, identified an independent association between a positive culture and older age, female sex, positive urine nitrites and glucose, catheterization, hydronephrosis, and ureteral stricture. However, calculus diameter and the presence of a post-operative stent did not differ between culture-positive and culture-negative patients. These results suggest that the likelihood of culture-confirmed infection following lithotripsy is determined by a combination of patient-related factors, urinary tract condition, and microbiological characteristics. The significance of any individual predictor may depend substantially on the composition of the study population [32].

This study's limitations include its single-center nature and the small number of culture-positive cases. Furthermore, no parallel culture study of calculus fragments was conducted, and the antimicrobial agent panels varied by microorganism type. The cut-off point for leukocyturia, determined by ROC analysis, was obtained and evaluated in a single sample, which necessitates further validation.

Conclusions

1. Among patients with kidney stone disease presenting with laboratory signs of urinary tract inflammatory process exacerbation on the second day after laser lithotripsy, a positive bacteriological urine culture was detected in 19.4 % of cases. Among culture-positive cases, Gram-negative microflora predominated, accounting for 85.7 %. *Escherichia coli* was the most frequently isolated organism, accounting for 42.9 %, while the proportion of *Pseudomonas* spp. was 28.6 %. The isolated microorganisms were characterized by heterogeneous antibiotic susceptibility profiles, including individual isolates with broad-spectrum resistance.

2. In patients with kidney stone disease presenting with laboratory evidence of urinary tract inflammatory process exacerbation on the second day after lithotripsy and a positive bacteriological test result, the level of leukocyturia was three times higher than in patients in whom no pathogen was detected ($p = 0.0013$). Leukocyturia ≥242 cells/μL has diagnostic and prognostic significance for assessing the likelihood of a subsequent positive result in bacteriological urine analysis: AUC = 0.899 (95 % CI 0.778–0.980), with a sensitivity of 100.0 % and a specificity of 75.9 %.

Prospects for further research. Further studies should be aimed at confirming the diagnostic value of leukocyturia ≥242 cells/μL in predicting positive urine culture results after laser lithotripsy in a broader patient population. It is also important to investigate the possible causes of inflammatory changes in patients with negative urine culture results, particularly the role of microorganisms present in urinary stones. Further studies, including the evaluation of additional inflammatory markers, may help improve the early diagnosis of postoperative infectious complications in patients with urolithiasis.

Ethical approval

All procedures performed in this study were in accordance with the ethical standards of the institutional research committee and Helsinki declaration and its later amendments. Informed consent was obtained from all participants included in the study. The Bioethics Committee of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University reviewed the materials presented in the article and confirmed their compliance with all moral and ethical standards stipulated by the current regulatory and legal documents (Protocol No. 14 dated 17.09.2026).

AI statement

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

Funding
The study was conducted without financial support.

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

Надійшла до редакції / Received: 17.08.2026
Після доопрацювання / Revised: 02.10.2026
Схвалено до друку / Accepted: 14.10.2026

Information about the authors:
Morhuntsov V. O., MD, PhD student at the Department of Urology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.
ORCID ID: 0009-0000-6950-9145
Riabokon O. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Infectious Diseases, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.
ORCID ID: 0000-0002-7394-4649
Lyulko O. O., MD, PhD, DSc, Professor, Department of Urology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.
ORCID ID: 0009-0008-6077-8494

Відомості про авторів:
Моргунцов В. О., аспірант каф. урології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.
Рябоконь О. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. інфекційних хвороб, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.
Люлько О. О., д-р мед. наук, професор каф. урології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

Vladyslav Morhuntsov (Владислав Моргунцов)
vo.morgun@gmail.com

References

1. GBD 2021 Urolithiasis Collaborators. The global, regional, and national burden of urolithiasis in 204 countries and territories, 2000-2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. EClinicalMedicine. 2024;78:102924. doi: 10.1016/j.eclinm.2024.102924
2. Vera-Ponce VJ, Sanchez-Tamay NM, Ballena-Caicedo J, Zuzunaga-Montoya FE, De Carrillo CIG, Poemape Mestanza RL. Global prevalence of urolithiasis: a meta-analysis accounting for methodological heterogeneity. Front Urol. 2025;5:1705953. doi: 10.3389/fruro.2025.1705953
3. Capolongo G, Ferraro PM, Unwin R. Inflammation and kidney stones: cause and effect? Curr Opin Urol. 2023;33(2):129-135. doi: 10.1097/MOU.0000000000001066
4. Jung HD, Cho S, Lee JY. Update on the Effect of the Urinary Microbiome on Urolithiasis. Diagnostics (Basel). 2023;13(5):951. doi: 10.3390/diagnostics13050951
5. Hong SY, Xia QD, Yang YY, Li C, Zhang JQ, Xu JZ, et al. The role of microbiome: a novel insight into urolithiasis. Crit Rev Microbiol. 2023;49(2):177-96. doi: 10.1080/1040841X.2022.2045899
6. O'Meara S, Sheehan K, Fay J, O'Grady T, Croghan SM, Cunnane EM, et al. Characterisation of iatrogenic human ureteral laser injury – results from ex vivo testing with a Ho: YAG laser at commonly used lithotripsy settings. World J Urol. 2025;43(1):354. doi: 10.1007/s00345-025-05713-2
7. Krishnaprasad K, Pathi RT, Nazar M. Factors affecting the thermal effects of lasers in lithotripsy: A literature review. Asian J Urol. 2025;12(1):23-32. doi: 10.1016/j.ajur.2024.04.002
8. Æsøy MS, Juliebø-Jones P, Beisland C, Ulvik Ø. Temperature Measurements During Flexible Ureteroscopic Laser Lithotripsy: A Prospective Clinical Trial. J Endourol. 2024;38(4):308-15. doi: 10.1089/end.2023.0660
9. Tonyali S, von Bargen MF, Ozkan A, Gratzke C, Miernik A. The heat is on: the impact of excessive temperature increments on complications of laser treatment for ureteral and renal stones. World J Urol. 2023;41(12):3853-65. doi: 10.1007/s00345-023-04652-0
10. Zhu X, Li F, Hu X, Li H, Wu S, Jiang H. A method for reducing thermal injury during the ureteroscopic holmium laser lithotripsy. Asian J Urol. 2023;10(1):89-95. doi: 10.1016/j.ajur.2022.05.011
11. Lemberger U, Pjevac P, Hausmann B, Berry D, Moser D, Jahrreis V, et al. The microbiome of kidney stones and urine of patients with nephrolithiasis. Urolithiasis. 2023 Jan 4;51(1):27. doi: 10.1007/s00240-022-01403-5
12. Razi A, Ghiaei A, Dolatabadi FK, Haghighi R. Unraveling the association of bacteria and urinary stones in patients with urolithiasis: an update review article. Front Med (Lausanne). 2024;11:1401808. doi: 10.3389/fmed.2024.1401808
13. Massana Roquero D, Holton GH, Ge TJ, Kornberg Z, Mach KE, Rodriguez G, et al. Disrupting Biofilms on Human Kidney Stones-A Path Toward Reducing Infectious Complications During Stone Surgery. Adv Healthc Mater. 2025;14(17):e2403470. doi: 10.1002/adhm.202403470
14. Mohankumar A, Ganesh R, Shanmugam P. Exploring the connection between bacterial biofilms and renal calculi: A comprehensive review. J Pure Appl Microbiol. 2024;18(4):2262-83. doi: 10.22207/jpam.18.4.44
15. Mohammed M, Sirekbasan S, Tawfeeq AA. Biofilm formation and antibiotic resistance in patients with urolithiasis: assessment of phenotypic and genotypic. Adıyaman Üniv sağlık bilim derg. 2024;10(1):16-23. doi: 10.30569/adiyamansaglik.1403447
16. Castellani D, Brocca C, De Stefano V, Mazzon G, Celia A, Bosio A, et al. The Significance of Stone Culture in the Incidence of Sepsis: Results from a Prospective, Multicenter Study on Infections Post Flexible UreteroreNescopy (I-FUN) and Laser Lithotripsy for Renal Stones. J Endourol. 2024;38(9):948-55. doi: 10.1089/end.2024.0182
17. Cao Y, Cao H. Pathogen distribution and risk factors of positive stone culture for patients with upper urinary tract stone. Am J Transl Res. 2025;17(5):3658-64. doi: 10.62347/GSAT9658
18. Lei M, Jiang Z, Xu P, Chang Z, Zhang Y, Zhang S, et al. Characteristics of Bacteria in Urine and Stones from Patients Treated with Percutaneous Nephrolithotomy and Association with Postoperative Infection. Infect Drug Resist. 2024;17:2873-82. doi: 10.2147/IDR.S462257
19. Wang L, Yu X, Qiu Z, Liu P, Tian W, He W, et al. Influence of preoperative urine culture and bacterial species on urogenital sepsis after ureteral flexible lithotripsy in patients with upper urinary tract stones. Front Med (Lausanne). 2024;11:1393734. doi: 10.3389/fmed.2024.1393734
20. Li Z, Zhang Z, Yu P, Ni Y. Microbial communities, antibiotic resistance genes, and virulence factors in urinary infectious stone-associated urinary tract infections. Urolithiasis. 2024;52(1):88. doi: 10.1007/s00240-024-01588-x
21. Pischetola A, Hughes T, Geraghty R, Boulmani M, Somani BK. Incidence of urinary infections and urosepsis after ureteroscopy for stone disease: a systematic review of literature. Ther Adv Urol. 2026;18:17562872251412050. doi: 10.1177/17562872251412050
22. Ye S, Wang W, Yu Z, Luo J. Risk factors for systemic inflammatory response syndrome after endoscopic lithotripsy for upper urinary calculi. BMC Urol. 2023;23(1):59. doi: 10.1186/s12894-023-01230-9
23. Simon J, Kleinclauss F, Chabannes É, Bouiller K, Frontczak A. Urinary tract infection after flexible ureterorenoscopy for urolithiasis in patients with positive treated preoperative urinalysis. Urolithiasis. 2024;52(1):45. doi: 10.1007/s00240-024-01546-7
24. Hsieh TY, Chang SJ, Chueh JS, Lee YJ. The mayo adhesive probability score predicts postoperative fever and sepsis in retrograde intrarenal surgery. Urolithiasis. 2024;52(1):80. doi: 10.1007/s00240-024-01586-z
25. Hu Y, Wang X, Chen Y, Li J, Zhong Y, Zhu F, et al. Pathogen distribution and antibiotic sensitivity analysis in urosepsis associated with urinary stones: A retrospective observational study. Medicine (Baltimore). 2025;104(26):e43079. doi: 10.1097/MD.0000000000043079
26. Osther P, Osther SS, Hesselholt MP, Byllov S, Lildal SK, Øbro LF, et al. Understanding intrarenal backflow: Intrarenal pressure during ureteroscopy and beyond. Asian J Urol. 2024;11(2):139-42. doi: 10.1016/j.ajur.2024.01.008
27. Yuen S, Zhong W, Chan YS, Castellani D, Bhojani N, Agarwal MS, et al. Current utility, instruments, and future directions for intra-renal pressure management during ureteroscopy: scoping review by global research in intra-renal pressure collaborative group initiative. Ther Adv Urol. 2025;17:17562872251314809. doi: 10.1177/17562872251314809
28. John G, Mugnier E, Pittet E, Staehli DM, Clerc O, Kenfak AF, et al. Urinary culture sensitivity after a single empirical antibiotic dose for upper or febrile urinary tract infection: A prospective multicentre observational study. Clin Microbiol Infect. 2022;28(8):1099-1104. doi: 10.1016/j.cmi.2022.02.044
29. Sahin C, Sobay R, Asik A, Sahinler EB, Yildirim S, Kul K, et al. Confirmation of negative urine culture status after appropriate antibiotic treatment prior to endourological stone procedures: Is it really necessary? Urolithiasis. 2024;52(1):30. doi: 10.1007/s00240-023-01524-5
30. Schuil HW, van de Kamp J, de Weijer TR, van Elzakker E, Baard J, Bouma-Houwert AC, et al. Does a kidney stone culture make sense? The findings of microbiological cultures of kidney stones and correlation with stone composition, preoperative urine testing and postoperative SIRS. World J Urol. 2025;43(1):393. doi: 10.1007/s00345-025-05772-5
31. Iezzi P, Cappellini F, Intra J, Carnicelli S, Fossati L, Basta F, et al. The diagnostic performances of the Atellica® 1500 automated urinalysis system for ruling out bacterial urinary tract infection. Clin Chim Acta. 2023;548:117494. doi: 10.1016/j.cca.2023.117494
32. Wang H, Gao W. Risk factors for positive urine culture and antimicrobial resistance in suspected UTI after flexible ureteroscopic lithotripsy. Front Surg. 2026;13:1845237. doi: 10.3389/fsurg.2026.1845237

UDC 616.61-003.7:615.254.7.015]-092.9:599.323.4
DOI: 10.14739/2310-1210.2026.6.363136

Antiurolithiatic effects of tamsulosin and β-carotene via modulation of oxidative stress, resulting in reduced renal crystal deposition in ethylene glycol–induced urolithiasis in rats

Muhammad Muzammil[1,A,B,D,F], **Kanwal Ashiq**[1,D,E,F], **Iqrah Ashfaq**[1,B,D,E,F], **Sania Muneer**[1,B,D,E,F], **Hareem Fatima**[2,B,C,F], **Aslam Khan**[3,C,F], **Shafiq Ali Shah**[1,A,C,F]

[1]The Superior University, Lahore, Pakistan; [2]University of Sargodha, Sargodha, Pakistan; [3]Riphah International University, Islamabad, Pakistan

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

Urolithiasis is a recurrent renal disease characterized by calcium oxalate crystal deposition, oxidative stress, and gradual deterioration of renal function. Although several pharmacological options exist, high recurrence rates necessitate more effective multi-target therapeutic approaches.

Aim. To evaluate the antiurolithiatic and nephroprotective effects of tamsulosin (TAM) alone and in combination with β-carotene (TAM + BC) in an ethylene glycol (EG)- induced urolithiasis model in rats.

Materials and methods. An in vitro calcium oxalate crystallization assay was conducted to evaluate the calcium oxalate crystal inhibition potential of TAM and TAM + BC. Male Wistar rats were subjected to experimental urolithiasis for 21 days using an EG and ammonium chloride regimen. Animals were assigned to seven experimental groups: control, disease control, standard (Cystone 750 mg/kg), TAM-treated (1 mg/kg and 3 mg/kg), and two TAM+BC combination groups. Antiurolithiatic efficacy was evaluated via serum biomarkers, urinary electrolytes, tissue oxidative stress parameters, crystal counts, and histopathology.

Results. Disease control animals exhibited severe renal dysfunction, oxidative stress, electrolyte imbalance, and tubular crystal retention ($p < 0.001$). Treatment with TAM alone and TAM + BC significantly decreased serum urea, creatinine, blood urea nitrogen, and uric acid ($p < 0.05$-0.001). Urinary oxalate, uric acid, calcium, and sodium excretion were markedly reduced, whereas citrate, magnesium, and potassium levels were significantly increased. Antioxidant enzyme activities were restored, and lipid peroxidation was reduced. Histopathological evaluation confirmed a substantial reduction in crystal deposits and tissue injury, with maximum nephroprotection observed in the combination therapy groups.

Conclusions. Both TAM alone and the TAM + BC combination provide marked antiurolithiatic and nephroprotective activity through modulation of oxidative stress, alleviation of urinary risk factors, and restoration of renal biochemical balance. Combination therapy represents a promising strategy for urolithiasis management.

Keywords: urolithiasis, tamsulosin, beta carotene, oxidative stress, calcium oxalate, nephroprotection.

Zaporozhye Medical Journal. 2026;28(6):539-550

Антиуролітичний ефект тамсулозину та β-каротину через модулювання оксидативного стресу, що призводить до зменшення відкладення кристалів у нирках при індукованій етиленгліколем сечокам'яній хворобі у щурів

Мухаммад Музамміл, Канвал Ашик, Ікра Ашфак, Санія Мунір, Харім Фатіма, Аслам Хан, Шафік Алі Шах

Сечокам'яна хвороба є рецидивним захворюванням нирок, що характеризується відкладенням кристалів оксалату кальцію, оксидативним стресом і поступовим погіршенням функції нирок. Попри наявність кількох фармакологічних засобів лікування, висока частота рецидивів зумовлює потребу в ефективніших терапевтичних підходах, спрямованих на різні патогенетичні механізми.

Мета роботи – оцінити антиуролітичну та нефропротекторну дію тамсулозину (ТАМ) окремо та в комбінації з β-каротином (ТАМ + ВС) на моделі уролітіазу, індукованого етиленгліколем (ЕG), у щурів.

Матеріали і методи. Для оцінювання здатності тамсулозину та його комбінації з β-каротином пригнічувати кристалізацію оксалату кальцію проведено дослідження *in vitro*. Експериментальний уролітіаз у самців щурів лінії Вістар моделювали протягом 21 дня за допомогою етиленгліколю та хлориду амонію. Тварин поділили на сім експериментальних груп: контрольну, групу патологічного контролю, групу стандартного лікування (Цистон, 750 мг/кг), групи, які отримували тамсулозин у дозах 1 мг/кг і 3 мг/кг, та дві групи комбінованого лікування тамсулозином і β-каротином. Антиуролітіазну ефективність оцінювали за біохімічними показниками сироватки крові, вмістом електролітів у сечі, параметрами оксидативного стресу в тканинах, кількістю кристалів і результатами гістопатологічного дослідження.

Результати. У тварин групи патологічного контролю визначено виражене порушення функції нирок, оксидативний стрес, електролітний дисбаланс і затримку кристалів у ниркових канальцях ($p < 0,001$). Застосування тамсулозину окремо та в комбінації з β-каротином сприяло статистично значущому зниженню рівнів сечовини, креатиніну, азоту сечовини крові та сечової кислоти в сироватці крові ($p < 0,05$–$0,001$). Екскреція оксалатів, сечової кислоти, кальцію та натрію із сечею суттєво зменшувалася, а рівні цитратів, магнію та калію статистично значущо підвищувалися. Активність антиоксидантних ферментів відновлювалася, а інтенсивність перекисного окиснення ліпідів знижувалася. Гістопатологічне дослідження

Ключові слова: сечокам'яна хвороба, тамсулозин, бета-каротин, окиснювальний стрес, оксалат кальцію, нефропротекція.

Запорізький медичний журнал. 2026. Т. 28, № 6(159). С. 539-550

© The Author(s) 2026. This is an open access article under the Creative Commons CC BY 4.0 license

підтвердило істотне зменшення відкладення кристалів і пошкодження тканин; найбільш виражений нефропротекторний ефект зафіксовано у групах комбінованої терапії.

Висновки. Як тамсулозин окремо, так і його комбінація з β-каротином характеризуються вираженою антиуролітіазною та нефропротекторною активністю завдяки модулюванню оксидативного стресу, зменшенню впливу сечових факторів ризику та відновленню біохімічного балансу в нирках. Комбінована терапія є перспективним підходом до лікування сечокам'яної хвороби.

Urolithiasis is one of the most common and recurrent diseases of the urinary tract, characterized by the formation of crystalline aggregates in the kidneys and urinary tract [1]. It is a major health burden worldwide, with rising prevalence linked to dietary modifications, sedentary lifestyles, inadequate fluid intake, and metabolic disorders [2].

Pathologically, urolithiasis manifests as severe renal colic, urinary tract obstruction, hematuria, secondary infection, and progressive renal impairment, which often results in a high frequency of recurrence even after stone removal. The pathogenesis of urolithiasis is multifactorial and complex, consisting of three steps: urinary supersaturation with calcium, oxalate, urate, or phosphate, followed by crystal nucleation, growth, aggregation, and tubular retention. Kidney stone formation primarily depends on the balance between crystal-promoting factors and inhibitors such as citrate and magnesium. Furthermore, renal epithelial cell injury mediated by oxidative stress enhances crystal adhesion and tubular retention, thereby accelerating stone progression [3,4].

Although non-invasive techniques such as lithotripsy and endourological surgery have advanced, kidney stones continue to pose a significant clinical challenge. These procedures effectively clear existing calculi, but they fail to correct underlying metabolic or oxidative disturbances. Consequently, recurrence rates remain high, leading to repeated procedures, increased medical costs, and patient morbidity.

Pharmacological management, often used as an adjunct or alternative to surgery, also has limitations. Agents including alpha-blockers, thiazide diuretics, and citrate supplements predominantly address single pathological mechanisms, such as promoting stone expulsion, correcting urinary supersaturation, or reducing crystal aggregation. However, these regimens rarely mitigate oxidative tubular damage, which acts as a primary catalyst for crystal attachment. The limited mechanistic scope of current pharmacological options, along with inconsistent patient compliance and adverse side-effect profiles, may underlie the variable long-term efficacy observed with monotherapy in urolithiasis management [5,6].

While pharmacological intervention remains a promising strategy, existing medications may be ineffective in certain clinical scenarios. Combination therapy is therefore considered a more promising approach, as it allows for simultaneous management of multiple pathogenic processes, including hyperoxaluria, oxidative stress, crystallization, and urine supersaturation. This approach may enhance urinary biochemical balance and inhibit renal stone formation by mitigating oxidative kidney damage [2,7].

The present study was designed to address this limitation by evaluating whether a combination approach, pairing an agent that facilitates ureteral stone passage with one that targets oxidative renal injury, can provide more comprehensive protection than either mechanism alone.

Tamsulosin (TAM) is an α_1-adrenergic receptor blocker. It plays a key role in treating urolithiasis and helps pass ureteral stones. It works by specifically blocking α_1-receptors in the smooth muscle of the ureters, leading to relaxation, reduction of ureteral spasms, and decreased intraluminal pressure. This pharmacological mechanism facilitates stone expulsion, particularly from the distal ureter, thereby relieving renal colic and urinary tract obstruction. Moreover, tamsulosin improves urinary outflow and reduces the incidence of painful episodes, limiting the need for invasive procedures [6,8].

Carotene is a naturally occurring carotenoid and a precursor of vitamin A. It is found in many fruits and vegetables and is specifically known as β-carotene (BC). It possesses antioxidant properties that help neutralize free radicals and reduce oxidative stress-related cellular damage [9]. In the renal system, β-carotene can protect tubular epithelial cells from oxidative damage and, through its redox-balancing activity, may indirectly prevent crystal retention and progression to stone formation [10].

Cystone is a well-established polyherbal formulation used as a standard comparator in experimental urolithiasis studies because of its proven antiurolithiatic activity. It has nephroprotective, diuretic, and anti-crystallization properties and thus prevents the formation, aggregation, and retention of calcium oxalate crystals in the urinary tract. It is known to be effective for improving urinary biochemical parameters and reducing crystal deposition and thus is often used as a positive control in kidney stone disease preclinical models [11,12].

Experimental models of urolithiasis, especially EG-induced urolithiasis in rats, have been used to study the effect of antiurolithiatic agents and closely resemble human calcium oxalate stone formation. This model is a reliable platform for evaluating biochemical, oxidative stress, and histopathological changes related to stone formation and treatment response [13]. Along with *in vivo* evaluation, in vitro crystallization assays offer another way to directly study how test compounds affect calcium oxalate nucleation, growth, and aggregation in controlled settings. This approach makes it easier to separate direct anti-crystallization effects from the broader physiological responses seen in animal models. For this reason, an *in vitro* calcium oxalate crystallization assay was used alongside the *in vivo* model to provide a more complete picture of the antiurolithiatic potential of TAM and BC [14,15].

The individual antiurolithiatic activities of TAM and BC have been reported separately in the literature, but their combined effects have not been sufficiently investigated. The present study was therefore designed to assess the antiurolithiatic activity of TAM alone and in combination with BC in the EG-induced urolithiasis rat model, evaluating effects on urinary biochemical parameters, serum renal function markers, renal oxidative stress markers, urinary electrolytes, calcium oxalate crystal deposition, and histopathological changes in kidney tissue.

Aim

This study aimed to evaluate the antiurolithiatic and nephroprotective effects of tamsulosin alone and in combination with β-carotene in an ethylene glycol-induced urolithiasis model in rats.

Materials and methods

All chemicals and reagents used in the present study were of analytical grade and procured from certified suppliers. EG and ammonium chloride were used for the induction of experimental urolithiasis, while sodium chloride and formaldehyde were used for solution preparation and tissue fixation. Standard biochemical reagents included phosphate buffers (mono- and di-potassium phosphate, mono- and di-sodium phosphate), sodium hydroxide, potassium hydroxide, pyrogallol, trichloroacetic acid, 5,5′-dithiobis-(2-nitrobenzoic acid), hydrogen peroxide, sodium carbonate, sodium potassium tartrate, copper sulfate, Folin–Ciocalteu reagent, hydrochloric acid, thiobarbituric acid, and sodium pyruvate. Commercial diagnostic kits (Bio-Active Diagnostic Systems, Bio Research, MonLab, Spectrum, and Fortress Diagnostics) were used for biochemical estimations.

The *in vitro* calcium oxalate crystallization assay was carried out under a metastable supersaturation condition prepared by mixing calcium chloride and sodium oxalate solutions in physiologic buffer at controlled pH. Equal volumes of the two solutions were combined with TAM and TAM + BC at predetermined concentrations. Control samples contained no test compound. Samples were stored under standard laboratory conditions to allow crystal formation. The process of calcium oxalate crystals formation was evaluated by light microscopy, and a qualitative comparative analysis was performed based on crystal morphology (size, shape, and degree of aggregation) [16].

Male Wistar rats (170–200 g) were housed in a controlled laboratory environment (23–25 °C, 12-h light/dark cycle) with ad libitum access to a standard pelleted diet and water. No intentional modifications were made to the pH or electrolyte composition of the feed or water. Both were provided ad libitum under standard housing conditions. This approach minimized environmental and dietary variables that could influence urine composition and the development of urolithiasis. To mitigate stress-induced variability, animals were allowed a one-week acclimatization period prior to the initiation of experimental procedures.

All animals were randomly assigned to experimental groups (n = 6/group). The sample size was determined in accordance with previous similar pharmacological studies on antiurolithiatic activity in a rodent model to ensure a high level of statistical reliability and a minimum number of animals. For sample size, the primary outcome of interest was the reduction in renal calcium oxalate crystal deposition and oxidative stress markers across groups. To minimize observer bias, blinding was applied during outcome assessment, including biochemical analysis, microscopic evaluation, and histopathological examination.

After acclimatization, only healthy male Wistar rats weighing 170–200 g were included if there was no evidence of illness, injury, abnormal behavior or renal or systemic disease. Male Wistar rats were chosen for the following reasons. This strain is generally accepted and widely used in experimental urolithiasis studies and is suitable for stone formation. Other animal species and strains were excluded to maintain model consistency and minimize biological variability. Rats exhibiting illness, injury, abnormal behavior, pre-existing renal or systemic disease, or abnormal weight gain during acclimatization were excluded before randomization.

Experimental nephrolithiasis was induced over 21 days using a combined ammonium chloride and EG protocol to promote hyperoxaluria and calcium oxalate crystal formation. The combined chemical induction provides a reproducible model that mimics key pathological features of calcium oxalate urolithiasis in rats. Rats received 1 % (w/v) ammonium chloride in drinking water during the first 5 days, followed by 0.75 % (w/v) EG for the remaining 16 days to stimulate hyperoxaluria and renal calcium oxalate crystal accumulation via EG metabolism. A prophylactic approach was implemented, in which test therapies were co-administered with the inducing agents from day 1 [17].

Animals were randomly divided into seven groups, with six rats per group: Group 1 – normal control (no treatment); Group 2 – disease control (EG-induced, no therapy); Group 3 – standard control (antiurolithiatic Cystone 750 mg/kg); Group 4 – TAM-treated group (TAM 1 mg/kg); Group 5 – TAM-treated group (TAM 3 mg/kg); Group 6 – combination therapy group (TAM 1 mg/kg + BC 10 mg/kg); Group 7 – combination therapy group (TAM 3 mg/kg + BC 30 mg/kg). All treatments were administered orally once daily throughout the 21-day experimental period.

The doses of TAM (1 mg/kg and 3 mg/kg) were selected based on previous pharmacokinetic and safety data in rats, showing dose-dependent oral bioavailability within this range and no evidence of toxicity at these doses [18,19]. BC doses (10 mg/kg and 30 mg/kg) were selected based on previously reported nephroprotective and antioxidant effects in rat models of renal injury [20,21]. Thus, the selected doses were based on previously reported pharmacological activity and safety data rather than an ED_{50} determination or dose-ranging study in the present experiment. The TAM: BC combination was maintained at a fixed 1:10 ratio across both dose levels (1:10 mg/kg and 3:30 mg/kg), with each agent scaled by an identical 3-fold factor between the low- and high-dose groups; this proportional escalation preserved a constant ratio between components while allowing evaluation of dose-dependent combined efficacy, rather than being derived from a clinical dose-ratio or potency-equivalence calculation.

The weight of all experimental animals was recorded at the end of each study period using an electronic weighing balance. The measurements were performed at regular intervals during the 21-day experimental period under the same conditions to maintain uniformity [22].

At the end of the 21-day period, rats were placed individually in metabolic cages for 24-hour urine collection.

Rats were then anaesthetized with sodium pentobarbital (40 mg/kg, administered intraperitoneally), and blood was collected by cardiac puncture. Euthanasia was performed by exsanguination in accordance with AVMA Guidelines (Euthanasia of Animals).

Blood was centrifuged at 3000 rpm for 10 minutes to isolate serum, which was then frozen for biochemical

analyses. Both kidneys were excised, washed with ice-cold saline, and processed for histological evaluation and biochemical profiling.

Various commercial diagnostic kits were used, and urea, blood urea nitrogen (BUN), creatinine, and uric acid were analyzed according to the manufacturer's instructions.

Standard biochemical methods and diagnostic kits were used to analyze the urine for electrolytes (calcium, sodium, magnesium, potassium), oxalate, citrate, uric acid, urea, and creatinine.

Calcium oxalate crystals were counted with light microscopy at 40× magnification in the urinary sediment in a hemocytometer. Standard hemocytometer techniques were used to count the crystals in defined grid areas and report as crystals/mL [23].

The urinary calcium oxalate crystals were counted by hemocytometer under 40× magnification. To calculate the concentration of crystals, the following formula was used:

$$\text{Crystal count (cells/mL)} = (\text{No. of crystals} \times \text{Dilution factor} \times 10^4) / \text{No. of squares counted.}$$

At the conclusion of the experimental period, animals were euthanized, and both kidneys were aseptically excised. The organs were rinsed with ice-cold saline solution to remove residual blood and extraneous material, then gently blotted dry. Kidney mass was determined using a digital analytical balance. Length and width measurements were performed under standardized conditions with a Vernier caliper. Morphological evaluation was conducted via visual inspection for comparative assessment [24].

Kidneys were excised under cold conditions, rinsed with ice-cold saline, and homogenized in 0.1 M phosphate buffer (pH 7.4) at a 1:10 weight-to-volume ratio (w/v). The resulting homogenates were centrifuged at 6000 rpm for 10 minutes at 4 °C, and the supernatant was collected for subsequent biochemical and antioxidant analyses [25].

The measurement of antioxidant and oxidative stress was carried out using the methods and the instructions provided by the respective manufacturers for the antioxidant and oxidative stress assay kits. Superoxide dismutase (SOD) activity was estimated by inhibition of pyrogallol auto-oxidation. Reduced glutathione (GSH) was determined by 5,5′-dithiobis (2-nitrobenzoic acid). Catalase (CAT) activity was measured by decomposition of hydrogen peroxide. Malondialdehyde (MDA) was estimated by thiobarbituric acid reactive substances assay as an index of lipid peroxidation. Nitric oxide (NO) was measured by the Griess reagent method. Lactate dehydrogenase (LDH) activity was measured spectrophotometrically [26,27,28] by measuring the oxidation of nicotinamide adenine dinucleotide.

Excised renal tissue specimens were fixed in 10 % neutral buffered formalin, then dehydrated through a graded ethanol series. After clearing in xylene, the samples were embedded in paraffin blocks, and 5-µm serial sections were cut and stained with hematoxylin and eosin. Stained slides were examined under a light microscope to evaluate histoarchitectural alterations and the presence of calcium oxalate crystal deposits.

Results were presented as mean ± SEM. Statistical differences between the groups were determined through one-way ANOVA test followed by Tukey's post-hoc test for multiple comparisons. Statistical analyses were performed using GraphPad Prism (version 9.5). $P < 0.05$ was considered statistically significant.

Results

In vitro calcium oxalate crystallization. The photomicrograph displayed in *Fig. 1* show that the control group achieved supersaturation with a large number of standard calcium oxalate monohydrate crystals. TAM did not prove to be as pronounced as predicted. The number of crystals and their size were very similar to those of the control group, even at the highest tested concentration of 250 µg/mL. The TAM + BC combination similarly did not substantially inhibit crystal growth under the conditions examined.

Body weight changes. As shown in *Fig. 2*, the disease control group exhibited a significant reduction in body weight compared with normal-control animals, reflecting the severity of EG-induced urolithiasis. Standard treatment with Cystone (750 mg/kg) effectively reversed this trend, bringing values back toward the normal range. TAM also showed a dose-dependent protective effect, especially at 3 mg/kg, which attenuated this weight loss. The combination groups achieved the greatest weight restoration, indicating that co-administration of TAM and BC confers superior protection against EG-induced body weight loss compared with monotherapy.

Kidney weight and morphometric evaluation. As shown in *Fig. 3*, kidney weight was significantly greater in disease control animals than in normal controls ($p < 0.001$), due to renal enlargement caused by urolithiasis in response to EG. Both TAM monotherapy and Cystone treatment significantly reduced kidney weight ($p < 0.05$ to $p < 0.001$) compared with disease controls; the TAM + BC combination produced the greatest reduction ($p < 0.001$). Morphometric analysis revealed statistically significant increases in kidney length and width in the disease control group ($p < 0.001$), attributable to crystal-induced structural distortion. All treatment groups demonstrated marked correction of these morphometric changes ($p < 0.05$ to $p < 0.001$), with the TAM + BC combination showing the most pronounced effect. Collectively, our findings indicate that TAM, particularly in association with BC, can protect against renal pathology.

Renal function biomarkers. As shown in *Fig. 4*, the disease control group exhibited a marked deterioration in renal function markers compared with the normal control group, confirming the successful induction of EG-associated urolithiasis and subsequent renal impairment. As seen in *Fig. 4a–d*, serum urea, BUN, creatinine, and uric acid were significantly elevated in the disease control group compared with normal controls ($p < 0.001$). This high level denotes the poor renal clearance, glomerular filtration rate, metabolism, and excretion function.

The administration of TAM + BC mixture and standard drugs led to a significant increase in all the renal function markers. The serum urea *(Fig. 4a)* levels were significantly decreased in all groups that received the treatments ($p < 0.05$ to $p < 0.001$), and the reduction in combination therapy group was characterized by values approaching the normal-control range. Likewise, BUN levels (*Fig. 4b*) were also considerably decreased, denoting renal clearance restoration. The serum creatinine levels *(Fig. 4c)* were

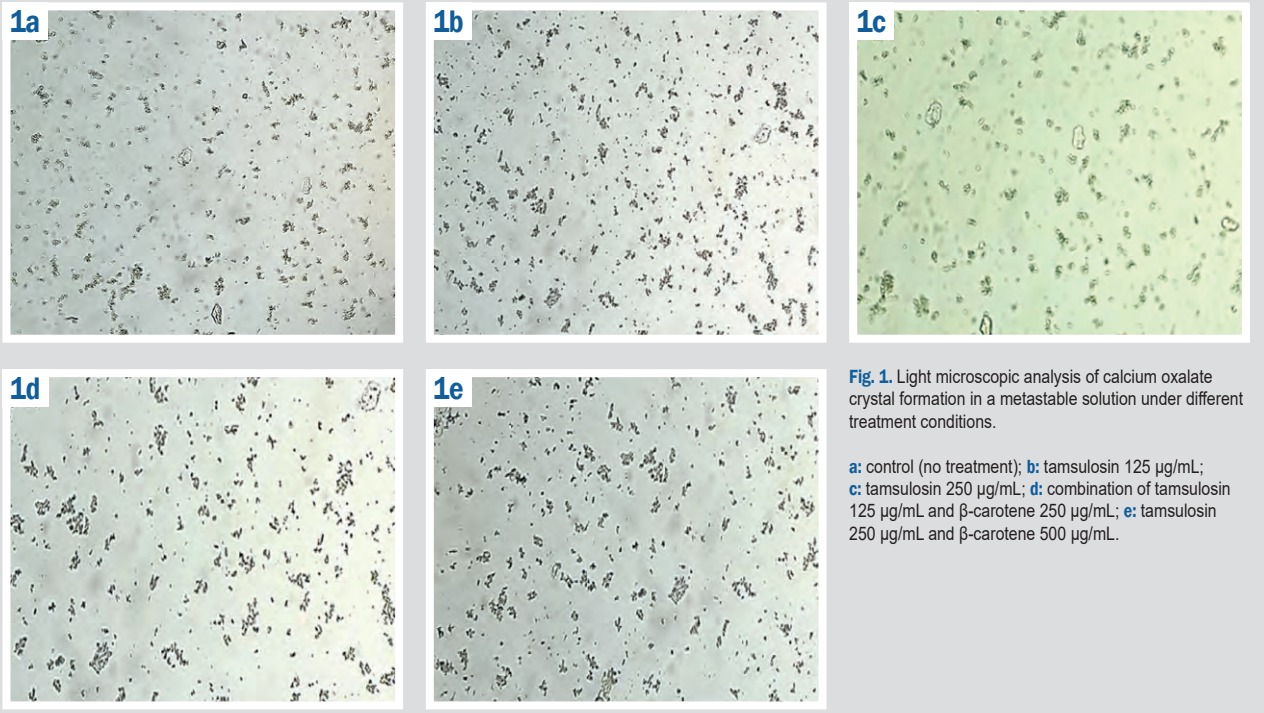


Fig. 1. Light microscopic analysis of calcium oxalate crystal formation in a metastable solution under different treatment conditions.

a: control (no treatment); **b:** tamsulosin 125 µg/mL; **c:** tamsulosin 250 µg/mL; **d:** combination of tamsulosin 125 µg/mL and β-carotene 250 µg/mL; **e:** tamsulosin 250 µg/mL and β-carotene 500 µg/mL.

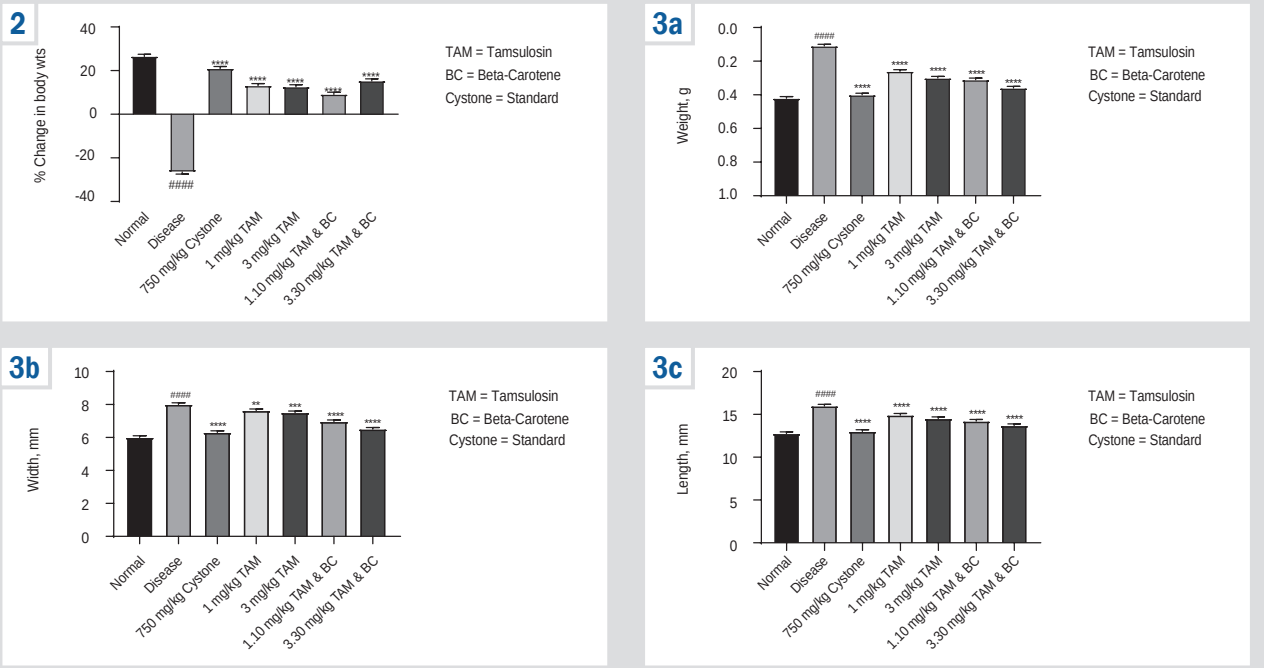


Fig. 2. Percentage variation in body weight among all experimental groups over a 21-day period, used to evaluate the effect of different treatments on EG-induced urolithiasis. **Note:** Statistical significance is indicated as follows: # – p < 0.05, ## – p < 0.01, ### – p < 0.001, #### – p < 0.0001 (disease control group versus normal control group) and * – p < 0.05, ** – p < 0.01, *** – p < 0.001, **** – p < 0.0001 (disease control group versus treatment groups).

Fig. 3. Graphical representation of renal morphometric parameters across all experimental groups. **a:** kidney weight (g); **b:** kidney width (mm); **c:** kidney length (mm) – used to evaluate ethylene glycol-induced renal morphological changes and the effects of different treatments. **Note:** Statistical significance is indicated as follows: # – p < 0.05, ## – p < 0.01, ### – p < 0.001, #### – p < 0.0001 (disease control group versus normal control group) and * – p < 0.05, ** – p < 0.01, *** – p < 0.001, **** – p < 0.0001 (disease control group versus treatment groups).

significantly reduced (p < 0.05 to p < 0.001), which means that there was an enhancement in glomerular filtration rate and renal protection. Moreover, the serum uric acid levels *(Fig. 4d)* were significantly decreased in the treatment. Overall, the findings indicate that combination therapy showed numerically greater nephroprotective potential than monotherapy and standard treatment against EG-induced renal dysfunction.

Antioxidant status in kidney tissue. The results presented in *Fig. 5* demonstrate a marked elevation of

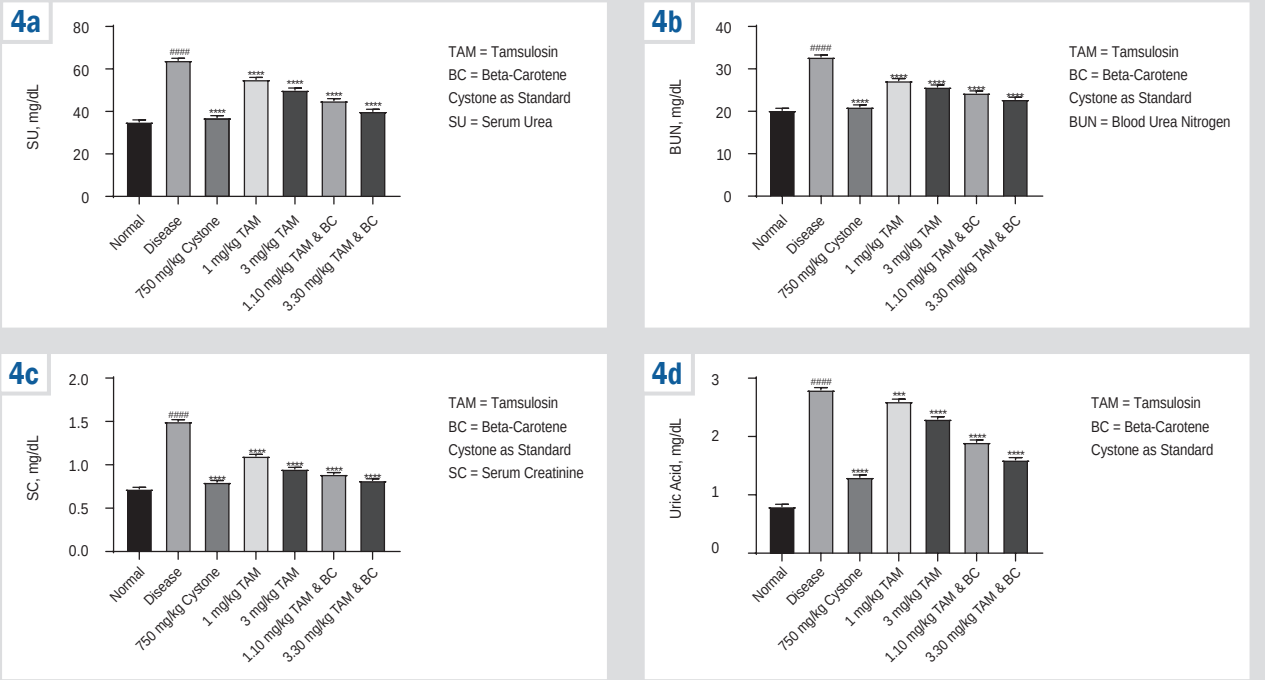


Fig. 4. Renal function biomarkers in different experimental groups of rats showing (**a**) serum urea, (**b**) blood urea nitrogen, (**c**) serum creatinine, and (**d**) serum uric acid. **Note:** Statistical significance: # – $p < 0.05$, ## – $p < 0.01$, ### – $p < 0.001$, #### – $p < 0.0001$ (disease control group versus normal control group) and * – $p < 0.05$, ** – $p < 0.01$, *** – $p < 0.001$, **** – $p < 0.0001$ (disease control group versus treatment groups).

oxidative stress in the disease control group relative to the normal control group, thereby reinforcing the contributory role of reactive oxygen species in the pathogenesis of EG-induced urolithiasis. As depicted in *Fig. 5a–d*, the disease control group exhibited significantly decreased levels of SOD, GSH, CAT, and NO ($p < 0.001$), indicative of compromised antioxidant defense mechanisms and heightened vulnerability to oxidative stress.

Conversely, MDA and LDH concentrations were significantly elevated *(Fig. 5e,f)* ($p < 0.001$), reflecting enhanced lipid peroxidation and renal cellular injury. In contrast, animals treated with TAM in combination with BC and a standard therapeutic agent showed substantial restoration of all measured antioxidant parameters. Specifically, SOD, GSH, CAT, and NO levels were significantly increased across all experimental groups ($p < 0.05$ to $p < 0.001$), signifying enhanced systemic antioxidant capacity. Concurrently, MDA and LDH concentrations were significantly reduced ($p < 0.05$ to $p < 0.001$), further confirming attenuation of oxidative stress in all intervention groups. These results underscore the potent antioxidant efficacy of the TAM + BC combination in the prevention of oxidative stress-induced renal damage.

Urinary electrolytes. *Fig. 6* shows significant differences in urinary electrolyte levels between the disease control group and controls. This highlights the disruption of mineral balance caused by EG-induced urolithiasis. Specifically, urinary calcium and sodium levels were significantly elevated in disease control animals ($p < 0.001$). These findings indicate that increased urinary calcium excretion and altered renal electrolyte handling were key contributors to the formation of calcium oxalate crystals.

In contrast, animals exhibited marked reductions in serum magnesium and potassium concentrations ($p < 0.001$). The decline in magnesium is of particular relevance, given its role as a physiological inhibitor of crystallization. Reduced potassium levels likely reflect impaired tubular reabsorption and broader renal dysfunction. All treatments, including TAM, TAM + BC, and the standard drug, effectively normalized these electrolyte disturbances. Specifically, significant decreases in calcium and sodium levels were accompanied by substantial increases in magnesium and potassium (p ranging from <0.05 to <0.001). Combination therapy demonstrated superior efficacy in restoring electrolyte homeostasis, suggesting enhanced preservation of renal integrity and a lower risk of nephrolithiasis compared with monotherapy.

Urinary biochemical parameters. As shown in *Fig. 7*, there were statistically significant changes in urinary biochemical parameters in all the experimental groups. First, urinary oxalate *(Fig. 7a)* was significantly elevated in disease control animals ($p < 0.001$), indicating high lithogenic risk. Although all the drugs used decreased the level of oxalates significantly ($p < 0.05$ to $p < 0.001$), the dual therapy was more effective than either single drug used alone. Second, elevated uric acid concentrations *(Fig. 7b)* indicated disrupted purine metabolism in the disease control group ($p < 0.001$); however, all treatment regimens resulted in marked normalization of uric acid levels ($p < 0.05$ to $p < 0.001$). Loss of citrate, which prevents stone formation, was also observed in disease control animals ($p < 0.001$; *Fig. 7c*), yet all interventions substantially restored citrate concentrations ($p < 0.05$ to $p < 0.001$). Furthermore, increased creatinine and urea levels *(Fig. 7d–e)* in the disease control group ($p < 0.001$) indicated impaired renal

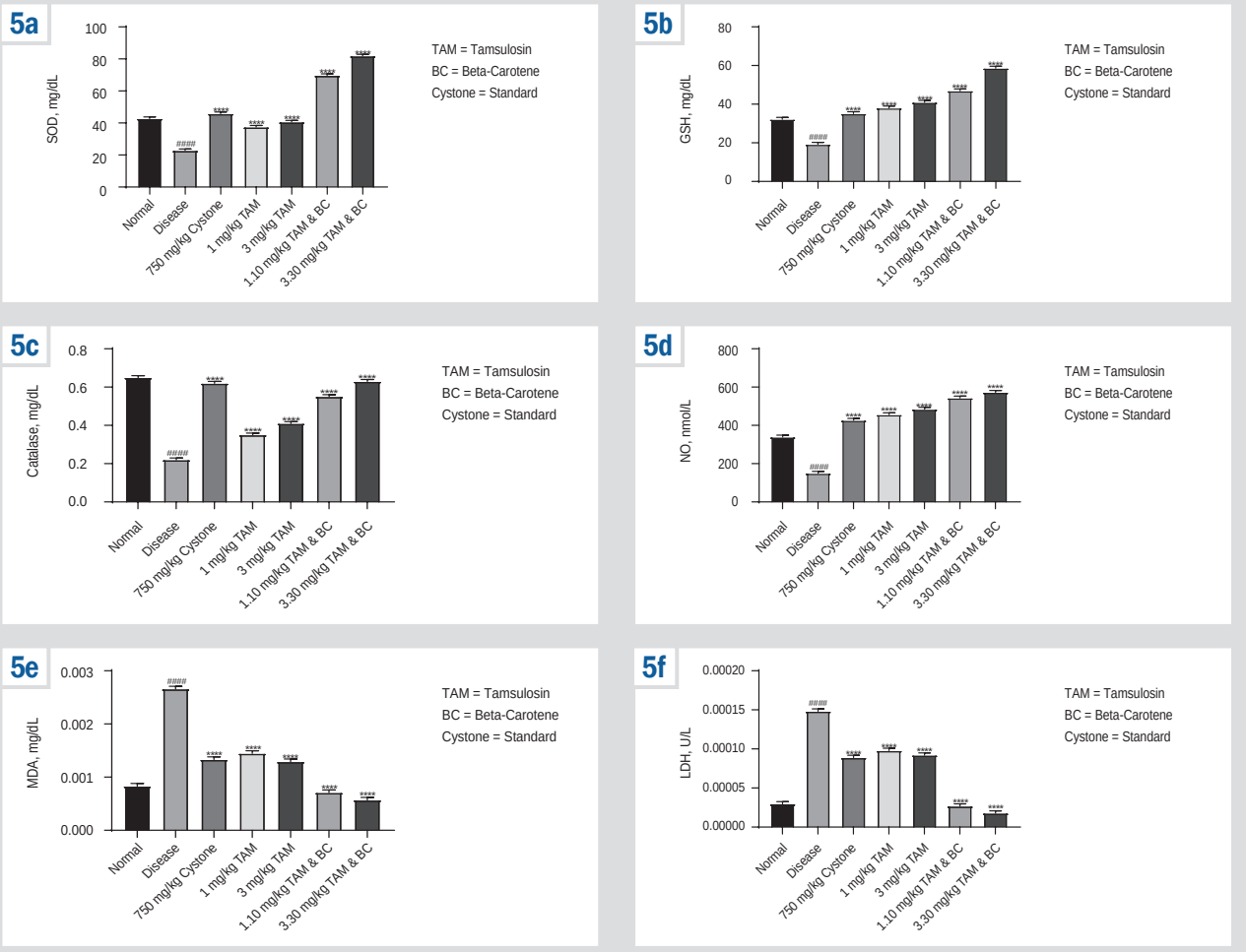


Fig. 5. Antioxidant and oxidative stress markers in kidney tissue of different experimental groups of rats showing (**a**) SOD, (**b**) GSH, (**c**) CAT, (**d**) NO, (**e**) MDA, and (**f**) LDH levels. **Note:** Statistical significance: # – $p < 0.05$, ## – $p < 0.01$, ### – $p < 0.001$, #### – $p < 0.0001$ (disease control group versus normal control group) and * – $p < 0.05$, ** – $p < 0.01$, *** – $p < 0.001$, **** – $p < 0.0001$ (disease control group versus treatment groups).

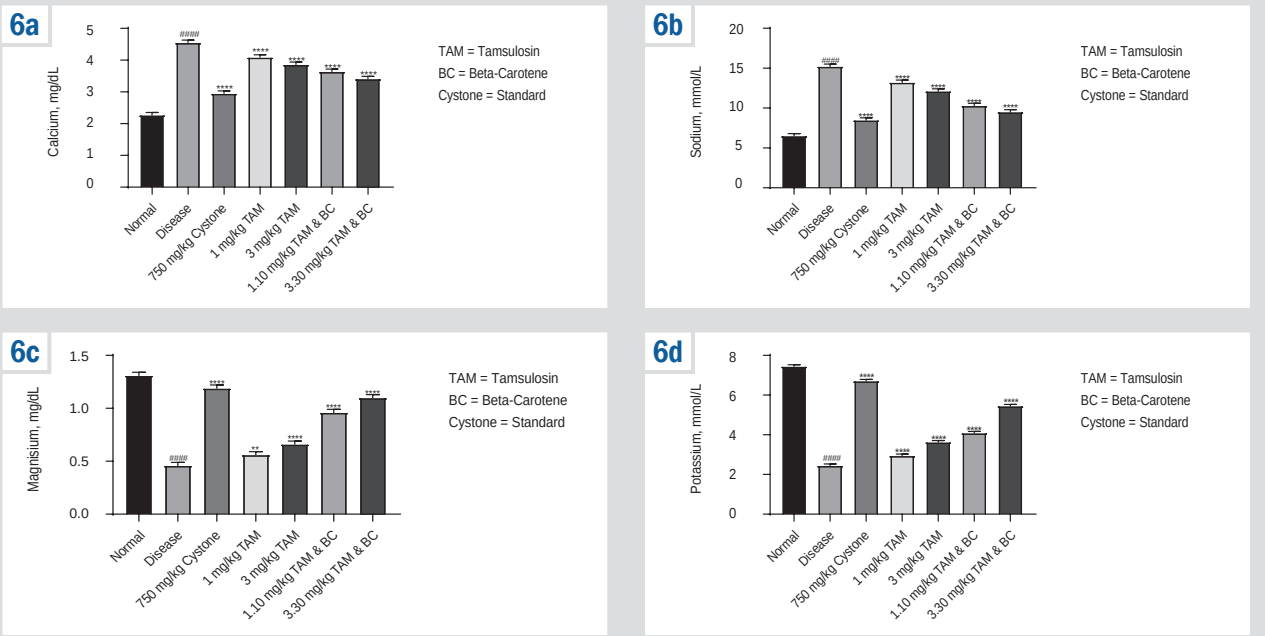


Fig. 6. Urinary electrolyte levels in different experimental groups of rats showing (**a**) calcium ions, (**b**) sodium ions, (**c**) magnesium ions, and (**d**) potassium ions after twenty-one days of treatment. **Note:** Statistical significance is indicated as follows: # – $p < 0.05$, ## – $p < 0.01$, ### – $p < 0.001$, #### – $p < 0.0001$ (disease control group versus normal control group) and * – $p < 0.05$, ** – $p < 0.01$, *** – $p < 0.001$, **** – $p < 0.0001$ (disease control group versus treatment groups).

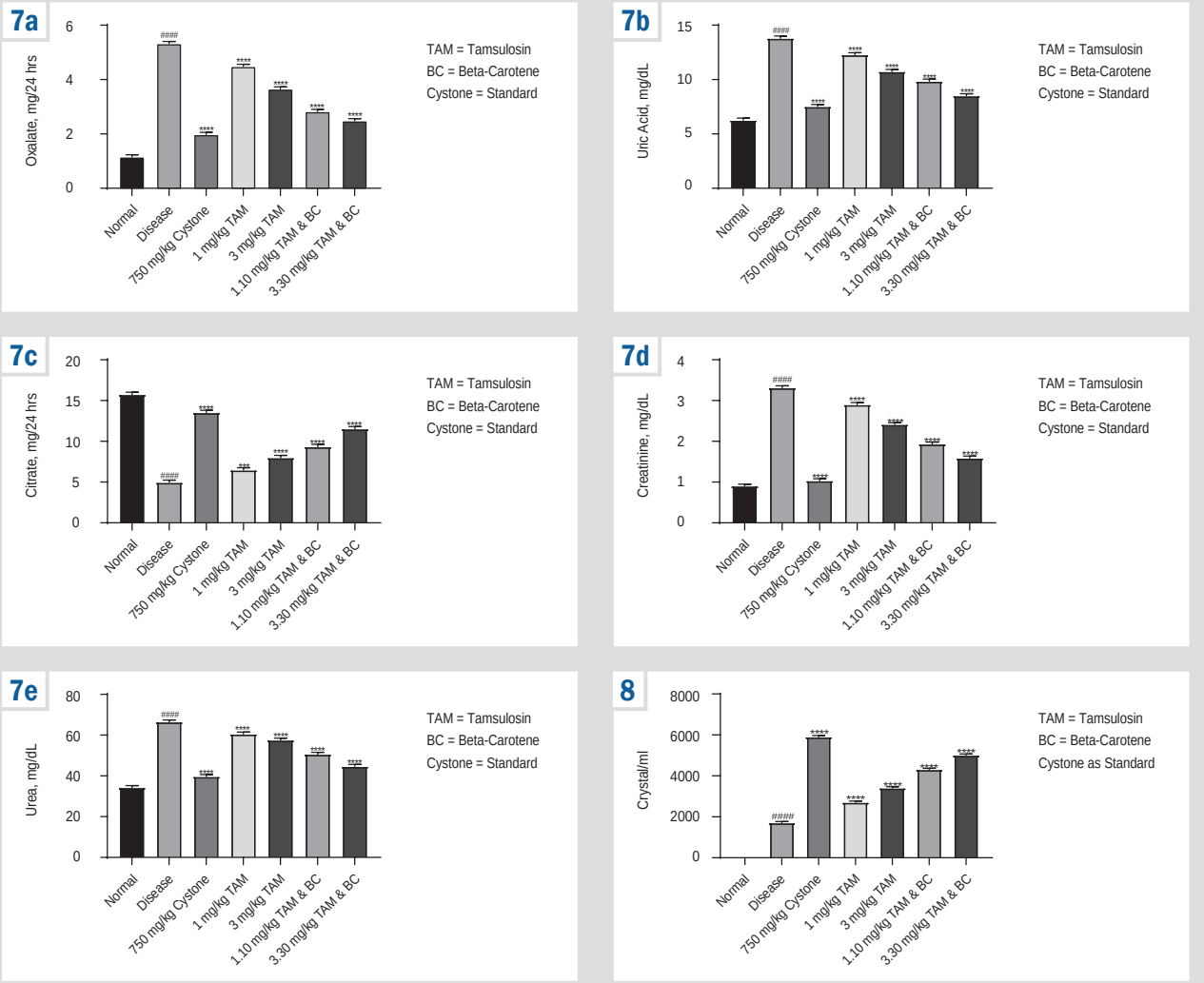


Fig. 7. Urinary biochemical parameters in different experimental groups of rats showing (**a**) oxalate, (**b**) uric acid, (**c**) citrate, (**d**) urea, and (**e**) creatinine levels after 21 days of treatment. **Note:** Statistical significance: # – $p < 0.05$, ## – $p < 0.01$, ### – $p < 0.001$, #### – $p < 0.0001$ (disease control group versus normal control group) and * – $p < 0.05$, ** – $p < 0.01$, *** – $p < 0.001$, **** – $p < 0.0001$ (disease control group versus treatment groups).

Fig. 8. Urinary crystal analysis showing calcium oxalate crystal count in different experimental groups. **Note:** The disease control group showed a significant increase in crystal formation ($p < 0.001$). Treatment with tamsulosin (TAM), β-carotene (BC), and cystone (standard drug) significantly reduced crystal load ($p < 0.01$ to $p < 0.001$). Combination therapy had the most significant reduction ($p < 0.001$ compared to the disease control group).

excretory function; nonetheless, all treatments improved these parameters ($p < 0.05$ to $p < 0.001$), with the TAM + BC combination demonstrating the greatest efficacy.

Urinary crystals count. The findings from urine crystal counting are presented in *Fig. 8*. A statistically significant increase in urinary calcium oxalate crystal count was observed in disease-control animals compared with normal-control animals ($p < 0.001$). All treatment groups showed a statistically significant reduction in crystal count compared with the disease control group ($p < 0.01$ – $p < 0.0001$). The greatest effect was found in the combined therapy group ($p < 0.001$) compared to the disease-control group.

Histopathological evaluation of kidney tissue. Comparative microscopic evaluation of kidney sections stained with hematoxylin and eosin revealed marked morphological differences among the groups under investigation *(Fig. 9)*. Normal control animals *(Fig. 9a)* showed intact glomerular and tubular architecture with minimal interstitial tissue and no crystal deposits. Disease-control animals *(Fig. 9b)* exhibited marked structural disruption, including tubular calcium oxalate crystal deposition, tubular necrosis and atrophy, glomerular degeneration, enlargement of Bowman's space, vascular congestion, and hemorrhagic areas. Cystone-treated group (standard drug) showed near-normal renal histology, indicating that treatment significantly protected the organs from the adverse effects of EG *(Fig. 9c)*.

TAM monotherapy *(Fig. 9d,e)* resulted in moderate improvement with partial preservation of normal architecture and reduced but persistent crystal deposition and congestion. TAM + BC combination groups *(Fig. 9f,g)* showed minimal crystal deposition, near-complete preservation of tubular and glomerular structures, and substantially reduced necrosis, degeneration, and hemorrhage; the Bowman's space and vessels were also almost completely restored. Histologically, the effects of TAM + BC combination were

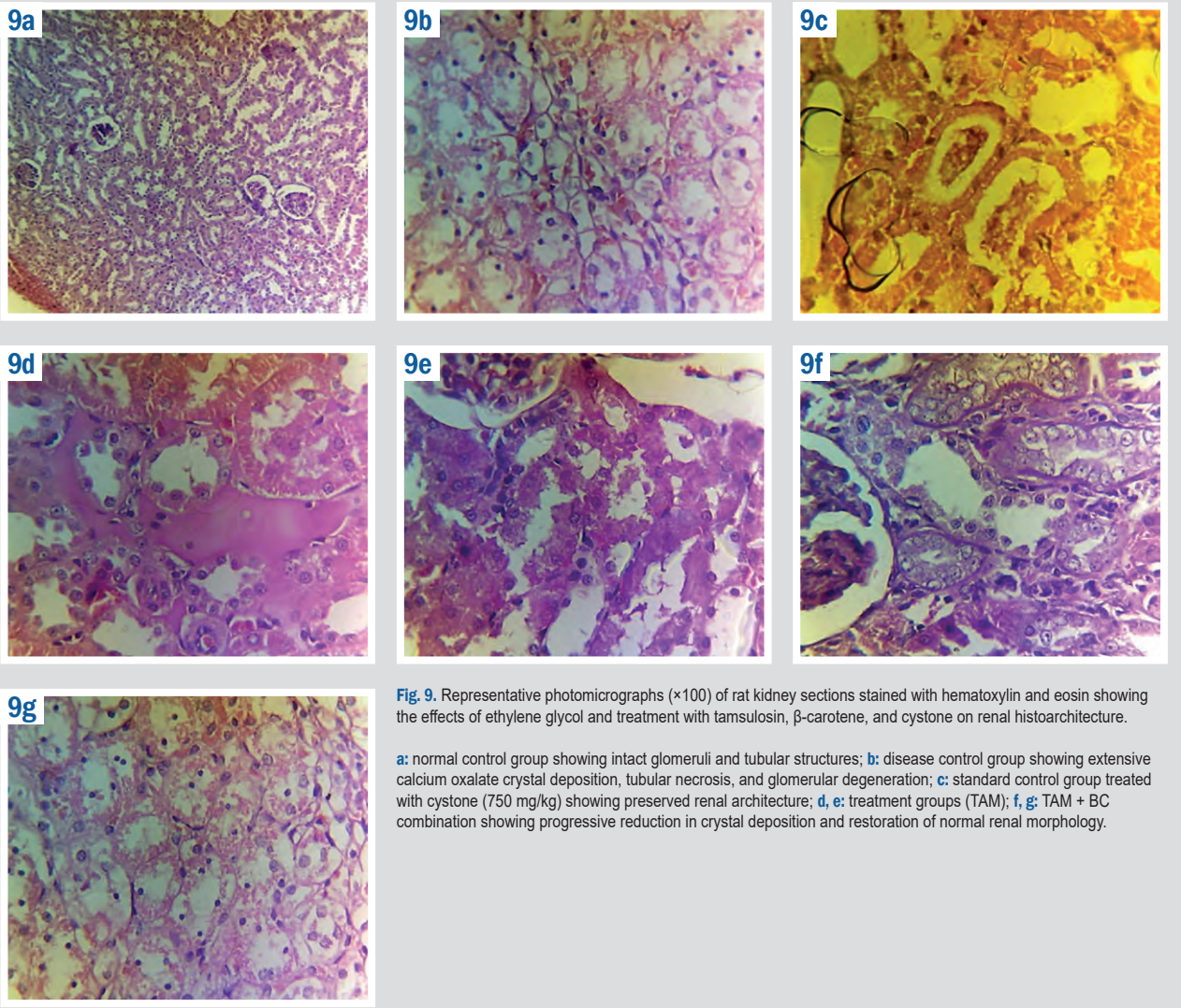


Fig. 9. Representative photomicrographs (×100) of rat kidney sections stained with hematoxylin and eosin showing the effects of ethylene glycol and treatment with tamsulosin, β-carotene, and cystone on renal histoarchitecture.

a: normal control group showing intact glomeruli and tubular structures; **b:** disease control group showing extensive calcium oxalate crystal deposition, tubular necrosis, and glomerular degeneration; **c:** standard control group treated with cystone (750 mg/kg) showing preserved renal architecture; **d, e:** treatment groups (TAM); **f, g:** TAM + BC combination showing progressive reduction in crystal deposition and restoration of normal renal morphology.

better than those of TAM alone, with renal morphology approaching that of normal controls.

Discussion

The present study examined the potential of TAM and the TAM + BC combination to prevent kidney stone formation using an EG-induced urolithiasis rat model, incorporating in vitro crystallization assays and comprehensive biochemical, histological, and oxidative stress parameters. From the study, it can be concluded that EG administration resulted in renal damage, oxidative stress, electrolyte disturbances, and the deposition of calcium oxalate crystals. In contrast, treatment with TAM, alone or in combination with BC, had noticeable protective effects on the kidneys. In the in vitro crystallization assay, neither TAM nor the TAM + BC combination reduced calcium oxalate crystal formation. This means that TAM and the TAM + BC combination do not directly affect the nucleation or growth of calcium oxalate crystals under controlled supersaturation conditions. These results suggest that the antiurolithiatic effects observed in vivo are mediated by metabolic and renal-protective mechanisms rather than direct anti-crystallization activity.

In the *in vivo* model, elevated serum urea, BUN, creatinine, and uric acid ($p < 0.001$) confirmed the successful induction of EG-mediated renal dysfunction. EG undergoes metabolic degradation, leading to increased oxalate production. Oxalate subsequently binds with calcium to form an insoluble calcium oxalate crystal that blocks renal tubular function and cause structural damage to the kidney parenchyma. Elevated serum urea, BUN, creatinine, and uric acid levels ($p < 0.001$) also indicate decreased glomerular filtration and renal dysfunction [13]. Treatment with TAM alone or in combination with BC significantly improved renal biochemical parameters ($p < 0.05$ to $p < 0.001$), suggesting restoration of renal excretory capacity. Decreased serum creatinine and urea are expected to reflect increased glomerular filtration and diminished nephrotoxicity. These findings align with previous studies demonstrating the protective effects of antioxidant therapies against hyperoxaluria-induced renal injury [29].

A notable finding was the significant restoration of urinary citrate in both TAM and TAM + BC groups ($p < 0.001$). Citrate inhibits calcium oxalate crystallization by chelating calcium ions and reducing urinary supersaturation [30]. Thus, the elevation in the level of citrate suggests a

positive change in urine chemistry with reduced lithogenic potential. The significant reductions in urinary oxalate and calcium further demonstrate the antiurolithiatic properties of TAM and TAM + BC combination [31]. Histopathological findings corroborated the biochemical observations. The pathological changes seen include severe tubular necrosis, glomerular injury, and widespread deposition of calcium oxalate crystals in the disease control group ($p < 0.001$ compared to control). On the other hand, the TAM and TAM + BC treatment groups demonstrated marked preservation of renal tubular and glomerular architecture, reduced inflammatory infiltration, and decreased crystal deposits, with the TAM + BC combination showing superiority over TAM monotherapy [32].

Oxidative stress plays a critical role in the pathogenesis of urolithiasis. When calcium oxalate crystals interact with tubular epithelial cells, they can increase the generation of reactive oxygen species, leading to membrane damage and making the injured surface more prone to further crystal attachment and aggregation. This creates a cycle in which crystal deposition promotes oxidative injury, while oxidative damage further favors crystal retention and progression of renal injury. EG substantially depressed SOD, CAT, and GSH activities and elevated MDA levels that represents the lipid peroxidation index and evidences a severe damage of the kidneys ($p < 0.001$). Treatment with TAM and TAM + BC reversed these changes ($p < 0.05$ to $p < 0.001$), demonstrating significant antioxidant activity and confirming that restoration of antioxidant capacity attenuates tubular injury and crystal accumulation [26,33]. NO levels, which were significantly reduced in the disease state, were substantially restored in both the TAM- and TAM+BC-treated groups ($p < 0.05$–0.001), consistent with improved vascular patency and attenuation of oxidative stress [34,35]. Another marker of cellular injury and membrane integrity, LDH, was also significantly increased in the disease state ($p < 0.001$), providing evidence of kidney tissue injury. Both TAM and the TAM + BC combo reduced LDH levels to a statistically significant level, suggesting membrane stabilization and decreased cytotoxicity [36]. The protective mechanisms of both TAM and the combination of TAM + BC can be complex. These include increased antioxidant capacity, improved urinary biochemical parameters, reduced crystal aggregation, and stronger natural defense systems. The TAM + BC combination likely offers more protective benefits through synergistic or complementary effects. This results in a greater reduction of oxidative damage in the kidney compared to TAM alone [37,38].

BC appears to contribute mainly through its antioxidant activity. Its conjugated structure enables it to quench singlet oxygen and neutralize lipid-derived free radicals, thereby limiting lipid peroxidation and protecting cellular membranes from oxidative damage. BC and its metabolites may also support endogenous antioxidant defenses through pathways such as NRF2. In the combined treatment, the antioxidant effect can therefore be viewed primarily at the level of renal tubular cells and their local oxidative environment, where reduced reactive oxygen species and lipid peroxidation may help preserve cellular integrity and reduce conditions that favor crystal adhesion and retention. TAM acts mainly by selectively blocking α_1-adrenoceptors in the smooth muscle of the ureter causing relaxation and decreasing resistance to stone passage. These mechanical effects, however, may not be its only function, as some experiments have indicated that TAM can also affect inflammatory responses, including a decrease in pro-inflammatory mediators like TNF-α and IL-6. This additional activity might help minimize tissue damage caused by urolithiasis, but its antioxidant activity is less well established. Thus, the combination with BC might be complementary: TAM would aid in the stone passage, and BC would counteract oxidative stress [21,39].

The combined treatment led to even better antioxidant status and renal parameters, suggesting that its antioxidant effect may be more effective than either treatment alone. However, without a formal drug interaction analysis, the effect is not necessarily synergistic but rather complementary or additive. The nephroprotective activity of the combination can be attributed to its ability to prevent crystal-related tubular damage and the ability to decrease oxidative stress. This protection was evaluated by measuring serum renal function markers such as urea and creatinine, oxidative and antioxidant markers such as MDA, SOD, CAT, and GSH, and renal histopathological changes. Improvements in these functional, biochemical, and structural features indicate renal protection and suggest that combining TAM-mediated stone expulsion with BC-mediated antioxidant defense may confer renal protection [40].

To sum up, the current study indicates that TAM and the TAM + BC combination provide effective nephroprotection and inhibit urolithiasis induction in an experimental model of calcium oxalate urolithiasis. It would be beneficial for future studies to assess the clinical applicability of the tested treatment modalities.

Translational medicine. TAM is a well-known and clinically validated drug to aid the passage of stones and has a proven track record of safety and efficacy in medical expulsive therapy for ureterolithiasis. This provides a strong foundation for translating the present findings, since the pharmacological basis for TAM's stone-expulsion effect is already validated in clinical practice; what remains to be established clinically is whether its co-administration with BC confers additional oxidative-stress-related nephroprotective benefit beyond stone expulsion alone, as observed in this rat model. β-carotene, as a naturally occurring dietary antioxidant with an established human safety profile at nutritional and supplemental doses, similarly presents a low translational barrier compared to novel synthetic agents. If further preclinical and mechanistic work confirms the combined antiurolithiatic and nephroprotective effects observed here, this combination could represent a low-risk, readily translatable therapeutic strategy, potentially repurposing two agents with existing clinical and regulatory familiarity rather than requiring development of an entirely novel drug entity. Clinical translation would require confirmatory human pharmacokinetic and dose-ratio studies, given that the fixed 1:10 TAM: BC ratio used in this study was designed for preclinical dose-escalation purposes rather than derived from established human dosing equivalence.

Study limitations and recommendations for the future. This study has several limitations that should be acknowledged. GSH was measured using 5,5′-dithiobis-(2-nitrobenzoic acid) (Ellman's reagent), which may react with

other thiol-containing compounds; more selective methods such as OPA-based fluorometric assays are recommended in future experiments. The current study employed an animal model of EG-induced urolithiasis, which does not fully replicate human kidney stone disease. This study employed only biochemical, histochemical, and crystal-formation approaches; molecular and genetic analyses were not conducted for evaluating the drugs. Some specific markers have been utilized for the evaluation of the effects of the drugs under investigation on urolithiasis, while others have not been assessed. No tubular injury biomarkers (NGAL, KIM-1 or urinary NAG) were assessed. In addition, the sample size (n = 6/group) was based on precedent from similar published studies rather than a formal a priori power calculation; future studies should include power calculations and formal outlier analysis. A limitation of this study is the absence of a β-carotene monotherapy group, which precludes definitive attribution of the combination benefit to BC's independent contribution. Moreover, the prophylactic co-administration design does not replicate established urolithiasis. Finally, the experimental period of this study was comparatively short, and hence, the safety, toxicity, and pharmacokinetics of these drugs were not assessed.

Future studies should include specific renal tubular injury markers such as NGAL, KIM-1, or urinary NAG to better define the nephroprotective effects of TAM and BC, especially to capture early or subclinical renal tubular injury that may not be detected by traditional serum and urinary markers. The use of more selective methods of quantification of glutathione, such as ortho-phthalaldehyde-based fluorometric assays, is also suggested as a way to increase specificity of oxidative stress assessment. Further, a priori power calculations to establish optimal sample size and formal outlier testing to further strengthen the statistical rigor would greatly benefit future investigations. Detailed investigations of the mechanisms of action with respect to the expression of genes and proteins should be carried out, but the safety and toxicity profile of TAM and BC should be evaluated for an extended period of experimental time. Optimization of dosage regimen and drug formulation may further enhance therapeutic results. Future studies are recommended to include a BC monotherapy arm to enable proper attribution of effects, and to evaluate therapeutic protocols in which treatment is initiated after stone induction. Furthermore, validation of these findings in clinical settings is warranted to establish their translational relevance.

Conclusions

Ethylene glycol caused substantial renal damage, characterized by crystal deposition, loss of renal function, and increased oxidative stress, ultimately leading to urolithiasis in experimental animals. Treatment with TAM alone and the TAM + BC combination produced marked nephroprotection, evidenced by improvements in renal function, decreased renal crystal deposition, and enhanced antioxidant status. The combination regimen showed numerically greater improvements across the measured parameters compared to TAM monotherapy.

Ethical approval
Ethical approval for all experimental procedures was obtained from the Institutional Animal Ethics Committee, Superior University Lahore, Pakistan (Ref: IRB: 04-PEAC-11-23). All experimental procedures were conducted in compliance with internationally accepted guidelines for laboratory animal care and use, including ARRIVE guidelines where applicable.

AI statement
AI tools (ChatGPT) have been used only for grammar correction and formatting assistance. The scientific content, data interpretation, and analysis were entirely developed by the authors and fully verified by the authors for accuracy and integrity.

Funding
The authors declared that this study has received no financial support.

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

Надійшла до редакції / Received: 24.07.2026
Після доопрацювання / Revised: 16.09.2026
Схвалено до друку / Accepted: 21.09.2026

Information about the authors:
Muhammad Muzammil, Department of Pharmacy, Superior University, Lahore, Pakistan.
ORCID ID: 0009-0007-4672-7298
Kanwal Ashiq, Assistant Professor, Department of Pharmacy, Superior University, Lahore, Pakistan.
ORCID ID: 0000-0001-8193-5147
Iqrah Ashfaq, Department of Pharmacy, Superior University, Lahore, Pakistan.
ORCID ID: 0009-0000-5481-3128
Sania Muneer, Department of Pharmacy, Superior University, Lahore, Pakistan.
ORCID ID: 0000-0001-8971-4808
Hareem Fatima, Department of Pharmacy, University of Sargodha, Sargodha, Pakistan.
ORCID ID: 0009-0000-4969-0186
Aslam Khan, Postdoc. Research Fellow, Department of Pharmaceutical Sciences, Riphah International University, Islamabad, Pakistan.
ORCID ID: 0000-0003-3490-799X
Shafiq Ali Shah, Department of Pharmacy, Superior University, Lahore, Pakistan
ORCID ID: 0000-0002-6547-2952

Відомості про авторів:
Мухаммад Музамміл, каф. фармації, Університет Суперіор, м. Лахор, Пакистан.
Канвал Ашик, доцент каф. фармації, Університет Суперіор, м. Лахор, Пакистан.
Ікра Ашфак, каф. фармації, Університет Суперіор, м. Лахор, Пакистан.
Санія Мунір, каф. фармації, Університет Суперіор, м. Лахор, Пакистан.
Харім Фатіма, каф. фармації, Університет Саргодхи, м. Саргодха, Пакистан.
Аслам Хан, постдокторський науковий співробітник каф. фармацевтичних наук, Міжнародний університет Ріфа, м. Ісламабад, Пакистан.
Шафік Алі Шах, каф. фармації, Університет Суперіор, м. Лахор, Пакистан.

Dr. Kanwal Ashiq (Канвал Ашик)
kanwal.ashiq@superior.edu.pk

References

1. Tamborino F, Cicchetti R, Mascitti M, Litterio G, Orsini A, Ferretti S, et al. Pathophysiology and Main Molecular Mechanisms of Urinary Stone Formation and Recurrence. Int J Mol Sci. 2024;25(5):3075. doi: 10.3390/ijms25053075
2. Allam E. Urolithiasis unveiled: pathophysiology, stone dynamics, types, and inhibitory mechanisms: a review. Afr J Urol. 2024;30(1):34. doi: 10.1186/s12301-024-00436-z
3. Bartges JW, Callens AJ. Urolithiasis. Vet Clin North Am Small Anim Pract. 2015;45(4):747-68. doi: 10.1016/j.cvsm.2015.03.001
4. Chuyu XU, Jianxin LI, Haonan LI, Jiangang PA. Research progress on the mechanisms of the association between hyperuricemia and urolithiasis. J Clin Urol. 2026;41(7):607-10. doi: 10.13201/j.issn.1001-1420.2026.07.016
5. Pak CY. Etiology and treatment of urolithiasis. Am J Kidney Dis. 1991;18(6):624-37. doi: 10.1016/s0272-6386(12)80602-0
6. Ebrahimpour S, Kargar M, Balvardi M, Tabatabaei-Malazy O, Asadi P, Mohammadi M. Comparing efficacy and safety of monotherapy and combination therapy with tadalafil, tamsulosin, and silodosin for distal ureteral stones: A systematic review and meta-analysis. Asian J Urol. 2025;12(2):189-203. doi: 10.1016/j.ajur.2024.05.003
7. Malhotra M, Tandon P, Wadhwa K, Melkani I, Singh AP, Singh AP. The complex pathophysiology of urolithiasis (kidney stones) and the effect of combinational drugs. J Drug Deliv Ther. 2022;12(5-S):194-204. doi: 10.22270/jddt.v12i5-s.5718
8. Liu L, Zhang K, Li D. Assessment of the efficacy of tamsulosin and potassium citrate in promoting spontaneous ureteral stone expulsion. Invest Clin. 2026;67(1):30. doi: 10.54817/ic.v67n1a03
9. Weber D, Grune T. The contribution of β-carotene to vitamin A supply of humans. Mol Nutr Food Res. 2012;56(2):251-8. doi: 10.1002/mnfr.201100230
10. Awadalla EA, Amin YA, Ali RA, Gbr SA, Gelany WI, Nour A. Co-treatment of β-carotene with acetamiprid provides protection against acetamiprid induced hepatic and renal toxicity via modulation of the antioxidant system. BMC Pharmacol Toxicol. 2025;26(1):122. doi: 10.1186/s40360-025-00953-9
11. Mohammed N, AbdAllah H, AbdALWahab S, Abdelhakim KN, Nofal A. Evaluation of the nephroprotective role of cystone in patients receiving cisplatin-based chemotherapy. Indian J Physiol Pharmacol. 2025;70(220):220-7. doi: 10.25259/ijpp_97_2025
12. Pinipay F, Rokkam R, Botcha S, Tamanam RR. Integrated phytochemical, pharmacokinetic, and molecular docking analysis reveals Ficus religiosa seed extract as a multi-target inhibitor of calcium oxalate crystallization in urolithiasis. Pharmacol Res Nat Prod. 2026:100552. doi: 10.1016/j.prenap.2026.100552
13. Khan A, Bashir S, Khan SR. Antiurolithic effects of medicinal plants: results of in vivo studies in rat models of calcium oxalate nephrolithiasis-a systematic review. Urolithiasis. 2021;49(2):95-122. doi: 10.1007/s00240-020-01236-0
14. Agawane SB, Gupta VS, Kulkarni MJ, Bhattacharya AK, Koratkar SS, Rao VK. Patho-physiological evaluation of Duranta erecta for the treatment of urolithiasis. J Ayurveda Integr Med. 2019;10(1):4-11. doi: 10.1016/j.jaim.2017.08.001
15. Pinipay F, Rokkam R, Bollavarapu A, Botcha S, Tamanam RR. Therapeutic potential of ficus religiosa seeds against uropathogens and calcium oxalate crystallization: An in vitro study for urolithiasis prevention. J Pharm Innov. 2026;21(1). doi: 10.1007/s12247-025-10255-6
16. Abdel Bar F, Foudah A, Majrashi A, Al-Dossery F, Galala A. In-vitro evaluation of some traditional medicinal plants on calcium oxalate urolithiasis. Emir J Food Agric. 2021;33(12):1018-27. doi: 10.9755/ejfa.2021.v33.i12.2792
17. Akbari F, Azadbakht M, Dashti A, Vahedi L, Davoodi A. Effect of *Prunus Mahaleb* L. Seed Extract on Ethylene glycol- and Ammonium Chloride-Induced Urolithiasis in BALB/c Mice. Iran J Med Sci. 2020;45(2):134-9. doi: 10.30476/IJMS.2019.45774
18. Daryanto B, Naim HY, Budaya TN. The effect of tamsulosin, dutasteride monotherapy and tamsulosin-dutasteride combination on prostate smooth muscle contractility in BPH model Wistar strain Rattus novergicus. Med Arch. 2023;77(1):13-7. doi: 10.5455/medarh.2023.77.13-17
19. Olayinka ET, Adewole KE. Ameliorative effect of morin on dutasteride-tamsulosin-induced testicular oxidative stress in rat. J Complement Integr Med. 2020;18(2):327-37. doi: 10.1515/jcim-2019-0160
20. Akkara PJ, Sabina EP. Pre-treatment with Beta Carotene Gives Protection Against Nephrotoxicity Induced by Bromobenzene via Modulation of Antioxidant System, Pro-inflammatory Cytokines and Pro-apoptotic Factors. Appl Biochem Biotechnol. 2020;190(2):616-33. doi: 10.1007/s12010-019-03111-0
21. Chen P, Li L, Gao Y, Xie Z, Zhang Y, Pan Z, et al. β-carotene provides neuro protection after experimental traumatic brain injury via the Nrf2-ARE pathway. J Integr Neurosci. 2019;18(2):153-61. doi: 10.31083/j.jin.2019.02.120
22. Kumar RR, Janadri S, Mudagal MP, Sharma UR, Vada S, Babu HT, et al. In vivo and in vitro experimental models for urolithiasis pathophysiology research. Asian J Urol. 2025;12(4):486-95. doi: 10.1016/j.ajur.2024.08.006
23. Basiri A, Taheri M, Taheri F. What is the state of the stone analysis techniques in urolithiasis? Urol J. 2012;9(2):445-54.
24. Khurshid A, Niaz WA, Shuaat K. Morphometric analysis of lower pole calyceal anatomical factors in normal healthy kidneys and their clinical significance. Med Forum Mon. 2018;29(1):60-4.
25. Kaleeswaran B, Ramadevi S, Murugesan R, Srigopalram S, Suman T, Balasubramanian T. Evaluation of anti-urolithiatic potential of ethyl acetate extract of *Pedalium murex* L. on struvite crystal (kidney stone). J Tradit Complement Med. 2018;9(1):24-37. doi: 10.1016/j.jtcme.2017.08.003
26. Ceban E, Banov P, Galescu A, Botnari V. Oxidative stress and antioxidant status in patients with complicated urolithiasis. J Med Life. 2016;9(3):259-62.
27. Qurat-Ul-Ain S, Rukhsana A, Tariq SI, Kanwal A. Berberis lyceum root bark extract attenuates anticancer drugs induced neurotoxicityand cardiotoxicity in rats. Afr Health Sci. 2022;22(3):192-210. doi: 10.4314/ahs.v22i3.22
28. Anwar R, Amna Gulzar D e., Sattar AA us, Ashiq K. Amelioration of streptozotocin-induced neurotoxicity in rats by a standardized extract of Cydonia oblonga seeds. Banglad J Med Sci. 2022;21(4):848-57. doi: https:// doi.org/10.3329/bjms.v21i4.60284
29. Anand D, Chandrasekar R, Sivagami B. A critical review on antiurolithiatic activity of bioactive phytoconstituents. Res J Pharmacogn Phytochem. 2021;13(2):95-100. doi: 10.52711/0975-4385.2021.00015
30. Weaver ML, Qiu SR, Hoyer JR, Casey WH, Nancollas GH, De Yoreo JJ. Inhibition of calcium oxalate monohydrate growth by citrate and the effect of the background electrolyte. J Cryst Growth. 2007;306(1):135-45. doi: 10.1016/j.jcrysgro.2007.04.053
31. Ahmed S, Hasan MM, Khan H, Mahmood ZA, Patel S. The mechanistic insight of polyphenols in calcium oxalate urolithiasis mitigation. Biomed Pharmacother. 2018;106:1292-9. doi: 10.1016/j.biopha.2018.07.080
32. Hong SY, Qin BL. The Protective Role of Dietary Polyphenols in Urolithiasis: Insights into Antioxidant Effects and Mechanisms of Action. Nutrients. 2023;15(17):3753. doi: 10.3390/nu15173753
33. Boonla C. Oxidative stress in urolithiasis. In: Reactive oxygen species (ROS) in living cells. InTech; 2018. Available from: 10.5772/intechopen.75366
34. Bulbul E, Sener EF, Gunay NE, Taslidere B, Taslidere E, Koyuncu S, et al. A role of the endothelial nitric oxide system in acute renal colic caused by ureteral stone. Am J Emerg Med. 2018;36(2):266-70. doi: 10.1016/j.ajem.2017.08.008
35. Nabi M, Latif A, Ashiq K, Parveen R, Shah S, Fiaz A. Antioxidant and anti-inflammatory potential of Daucus carota L. seed extracts. J Anim Plant Sci. 2023;33(1):220-8. doi: 10.36899/JAPS.2023.1.0612
36. Gault MH, Geggie PH. Clinical significance of urinary LDH, alkaline phosphatase and other enzymes. Can Med Assoc J. 1969;101(4):208-15.
37. Tienda-Vázquez MA, Morreeuw ZP, Sosa-Hernández JE, Cardador-Martínez A, Sabath E, Melchor-Martínez EM, et al. Nephroprotective Plants: A Review on the Use in Pre-Renal and Post-Renal Diseases. Plants (Basel). 2022;11(6):818. doi: 10.3390/plants11060818
38. Pacheco-Hernández B, Ayora-Talavera T, Cano-Sosa J, Noriega LG, Pacheco-López NA, Vargas-Morales JM, et al. Antioxidant and Anti-Inflammatory Effects of Traditional Medicinal Plants for Urolithiasis: A Scoping Review. Plants (Basel). 2025;14(13):2032. doi: 10.3390/plants14132032
39. Olszowy-Tomczyk M, Wianowska D. An updated overview on the use of the β-carotene bleaching method in assessing the antioxidant activity of compounds. Processes (Basel). 2025;13(12):3814. doi: 10.3390/pr13123814
40. Allam AT, El-Dessouki AM, El-Shiekh RA, Abou-Hussein D, Mahmoud MA, Marcus WH, et al. A holistic guide to effective prevention and treatment for kidney stones: a systematic review exploring anti-urolithiasis approaches. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 2026;399(3):3235-84. doi: 10.1007/s00210-025-04658-y

УДК 616.314.17-008.1:579.61
DOI: 10.14739/2310-1210.2026.6.364682

Мікробіологічна характеристика вмісту пародонтальних кишень у чоловіків і жінок із генералізованим пародонтитом

О. О. Помпій

Державний заклад «Луганський державний медичний університет», м. Рівне, Україна

Ключові слова: генералізований пародонтит, пародонтальні кишені, пародонтопатогени, бактеріологічне дослідження, статеві відмінності.

Запорізький медичний журнал. 2026. Т. 28, № 6(159). С. 551-556

Значна поширеність, різноманітна етіологія та складність лікування осіб із генералізованим пародонтитом (ГП) зумовлюють необхідність розробки індивідуалізованих підходів до терапії цього захворювання. Вплив біологічної статі пацієнтів на мікробіом пародонтальних кишень залишається недостатньо дослідженим аспектом патогенезу ГП. Його детальне вивчення може сприяти розширенню сучасних уявлень про механізми розвитку захворювання.

Мета роботи – дослідити мікробіологічні особливості вмісту пародонтальних кишень у чоловіків і жінок із генералізованим пародонтитом.

Матеріали і методи. Проведено перехресне дослідження шляхом бактеріологічного аналізу вмісту пародонтальних кишень 42 осіб (20 чоловіків і 22 жінок) із діагностованим ГП I–II стадії тяжкості. У пацієнтів взято зразки ясенної рідини з найглибших пародонтальних кишень і здійснено культивування п'яти пародонтопатогенних бактерій на відповідних поживних середовищах. Для кожного з пародонтопатогенів визначили частоту висівання, рівень контамінації та участь в асоціаціях з іншими мікроорганізмами. З використанням статистичних методів оцінили зв'язок між показниками культивування пародонтопатогенів і статтю пацієнтів із ГП.

Результати. Найчастіше у пацієнтів чоловічої статі культивували *P. intermedia* (80,0 %) із рівнем мікробного навантаження 6,34 [5,47; 6,68] lg КУО/мл. У жінок найбільш поширеним пародонтопатогеном виявився *F. nucleatum* (86,4 %) із рівнем контамінації 5,43 [5,22; 5,71] lg КУО/мл. У чоловіків найчастіше визначали чотирикомпонентні мікробні комплекси (35,0 %), а в жінок – двокомпонентні (45,5 %). Крім того, у 70,0 % чоловіків виявлено асоціації, до складу яких входили три або більше видів мікроорганізмів, у жінок цей показник становив 45,5 %. Найпоширенішою комбінацією пародонтопатогенів у пацієнтів чоловічої статі була *P. intermedia*, *F. nucleatum*, *A. actinomycetemcomitans* та *P. micra* (25,0 %), жіночої статі – *A. actinomycetemcomitans* та *F. nucleatum* (22,7 %).

Висновки. Виявлено статистично значущі (p = 0,032) відмінності за частотою виявлення та рівнем контамінації окремих пародонтопатогенних бактерій у чоловіків і жінок. Для чоловіків характерні вищий рівень мікробної контамінації та переважання багатокомпонентних мікробних комплексів із домінуванням *P. intermedia*; у жінок найчастіше виявляли *F. nucleatum* у монокультурі та в складі мікробних асоціацій.

Microbiological characteristics of periodontal pocket contents in men and women with generalized periodontitis

O. O. Pompii

Keywords: generalized periodontitis, periodontal pockets, periodontal pathogens, bacteriological study, sex differences.

Zaporozhye Medical Journal. 2026;28(6):551-556

The high prevalence, multifactorial etiology, and treatment challenges of generalized periodontitis (GP) necessitate the development of individualized therapeutic approaches. The influence of biological sex on the periodontal pocket microbiome remains an understudied aspect of GP pathogenesis, and its detailed evaluation may contribute to a better understanding of disease development mechanisms.

Aim. To investigate the microbiological characteristics of periodontal pocket microbiota in male and female patients with generalized periodontitis.

Materials and methods. A cross-sectional study was conducted using bacteriological analysis of subgingival plaque samples obtained from 42 patients (20 men and 22 women) diagnosed with stage I–II GP. Gingival crevicular fluid samples were collected from the deepest periodontal pockets, and five periodontal pathogens were cultured using selective media. For each pathogen, detection frequency, bacterial load, and involvement in polymicrobial associations were determined. Statistical analysis was performed to assess between-sex differences in cultivation parameters.

Results. *P. intermedia* was the most frequently cultured pathogen in male patients (80.0 %), with a bacterial load of 6.34 [5.47; 6.68] log CFU/mL. In women, *F. nucleatum* was the most prevalent periodontal pathogen (86.4 %), with a bacterial load of 5.43 [5.22; 5.71] log CFU/mL. Four-component microbial complexes were most commonly identified in men (35.0 %), whereas two-component complexes predominated in women (45.5 %). In addition, microbial associations comprising three or more species were detected in 70.0 % of men compared with 45.5 % of women. The most common pathogen combination in male patients consisted of *P. intermedia*, *F. nucleatum*, *A. actinomycetemcomitans* and *P. micra* (25.0 %), whereas in women the most frequent combination was *A. actinomycetemcomitans* and *F. nucleatum* (22.7 %).

Conclusions. Statistically significant differences (p = 0.032) were identified in the detection frequency and bacterial loads of specific periodontal pathogens between male and female patients. Men exhibited higher bacterial loads and a predominance of multicomponent microbial complexes dominated by *P. intermedia*. In women, *F. nucleatum* was most frequently detected both as a monoculture and as a component of microbial associations.

© The Author(s) 2026. This is an open access article under the Creative Commons CC BY 4.0 license

Багатофакторність розвитку, чимала кількість факторів ризику та численні зв'язки генералізованого пародонтиту (ГП) із системними захворюваннями зумовлюють потребу в детальному дослідженні окремих етіологічних чинників його виникнення [1,2,3]. Одним із ключових чинників, що можуть ініціювати запальний процес у крайових яснах з наступною активацією комплексної імунної відповіді пацієнта, є дисбаланс мікробіому ротової порожнини [4,5]. Порушення індивідуальної гігієни, певні соматичні стани, вживання медикаментозних препаратів, шкідливі звички, локальні фактори, як-от нависаючі краї або шорсткість реставрацій, анатомічні особливості зубів спричиняють накопичення біоплівок і зміни їх мікробіологічного складу в бік потенційно патогенної мікрофлори [6].

У порожнині рота людини виявлено понад 700 видів мікроорганізмів [7]. До бактеріальних патогенів, що відіграють провідну роль у розвитку ГП, належать мікроорганізми червоного та помаранчевого комплексів, які безпосередньо ініціюють запальний процес або змінюють мікробіом у бік патогенності [6,8]. Доведено, що переважання окремих пародонтопатогенних мікроорганізмів у структурі біоплівки впливає на клінічний перебіг та ефективність лікування ГП. Тому дослідження видового складу мікробіому у вмісті зубоясенних або пародонтальних кишень може стати важливою складовою обґрунтування етіотропної терапії ГП [9].

Значний науковий інтерес привертають відмінності складу мікробіому пародонтальних кишень у здорових осіб і пацієнтів із ГП, аналіз якісних і кількісних змін мікрофлори залежно від глибини пародонтальних кишень, активності запального процесу, наявності супутніх захворювань, етнічної приналежності та географічного місця проживання пацієнтів [8,10,11]. Втім, у доступній науковій літературі виявлено обмежені дані щодо впливу біологічної статі та ґендерних особливостей поведінки на видовий і кількісний склад мікробіому пародонтологічних пацієнтів [4].

Циклічні коливання рівнів статевих гормонів у жінок, вагітність, менопауза, використання оральних контрацептивів суттєво впливають на перебіг запальних процесів. Так, естрогени та прогестерон регулюють інтенсивність запальної відповіді пацієнток шляхом збільшення вивільнення прозапальних цитокінів, підвищення проникності судин у тканинах пародонта, міграції імунних клітин до осередку запалення, що змінює концентрацію певних видів бактерій [7]. З іншого боку, більша схильність до шкідливих звичок, але нижчий комплаєнс до пародонтологічного лікування та менша зацікавленість у підтриманні гігієни органів ротової порожнини більш характерні для осіб чоловічої статі; це може бути одним із факторів вищої захворюваності на ГП саме серед чоловіків [7,12].

Дослідження відмінностей за видовим і кількісним складом пародонтопатогенів у чоловіків і жінок може сприяти вдосконаленню індивідуалізованих підходів до лікування та профілактики генералізованого пародонтиту, розробці нових методів діагностики і прогнозування перебігу захворювання.

Мета роботи

Дослідити мікробіологічні особливості вмісту пародонтальних кишень у чоловіків і жінок із генералізованим пародонтитом.

Матеріали і методи дослідження

Проведено перехресне дослідження за участю пацієнтів, які звернулись по стоматологічну допомогу на клінічну базу кафедри стоматології Державного закладу «Луганський державний медичний університет» у період з 1 лютого 2026 року до 1 травня 2026 року.

До дослідження залучали пацієнтів, які мали не менше ніж 10 зубів, встановлений діагноз ГП, не мали системних захворювань і не приймали медикаментозних препаратів, зокрема антибактеріальних, протягом останніх 3 місяців. Для мінімізації впливу супутніх факторів на отримані результати з дослідження виключали осіб, які мали системні захворювання, вагітних жінок, пацієнтів після пародонтологічного лікування та осіб, яким провели професійну гігієну ротової порожнини менше ніж за 3 місяці до обстеження. До дослідження залучали лише пацієнтів із ГП I або II стадії, ступеня B відповідно до класифікації пародонтальних захворювань та станів EFP & AAP World Workshop 2017.

Остаточний обсяг вибірки становив 42 особи віком від 35 до 65 років (20 чоловіків і 22 жінки). Середній вік пацієнтів – 52,2 ± 9,4 року.

У всіх 42 учасників дослідження після клінічного та рентгенологічного обстеження взято зразки ясенної рідини за допомогою стерильних паперових штифтів, які занурювали в найглибші пародонтальні кишені пацієнтів та витримували протягом 30 с. У кожного пацієнта взято по два зразки.

Матеріал одразу поміщали у пробірки з м'ясо-пептонним бульйоном і тіогліколевим середовищем. Пробірки транспортували до навчально-наукової лабораторії ДЗ «Луганський державний медичний університет», де проводили посів на поживних середовищах Columbia Blood Agar Base, Himedia для культивування *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* і *Eikenella corrodens* та Brucella Agar Base, Himedia для виділення облігатно-анаеробних мікроорганізмів, а саме *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella intermedia* та *Parvimonas micra*. Ріст факультативно-анаеробних бактерій оцінювали через 48 годин інкубації за температури 37 °C у термостаті, а облігатно-анаеробних мікроорганізмів – через 7 діб інкубації за температури 37 °C в анаеростаті. Мікроорганізми ідентифікували за морфологічними та біохімічними властивостями із застосуванням стандартних тест-систем для факультативних та облігатно-анаеробних мікроорганізмів, зокрема API 20A, bioMérieux, API 20E, bioMérieux, та API NH, bioMérieux. Кількість мікроорганізмів визначали у колонієутворювальних одиницях на мл (КУО/мл).

Усі обстежені надали письмову добровільну інформовану згоду на участь у дослідженні та опрацювання анонімізованих даних. Дослідження проведено з дотриманням принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження». Дизайн дослідження схвалено на засіданні комісії з біомедичної етики ДЗ «Луганський державний медичний університет» (протокол від 20.02.2026 року № 1).

Статистично результати дослідження опрацьовано з використанням програмного забезпечення Statistica 12, Statsoft. Для кожного виду мікроорганізмів наведено абсолютну кількість і відсоток виявлення у пацієнтів

Таблиця 1. Частота культивування різних видів мікроорганізмів у вмісті пародонтальних кишень чоловіків і жінок із ГП, абс. (%)

Вид мікроорганізму	Чоловіки, n = 20	Жінки, n = 22	Критерій χ^2; значення p
Prevotella intermedia	16 (80,0 %)	7 (31,9 %)	$\chi^2 = 9,81$; p = 0,002
Fusobacterium nucleatum	12 (60,0 %)	19 (86,4 %)	$\chi^2 = 3,76$; p = 0,052
Aggregatibacter actinomycetemcomitans	16 (80,0 %)	15 (68,2 %)	$\chi^2 = 0,75$; p = 0,384
Parvimonas micra	12 (60,0 %)	10 (45,5 %)	$\chi^2 = 0,89$; p = 0,346
Eikenella corrodens	6 (30,0 %)	8 (36,4 %)	$\chi^2 = 0,19$; p = 0,662

кожної статі. Нормальність розподілу отриманих даних перевірено із застосуванням тесту Шапіро–Вілка. Статистичні зв'язки між частотою виявлення мікроорганізмів та статтю пацієнтів встановлено з використанням критерію χ^2 Пірсона. Достовірність відмінностей між показниками оцінено за допомогою t-критерію Стьюдента для незалежних вибірок при нормальному розподілі даних та U-критерію Манна–Вітні, якщо розподіл даних відрізнявся від нормального. Відповідно, результати наведено або як середнє значення та стандартне відхилення (M ± SD), або як медіана та інтерквартильний інтервал (Me [Q1; Q3]). Для зручності опису результатів показники кількості мікроорганізмів логарифмували для отримання значення log КУО/мл. Відмінності між результатами оцінено як статистично значущі при p < 0,05.

Результати

Перед початком дослідження було обстежено 118 осіб, серед них критеріям залучення відповідали 42 пацієнти. До дослідження не включили 43 хворих, які вже проходили пародонтологічне лікування, 17 осіб зі встановленими загальносоматичними захворюваннями та 16 обстежених, яким нещодавно проведено професійну гігієну порожнини рота.

Відповідно до результатів клінічного та рентгенологічного обстеження, 17 пацієнтів (8 чоловіків і 9 жінок) мали ГП I стадії, а 25 осіб (12 чоловіків і 13 жінок) – ГП II стадії. Середня глибина пародонтальних кишень у чоловіків становила 3,45 ± 1,03 мм, у жінок – 3,63 ± 0,93 мм. Показники втрати прикріплення становили 3,21 ± 0,48 мм та 3,39 ± 0,61 мм у чоловіків та жінок відповідно. Середні значення кровоточивості під час зондування, за розрахунками, становили 65,2 ± 31,1 % у чоловіків та 54,2 ± 26,1 % у жінок. Загалом на час обстеження клінічні характеристики перебігу ГП у пацієнтів обох статей зіставні, без достовірних відмінностей (p > 0,05).

Досліджений склад мікробіому достовірно ($\chi^2 = 78,14$; p = 0,032) відрізнявся у чоловіків і жінок *(табл. 1)*. Найчастіше у пацієнтів чоловічої статі виявляли *P. intermedia*, яку ідентифікували у 16 осіб (80,0 % від загального числа чоловіків з ГП), найнижчу частоту висівання – 6 (30,0 %) випадків – зафіксовано для *E. corrodens*, представника резидентної мікрофлори порожнини рота. У жінок найбільш поширений пародонтопатоген – *F. nucleatum*, який виявили у 19 (86,4 %) осіб; рідше культивували *P. intermedia* – у 7 (31,9 %) випадках. Незначно відрізнялась частота висівання *A. actinomycetemcomitans* – у 16 (80,0 %) чоловіків і 15 (68,2 %) жінок. Зіставні дані отримано щодо частоти виявлення *P. micra* у пацієнтів обох статей – її ідентифіковано у 12 (60,0 %) чоловіків і 10 (45,5 %) жінок.

Отже, лише частота висівання *P. intermedia* була достовірно (p = 0,002) асоційована зі статтю пацієнтів, а зв'язок частоти культивування інших бактерій із статтю був недостовірним (p > 0,05).

Загальний рівень висіяної мікрофлори був вищим у чоловіків і становив 6,52 [6,31; 6,76] lg КУО/мл. У жінок цей показник був достовірно (p < 0,001) нижчим, дорівнюючи 5,53 [5,32; 5,65] lg КУО/мл.

Найвищий рівень контамінації пародонтальних кишень у пацієнтів із ГП був характерний для *P. intermedia*. Щільність колонізації цього виду становила 6,34 [5,47; 6,68] lg КУО/мл та статистично значущо (p < 0,001) відрізнялася залежно від статі пацієнтів. Так, у чоловіків мікробне навантаження цього виду становило 6,51 [6,33; 7,34] lg КУО/мл, а у жінок – 5,11 [4,96; 5,47] lg КУО/мл. Нижчою була кількість культивованих *F. nucleatum* – 5,47 [5,31; 5,86] lg КУО/мл. У чоловіків вміст цього виду становив до 5,69 [5,43; 5,89] lg КУО/мл, а в жінок це значення було нижчим – 5,43 [5,22; 5,71] lg КУО/мл. Відмінності між цими показниками не досягли рівня статистичної достовірності (p = 0,091).

Колонізацію *A. actinomycetemcomitans* визначили на рівні 5,11 [4,69; 5,47] lg КУО/мл. У чоловіків контамінація цим штамом була достовірно (p < 0,001) вищою (5,43 [5,19; 5,71] lg КУО/мл) порівняно з показником, зафіксованим у жінок (4,69 [4,17; 4,91] lg КУО/мл). У вмісті пародонтальних кишень концентрація *P. micra* становила 4,93 [4,11; 5,41] lg КУО/мл; у чоловіків цей показник достовірно вищий (p < 0,001), ніж у жінок: 5,34 [5,05; 5,68] lg КУО/мл та 4,07 [3,88; 4,24] lg КУО/мл відповідно.

Найнижчий рівень контамінації визначено для *E. corrodens*. Загальний рівень мікробного навантаження становив 3,83 [3,41; 4,46] lg КУО/мл, при цьому у чоловіків кількість цих бактерій була достовірно вищою – 4,52 [4,39; 4,74] lg КУО/мл, ніж у жінок – 3,60 [3,16; 3,83] lg КУО/мл (p = 0,023) *(табл. 2)*.

Отже, найбільше мікробне навантаження в осіб чоловічої статі зафіксовано для *P. intermedia*, а у жінок – для *F. nucleatum*. У зразках пацієнтів обох статей найнижчий рівень мікробного навантаження визначено для *E. corrodens*.

У результаті аналізу структури мікробних асоціацій встановлено, що в обстежених осіб із ГП у вмісті пародонтальних кишень переважали мікробні комплекси із двох (у 10 пацієнток, 45,5 %) або чотирьох видів мікроорганізмів (у 7 чоловіків, 35,0 %). Відносно рідко реєстрували монокультури бактерій, зокрема в зразках 3 (15,0 %) чоловіків та 2 (9,1 %) жінок. Разом із тим, у зразках 2 (10,0 %) чоловіків та 1 (4,5 %) жінки зафіксовано одночасне культивування всіх п'яти досліджених штамів *(табл. 3)*.

Найпоширенішими асоціаціями пародонтопатогенів, які було отримано зі зразків із пародонтальних кишень чо-

Таблиця 2. Рівень мікробної контамінації вмісту пародонтальних кишень чоловіків і жінок із ГП, lg КУО/мл

Вид мікроорганізму	Чоловіки, Me [Q1; Q3]	Жінки, Me [Q1; Q3]	Значення p
Prevotella intermedia	6,51 [6,33; 7,34]	5,11 [4,96; 5,47]	<0,001
Fusobacterium nucleatum	5,69 [5,43; 5,89]	5,43 [5,22; 5,71]	0,091
Aggregatibacter actinomycetemcomitans	5,43 [5,19; 5,71]	4,69 [4,17; 4,91]	<0,001
Parvimonas micra	5,34 [5,05; 5,68]	4,07 [3,88; 4,24]	<0,001
Eikenella corrodens	4,52 [4,39; 4,74]	3,60 [3,16; 3,83]	0,023

Таблиця 3. Структура мікробіому пародонтальних кишень чоловіків і жінок із ГП, абс. (%)

Кількість культивованих мікроорганізмів	Чоловіки, n = 20	Жінки, n = 22	Разом, n = 42
Монокультура	3 (15,0 %)	2 (9,1 %)	5 (11,9 %)
Двокомпонентна асоціація	3 (15,0 %)	10 (45,5 %)	13 (31,0 %)
Трикомпонентна асоціація	5 (25,0 %)	4 (18,2 %)	9 (21,4 %)
Чотирикомпонентна асоціація	7 (35,0 %)	5 (22,7 %)	12 (28,6 %)
П'ятикомпонентна асоціація	2 (10,0 %)	1 (4,5 %)	3 (7,1 %)

ловіків, були чотирикомпонентна асоціація *P. intermedia*, *F. nucleatum*, *A. actinomycetemcomitans*, *P. micra* та трикомпонентна асоціація *P. intermedia*, *F. nucleatum*, *A. actinomycetemcomitans*. Наведені мікробні асоціації зафіксовано у 5 (25,0 %) та 3 (15,0 %) осіб відповідно. Разом із тим, у жінок частіше визначали бактеріальний консорціум *F. nucleatum* та *A. actinomycetemcomitans* – у зразках 5 (22,7 %) пацієнток. Дещо рідше – у 3 (13,6 %) жінок визначено мікробний комплекс *P. intermedia*, *F. nucleatum*, *A. actinomycetemcomitans*, *P. micra*. Всі інші комбінації пародонтопатогенів реєстрували не більше ніж у двох випадках.

Обговорення

Дисбіоз назубних біоплівок визначено як ініціювальний фактор виникнення та прогресування ГП. Висока мінливість і значна різноманітність мікрофлори, яку ідентифікують у вмісті пародонтальних кишень або ясенній рідині пацієнтів із захворюваннями пародонта, ускладнюють пошук етіотропних засобів для лікування цих патологій. Водночас названі фактори можуть пояснювати успішне застосування актуальних принципів комплексної терапії, що передбачає загальне зниження рівня мікробного навантаження та застосування подальших підтримувальних заходів для контролю назубних біоплівок.

Втім, певна частка пацієнтів не відповідає на стандартизоване лікування ГП та потребує використання більш індивідуалізованих підходів, що враховують більшу кількість супутніх факторів розвитку цієї патології. Одним із таких підходів тривалий час залишалось призначення системної антибактеріальної терапії широкого спектра дії для пацієнтів з агресивним прогресуванням ГП, яке не вдавалося стабілізувати лише локальним контролем кількості біоплівок. Водночас ризики виникнення антибіотикорезистентності, загальносоматичних ускладнень, розвитку ще більш критичних дисбіозів мікробіому травної системи все більше обмежували такий спосіб контролю запального процесу в пародонті та пояснювали необхідність пошуку більш таргетного лікування для пацієнтів різних груп.

Згідно з отриманими під час нашого дослідження даними, склад мікробіому пародонтальних кишень відрізнявся у чоловіків і жінок із ГП. У межах іншого дослідження у лабораторних умовах вивчали вплив різних статевих гормонів на склад мікробіому; за висновками авторів, гормональний фон безпосередньо не спричиняв дисбіоз біоплівок [12]. Однак, за даними бактеріологічного дослідження інші автори довели вплив статевих гормонів не лише на інтенсивність імунної відповіді пацієнтів на наявну біоплівку, але й безпосередньо на її склад [4]. Крім того, особливості ґендерної поведінки осіб, зокрема відповідальність за власне стоматологічне здоров'я та підтримка індивідуальної гігієни ротової порожнини мають істотний вплив на виникнення та перебіг ГП [2].

У чоловіків визначено вищий загальний рівень мікробного навантаження дослідженими представниками пародонтальної мікрофлори. У них частіше виявляли *P. intermedia*, яку висівали у зразках 80,0 % чоловіків із найвищим рівнем мікробного навантаження цього виду – 6,51 [6,33; 7,34] lg КУО/мл. *P. intermedia* належить до грамнегативних анаеробних бактерій помаранчевого комплексу і за патогенними властивостями подібний до основного відомого пародонтопатогена *Porphyromonas gingivalis*, спричиняє колонізацію назубних біоплівок бактеріями червоного комплексу [13]. Крім того, *P. intermedia* викликає вивільнення прозапальних цитокінів у тканинах пародонта з наступною активацією остеокластів, активацією матриксних металопротеїназ і резорбцією кісткової тканини альвеолярних відростків щелеп [13].

Зіставні дані отримано під час досліджень ясенної рідини пацієнтів методами секвенування 16S рРНК та полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у режимі реального часу. Дослідники виявили асоційований зі статтю склад мікробіому та більшу поширеність *P. intermedia* у пацієнтів чоловічої статі [4,14,15].

У жінок як бактерію, що домінувала в пародонтальних кишенях, визначено *F. nucleatum*, яку виявили у 86,4 % пацієнток із рівнем контамінації 5,43 [5,22; 5,71] lg КУО/мл. Отримані результати відповідають висновкам іншого дослідження, за даними якого також було встановлено переважання *F. nucleatum* у жінок (у 81,8 % випадків) [16]. В одному з найновіших досліджень також було встановлено достовірне ($p < 0,05$) переважання *F. nucleatum* у жінок порівняно з чоловіками [16]. *F. nucleatum* визначають як первинний ініціатор розвитку

ГП, оскільки ця бактерія може знижувати інтенсивність локальної імунної відповіді у тканинах пародонта пацієнтів, а отже зумовлювати прогресування ГП [15,17].

A. actinomycetemcomitans часто виявляють у пацієнтів з тяжким клінічним перебігом ГП (стадія IV, ступінь С) [18]. Ці бактерії зеленого комплексу створюють мікробні консорціуми з бактеріями червоного комплексу, знижують активність нейтрофілів і руйнують колагенові волокна у тканинах пародонта [19]. *A. actinomycetemcomitans* виявлено у зразках 80,0 % чоловіків і 68,2 % жінок, нерідко він був компонентом мікробних асоціацій в зубоясенних кишенях. Відомі результати схожих мікробіологічних досліджень вмісту пародонтальних кишень, за якими частота виявлення *A. actinomycetemcomitans* була мінімальною [10,19]. За даними одного з досліджень, частота виявлення цієї бактерії була вдвічі вищою у молодих чоловіків із ГП порівняно з жінками [15], натомість в іншій праці показано, що концентрація цієї бактерії у жінок була недостовірно ($p > 0,05$) вищою, ніж у чоловіків [14].

За результатами бактеріологічного дослідження, як найпоширенішу бактерію в ясенній рідині чоловіків і жінок із ГП визначено *P. micra*, яку зафіксовано у 90,0 % зразків пацієнтів. Ці дані майже вдвічі перевищують результати, встановлені у нашому дослідженні, – у 60,0 % чоловіків і 45,5 % у жінок [16]. Інший автори, дослідивши ясенну рідину чоловіків і жінок віком понад 35 років, *P. micra* виявили у 57,7 % обстежених, тобто отримали зіставні дані щодо поширеності цього мікроорганізму [20].

Згідно з результатами дослідження мікробіому ясенної рідини, проведеного методом ПЛР, концентрація *P. micra* була недостовірно ($p > 0,05$) вищою у чоловіків [14]. Відомо, що *P. micra* – анаеробна грампозитивна бактерія помаранчевого комплексу, яка може уникати протидії макрофагів та інгібує остеогенну активність остеобластів [17]. Вона визначена також як важлива складова пародонтопатогенних комплексів, що прискорює прогресування ГП [8,16].

Встановлені відмінності за частотою виявлення *P. micra* можна пояснити різними методологіями досліджень, етнічними особливостями пацієнтів, використанням різних поживних середовищ тощо.

Частота виявлення представника зеленого комплексу бактерій *E. corrodens* зіставна у чоловіків і жінок, хоча концентрація цих бактерій у пацієнтів чоловічої статі була достовірно ($p = 0,023$) вищою. У науковій літературі є дані про виявлення *E. corrodens* у пародонтальних кишенях 76,0 % обстежених пацієнтів із ГП [20]. В іншій роботі достовірних відмінностей за контамінацією *E. corrodens* в чоловіків і жінок виявлено не було [14]. *E. corrodens* – це грамнегативна бактерія, що є вторинним колонізатором назубних біоплівок і спричиняє колонізацію мікроорганізмів помаранчевого комплексу [20,21].

Згідно з отриманими результатами, у чоловіків встановлено більшу різноманітність мікробіому пародонтальних кишень. Так, у 70,0 % чоловіків, у яких взято зразки вмісту пародонтальних кишень, зафіксовано три або більше види мікрофлори, а в жінок цей показник становив 45,5 %. Наведені результати зіставні з висновками іншого дослідження, за якими серед обстежених більше видове різноманіття мікробіому вмісту пародонтальних кишень було виявлено саме у чоловіків [4].

Важливим обмеженням проведеного дослідження стало використання культурального методу вивчення мікробіому, який не дає змоги визначити весь спектр штамів мікроорганізмів у пацієнтів із ГП. Зокрема, слід наголосити на неможливості оцінювання мікробної контамінації *Porphyromonas gingivalis, Treponema denticola* та *Tannerella forsythia*, які належать до бактерій червоного комплексу, проте культивування ускладнене, а молекулярно-генетичні методи забезпечують частіше їх виявлення.

Сучасні методи ідентифікації мікрофлори включають ПЛР і секвенування наступного покоління, які дають змогу визначити більш повний видовий склад мікробіому, виявити нові пародонтопатогенні бактерії та встановити відносну частку видів бактерій у його складі [4,8]. Водночас широке використання таких методів обмежує низька доступність і висока вартість.

Культуральні дослідження залишаються важливим інструментом для масової мікробіологічної діагностики, адже дають змогу встановити кількісний склад і колонізаційний потенціал конкретних видів бактерій, не потребують високовартісного обладнання та реактивів, і тому можуть бути використані в більшості бактеріологічних лабораторій.

Додатковим обмеженням дослідження став відносно невеликий обсяг вибірки, що необхідно враховувати під час інтерпретації результатів.

Висновки

1. Виявлено статистично значущі ($p = 0,032$) відмінності за частотою виявлення та рівнем контамінації окремих пародонтопатогенних бактерій у чоловіків і жінок.

2. У чоловіків виявлено вищий рівень мікробної контамінації та більшу частоту багатокомпонентних асоціацій із переважанням у складі мікробіому *P. intermedia*. Для жінок найбільш поширеним пародонтопатогеном був *Fusobacterium nucleatum*, який визначали і в монокультурі, й у складі мікробних комплексів.

Перспективи подальших досліджень включають поглиблене вивчення видового складу мікробіому ясенної рідини та слини пародонтологічних пацієнтів із використанням високоспецифічних методів мікробіологічної діагностики. Перспективним є розроблення персоніфікованих планів лікування запальних захворювань пародонта з урахуванням статі пацієнтів та особливостей мікробіому їхніх назубних біоплівок, що може сприяти підвищенню клінічної ефективності лікування. Крім того, важливим напрямом для детального дослідження може стати визначення впливу пробіотичних препаратів на склад мікрофлори у чоловіків і жінок та, відповідно, клінічний перебіг і ефективність проведеного лікування ГП.

Декларація щодо використання ШІ
Автори не використовували інструменти штучного інтелекту під час підготовки рукопису.

Фінансування
Дослідження здійснено без фінансової підтримки.

Конфлікт інтересів: відсутній.
Conflicts of interest: author has no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 15.06.2026
Після доопрацювання / Revised: 31.08.2026
Схвалено до друку / Accepted: 09.09.2026

Відомості про автора:
Помпій О. О., PhD, доцент каф. стоматології, Державний заклад «Луганський державний медичний університет», м. Рівне, Україна.
ORCID ID: 0000-0001-7993-8744

Information about the author:
Pompii O. O., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Dentistry, State Establishment "Lugansk State Medical University", Rivne, Ukraine.

Олександр Помпій (Oleksandr Pompii)
stifler2637@gmail.com

References

1. Dong A, Paju S, Leskelä J, Manzoor M, Putaala J, Ylikotila P, et al. Microbial burden of periodontal diseases and its clinical application: The stage, grade, and furcation matter. J Periodontol. 2026;1-14. doi: 10.1002/jper.70140
2. Costa B, Alves VF, Cassiano LS, Nascimento GG, Paiva V, Silva L, et al. Effect of strict oral hygiene on self-rated halitosis and quality of life in patients with periodontitis: a secondary randomized controlled trial analysis. Braz Oral Res. 2026;40:e021. doi: 10.1590/1807-3107bor-2026.vol40.021
3. Molina A, Meyle J, Ram D, Chun YP, Colmenares ME, Davidovich E. Periodontal Diseases and Conditions in Children and Adolescents Associated With Systemic Disorders: A Systematic Review. J Clin Periodontol. 2026;53(7):1199-225. doi: 10.1111/jcpe.70109
4. Zhao YQ, Kuang BF, Dusenge MA, Liu Q, Zhang FY, Zhou YH. Sex-specific variations in subgingival microbiome of elderly patients with moderate periodontitis: an exploratory study. Front Genet. 2026;17:1791446. doi: 10.3389/fgene.2026.1791446
5. Kang Z, Huang H, Lin J, Niu Y, Chen J, Tang J, et al. Unraveling Oral Dysbiosis: Microbial Complexity in Common Oral Diseases. Microbiologyopen. 2026;15(3):e70305. doi: 10.1002/mbo3.70305
6. Jimenez de Nunzio S, Pilo J, Bruna Del Cojo M, Arias-Macias CM, Manso de Gustin B, Nunes F, et al. Clinical Profile, Risk Factors, and Microbial Dysbiosis in Periodontitis: Findings from an Adult Cohort and Microbiome-Based Predictive Models. J Clin Med. 2026;15(8):2994. doi: 10.3390/jcm15082994
7. Kurtzman GM, Horowitz RA, Johnston R, Lanphier L. Oral Biofilm and Gender-Specific Health Considerations. Cureus. 2025;17(8):e91289. doi: 10.7759/cureus.91289
8. Xu T, Wei Z, Zeng Q, Feng Q, Zhi M. Unveiling potential driver taxa in subgingival plaque and their roles in mediating periodontitis progression. J Oral Microbiol. 2026;18(1):2609452. doi: 10.1080/20002297.2025.2609452
9. Pu R, Wang Z, Chen Y, Zhou D, Yang G, Jiang Z. Association between oral microbial diversity and periodontitis in a nationally representative U.S. population: A cross-sectional study. J Periodontol. 2026;97(7):1575-86. doi: 10.1002/jper.70101
10. Lafaurie GI, Castillo DM, Iniesta M, Sanz M, Gómez LA, Castillo Y, et al. Differential analysis of culturable and unculturable subgingival target microorganisms according to the stages of periodontitis. Clin Oral Investig. 2023;27(6):3029-43. doi: 10.1007/s00784-023-04907-5
11. Seo SH, Lee JW, Oh S, Hong JS, Lee BS, Kwon SJ, et al. Machine learning reveals microbiome differences by periodontitis severity. PLoS One. 2026 May 21;21(5):e0349686. doi: 10.1371/journal.pone.0349686
12. Cornejo Ulloa P, van der Veen MH, Brandt BW, Buijs MJ, Krom BP. The effect of sex steroid hormones on the ecology of *in vitro* oral biofilms. Biofilm. 2023;6:100139. doi: 10.1016/j.bioflm.2023.100139
13. Zhang S, Zhao Y, Lalsiamthara J, Peng Y, Qi L, Deng S, et al. Current research progress on *Prevotella intermedia* and associated diseases. Crit Rev Microbiol. 2025;51(4):545-62. doi: 10.1080/1040841X.2024.2390594
14. Benn AM, Heng NC, Thomson WM, Sissons CH, Gellen LS, Gray AR, et al. Associations of sex, oral hygiene and smoking with oral species in distinct habitats at age 32 years. Eur J Oral Sci. 2022;130(1):e12829. doi: 10.1111/eos.12829
15. Zhao YQ, Zhou YH, Zhao J, Feng Y, Gao ZR, Ye Q, et al. Sex Variations in the Oral Microbiomes of Youths with Severe Periodontitis. J Immunol Res. 2021;2021:8124593. doi: 10.1155/2021/8124593
16. Rams TE, Gupta CS. Povidone-Iodine Antimicrobial Activity In Vitro Against Periodontal Bacterial Pathogens. Cureus. 2026;18(1):e101128. doi: 10.7759/cureus.101128
17. Li Z, Wang P, Gao H, Zhi M, Gu X, Sun T, et al. Parvimonas micra exacerbates periodontitis by infiltrating host cells through TmpC and circumventing lysosomal elimination via AppA. EBioMedicine. 2026;125:106187. doi: 10.1016/j.ebiom.2026.106187
18. Sigusch B, Kranz S, Heyder M, Weber A, Güllmar A, Mahmudova N, et al. Peridontopathogenic key species in correlation to the current classification system. Clin Oral Investig. 2025;29(7):339. doi: 10.1007/s00784-025-06413-2
19. Khzam N, Kujan O, Haubek D, Miranda LA. Serotype Distribution of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* in Periodontitis Patients. Pathogens. 2025;14(8):805. doi: 10.3390/pathogens14080805
20. Jepsen K, Falk W, Brune F, Fimmers R, Jepsen S, Bekeredjian-Ding I. Prevalence and antibiotic susceptibility trends of periodontal pathogens in the subgingival microbiota of German periodontitis patients: A retrospective surveillance study. J Clin Periodontol. 2021;48(9):1216-27. doi: 10.1111/jcpe.13468
21. Ojha M, Amrita, Gupta D, Verma V. The chronicles of green complex bacteria. J Oral Maxillofac Pathol. 2024;28(4):633-40. doi: 10.4103/jomfp.jomfp_121_24

УДК 159.922.8:616.89-008.44:004.738.5]-057.87
DOI: 10.14739/2310-1210.2026.6.356127

Особливості інтернет-залежності та залежності від смартфона у студентів на етапі адаптації до навчання: результати пілотного дослідження

О. Є. Федорців[A,E,F], **О. Р. Боярчук**[A,F], **А. В. Чорномидз**[B,C,D], **І. Б. Чорномидз**[B,D], **М. І. Кінаш**[B,E]

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

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

В умовах пролонгованого макросоціального стресу та вимушеної тотальної цифровізації освітнього процесу в Україні проблема поширення кіберзалежності серед студентської молоді набуває критичного значення та потребує оновлених діагностичних і превентивних підходів.

Мета роботи – дослідити особливості формування інтернет-залежності та смарт-адикції у студентів на етапі первинної адаптації до навчання, а також апробувати розроблений психодіагностичний інструментарій у межах пілотного етапу комплексного дослідження.

Матеріали і методи. Проведено пілотне крос-секційне дослідження студентів першого курсу (n = 61, віком 16–18 років). Використано авторську анкету для оцінювання поведінкових патернів і ціннісних орієнтацій, а також стандартизовану Шкалу кіберзалежності Юр'євої–Шорнікова (YSCAS). Статистично дані опрацьовано методами дескриптивної та інференційної статистики.

Результати. Встановлено високу поширеність ризику та клінічно значущої кіберзалежності (сумарно 68,8 %). В умовах дистанційного навчання екранний час (у середньому 8–10 год/добу) має переважно утилітарний характер, а ключовим маркером адикції стає втрата виконавчого контролю над поведінкою (r = 0,74). Головним науковим результатом є математично підтверджений феномен когнітивного дисонансу та заперечення: зафіксовано відсутність значущої кореляції (r = 0,048, p = 0,71) між об'єктивною тяжкістю адикції та суб'єктивним визнанням проблеми (61,1 % осіб із залежністю повністю її заперечують). Виявлено «парадокс часу» (особи з гострим дефіцитом часу витрачають на перебування онлайн до 7 год/добу) та сильну обернену кореляцію між інтенсивністю залежності і суб'єктивним відчуттям щастя (r = -0,82). Доведено нівелювання фактора урбанізації на тяжкість адикції.

Висновки. Проблемне використання смартфона на етапі адаптації є ескапістською, неефективною копінг-стратегією для компенсації дефіциту внутрішнього спокою та міжособистісної близькості. Зважаючи на наявність потужних механізмів психологічного захисту та стійкого заперечення проблеми, традиційні інформаційні методи профілактики є недієвими; майбутні інтервенції мають фокусуватися на розвитку емоційної саморегуляції та формуванні нецифрових копінг-стратегій.

Ключові слова: кіберзалежність, інтернет-адикція, когнітивний дисонанс, психологічне заперечення, ескапізм, парадокс часу, студентська молодь, макросоціальний стрес.

Запорізький медичний журнал. 2026. Т. 28, № 6(159). С. 557-565

The specific features of Internet and smartphone addiction among university students during the university adaptation period: results of a pilot study

O. Ye. Fedortsiv, O. R. Boyarchuk, A. V. Chornomydz, I. B. Chornomydz, M. I. Kinash

Under the conditions of chronic societal stress associated with the ongoing armed conflict in Ukraine and the rapid, forced digitalization of the educational process in Ukraine, the spread of problematic Internet and smartphone use (PISU) among university students has become a critical issue requiring updated diagnostic and preventive approaches.

Aim. To investigate the specific features of Internet and smartphone addiction formation among students during their primary adaptation to university, and to pilot the developed psychodiagnostic toolkit as part of a larger planned study.

Materials and methods. A pilot cross-sectional study was conducted among first-year students (n = 61, age 16–18 years). An original questionnaire was utilized to assess behavioral patterns and value orientations, alongside the standardized Yuryeva–Shornikov Cyber Addiction Scale (YSCAS). Statistical data processing was performed using descriptive and inferential statistics methods.

Results. A high prevalence of at-risk and clinically significant PISU was identified (totaling 68.8 %). Under distance learning conditions, daily screen time (mean 8–10 hours/day) was predominantly utilitarian in nature, with loss of executive control over behavior identified as the key marker of addiction (r = 0.74). Notably, a statistically identified pattern of cognitive dissonance and denial was observed: no significant correlation was found between the objective severity of PISU and its subjective recognition (r = 0.048, p = 0.71) with 61.1 % of individuals classified as PISU-positive completely denying the problem. A self-reported "time paradox" was identified (individuals reporting an acute lack of time spending up to 7 h/day online), alongside a strong inverse correlation between addiction intensity and subjective happiness (r = -0.82). The urbanization factor showed no significant impact on PISU severity.

Keywords: cyber addiction, Internet addiction, cognitive dissonance, psychological denial, escapism, time paradox, university students, macro-social stress.

Zaporozhye Medical Journal. 2026;28(6):557-565

© The Author(s) 2026. This is an open access article under the Creative Commons CC BY 4.0 license

Conclusions. Problematic smartphone use during the adaptation stage may function as an escapist and potentially maladaptive coping strategy to compensate for deficits in inner peace and interpersonal intimacy. Given the apparent strength of psychological defense mechanisms and the prevalent denial of the problem, traditional information-based prevention approaches may have limited effectiveness in this population. Future interventions in larger controlled studies should focus on developing emotional self-regulation and fostering non-digital coping strategies.

Цифровізація суспільства істотно змінила структуру поведінкових ризиків у підлітковому та молодіжному середовищі. Поряд із хімічними адикціями дедалі більшого значення набувають нехімічні (поведінкові) форми залежності, зокрема інтернет-залежність [1]. Особливо вразливою групою є молодь, соціалізація якої відбувається в умовах постійної інтеграції цифрових технологій у навчання, комунікацію та дозвілля [2,3].

За даними сучасних метааналізів, поширеність інтернет-залежності серед студентів коливається в межах 10–30 % [4,5,6]. Встановлено її асоціацію з підвищеним рівнем тривожності, депресивними проявами, порушеннями сну та зниженням академічної успішності [7,8,9,10]. У низці нейробіологічних досліджень встановлено зв'язок проблемного використання інтернету з порушеннями когнітивного контролю та імпульс-регуляторних механізмів [11,12,13,14,15].

Вітчизняні дослідження підтверджують вплив інтернет-залежності на трансформацію ціннісних орієнтацій молоді та особливості соціальної взаємодії [16,17]. Окрему роль відіграють соціально-демографічні чинники, зокрема урбанізація, що змінює характер міжособистісної комунікації та потенційно модифікує ризик розвитку цифрових адикцій [18].

Особливості інтернет-залежності серед української студентської молоді в умовах тривалого макросоціального стресу залишаються недостатньо вивченими. Пандемія COVID-19, а згодом повномасштабна війна створили ситуацію хронічного психоемоційного напруження, що супроводжується зміною способів навчання, комунікації та отримання інформації [19]. У цих умовах цифрові пристрої виконують не лише освітню, але й компенсаторну функцію. За даними національних опитувань (Gradus Research, 2023) [20], середня тривалість перебування українців в інтернет-середовищі перевищує 4 години на добу, а серед активних користувачів – понад 8 годин. Для студентів перших курсів цей період збігається з етапом первинної адаптації до навчання, що супроводжується зміною соціального статусу, зростанням академічного навантаження та зменшенням зовнішнього контролю. Поєднання адаптаційного стресу та високої доступності цифрового середовища може спричиняти формування неадаптивних моделей поведінки, зокрема призводити до використання соціальних мереж як провідної стратегії емоційної регуляції.

Незважаючи на наявність міжнародних досліджень, питання взаємозв'язку соціально-демографічних характеристик, ціннісних орієнтацій і ризику цифрових залежностей у студентів на ранньому етапі навчання в умовах макросоціального стресу в Україні потребує додаткового емпіричного вивчення.

Мета роботи

Дослідити особливості формування інтернет-залежності та смарт-адикції у студентів на етапі первинної адаптації до навчання, а також апробувати розроблений психодіагностичний інструментарій у межах пілотного етапу комплексного дослідження.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження здійснено у форматі пілотного крос-секційного (одномоментного) опитування. Воно є першим етапом запланованого комплексного дослідження, спрямованого на вивчення особливостей адиктивної поведінки серед молоді Тернопільської області.

Опитування проведено серед студентів 1 курсу медичного факультету Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України. Посилання на анкету, створену в сервісі Google Forms, було розіслано студентам першого курсу. Участь у дослідженні була добровільною та анонімною. Персональні дані, IP-адреси та електронні скриньки не збирали. Додатковий контакт із респондентами після проходження опитування не підтримували.

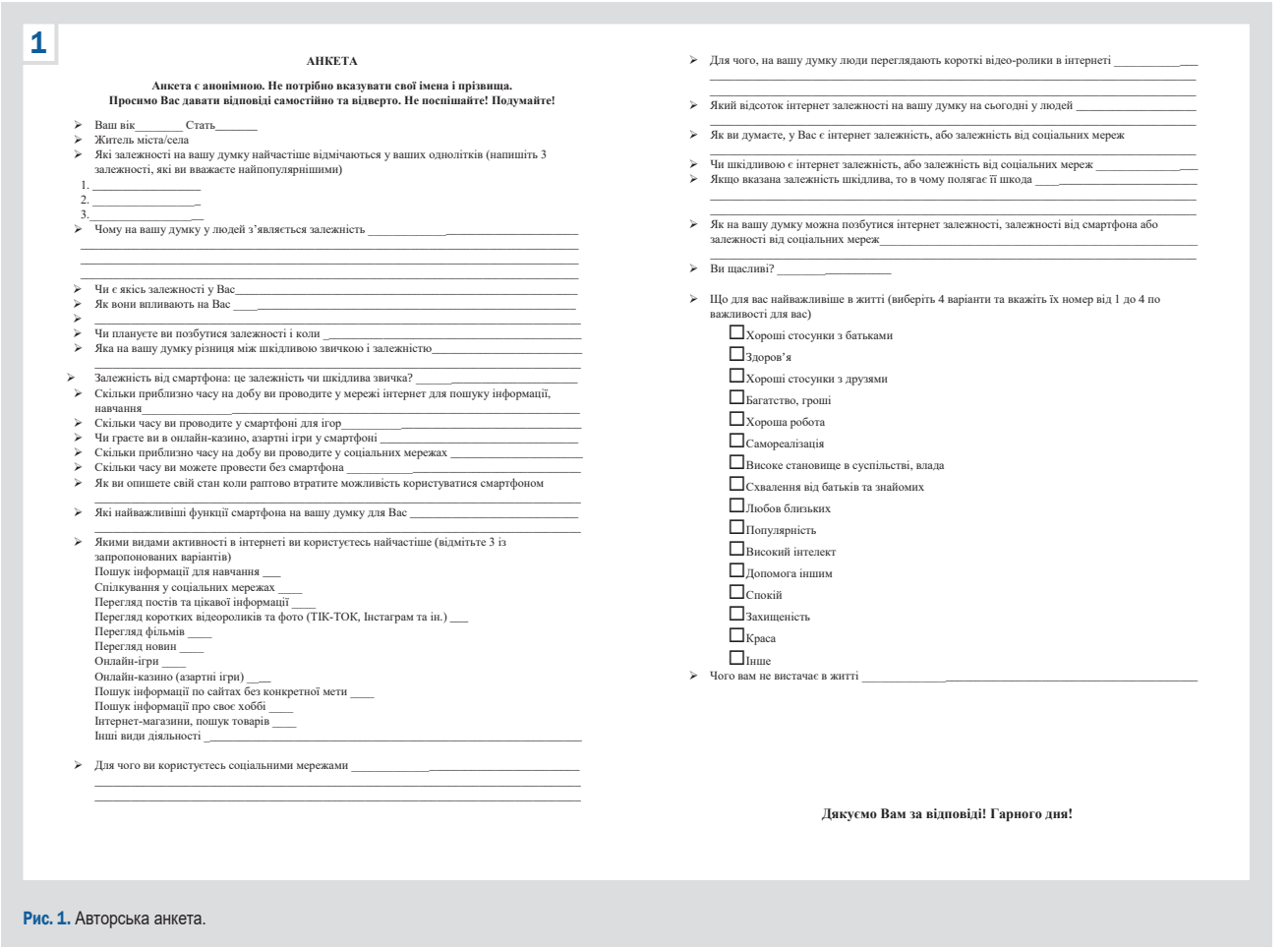
Формування вибірки мало випадковий характер із добровільною самоселекцією (у дослідженні взяли участь студенти, які виявили бажання відповісти на запитання анкети). До статистичного аналізу включали лише анкети респондентів віком до 18 років включно. Дані, отримані від осіб старшого віку, до фінального масиву не включали. Загальний обсяг фінальної вибірки – 61 особа (n = 61), віковий діапазон – 16–18 років.

Дослідження проведено відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження схвалено комісією з біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України (висновок від 20.01.2026 року № 84).

Збір емпіричних даних здійснено за допомогою комплексного інструментарію, який складався з двох основних блоків:

1. Авторська анкета *(рис. 1)*, розроблена для комплексного аналізу соціально-демографічних характеристик, особливостей використання цифрових пристроїв, суб'єктивного сприйняття проблеми залежності та ціннісних орієнтацій. Анкета включала чотири змістовні субблоки: a) соціально-демографічний (вік, стать, місце проживання); b) поведінковий – кількісна оцінка екранного часу з диференціацією на освітні потреби (пошук інформації, навчання) та розважальний контент (соціальні мережі, відеоігри), а також толерантність до відсутності смартфона; c) когнітивно-рефлексивний – вивчення обізнаності студентів щодо поширеності залежностей, розуміння їхньої етіології, оцінка шкоди та рівня суб'єктивного визнання наявності адикції у себе; d) ціннісно-смисловий – ранжування базових життєвих цінностей (із 16 запропонованих варіантів) та відкриті проєктивні запитання для виявлення суб'єктивно переживаних життєвих дефіцитів і рівня особистісного щастя.

2. Шкала кіберзалежності Юр'євої–Шорнікова (YSCAS) [21]. Для об'єктивізації та клініко-психологіч-



АНКЕТА

Анкета є анонімною. Не потрібно вказувати свої імена і прізвища.
Просимо Вас давати відповіді самостійно та відверто. Не поспішайте! Подумайте!

- Ваш вік_____ Стать_____
- Житель міста/села
- Які залежності на вашу думку найчастіше відмічаються у ваших однолітків (напишіть 3 залежності, які ви вважаєте найпопулярнішими)
  1. _____
  2. _____
  3. _____
- Чому на вашу думку у людей з'являється залежність _____
- Чи є якісь залежності у Вас_____
- Як вони впливають на Вас _____
- _____
- Чи плануєте ви позбутися залежності і коли _____
- Яка на вашу думку різниця між шкідливою звичкою і залежністю_____
- Залежність від смартфона: це залежність чи шкідлива звичка? _____
- Скільки приблизно часу на добу ви проводите у мережі інтернет для пошуку інформації, навчання_____
- Скільки часу ви проводите у смартфоні для ігор_____
- Чи граєте ви в онлайн-казино, азартні ігри у смартфоні _____
- Скільки приблизно часу на добу ви проводите у соціальних мережах _____
- Скільки часу ви можете провести без смартфона _____
- Як ви опишете свій стан коли раптово втратите можливість користуватися смартфоном _____
- Які найважливіші функції смартфона на вашу думку для Вас _____
- Якими видами активності в інтернеті ви користуєтесь найчастіше (відмітьте 3 із запропонованих варіантів)
  Пошук інформації для навчання ___
  Спілкування у соціальних мережах ____
  Перегляд постів та цікавої інформації ____
  Перегляд коротких відеороликів та фото (ТІК-ТОК, Інстаграм та ін.) ___
  Перегляд фільмів ____
  Перегляд новин ____
  Онлайн-ігри ____
  Онлайн-казино (азартні ігри) ____
  Пошук інформації по сайтах без конкретної мети ____
  Пошук інформації про своє хоббі ____
  Інтернет-магазини, пошук товарів ____
  Інші види діяльності _____
- Для чого ви користуєтесь соціальними мережами _____
- Для чого, на вашу думку люди переглядають короткі відео-ролики в інтернеті _____
- Який відсоток інтернет залежності на вашу думку на сьогодні у людей _____
- Як ви думаєте, у Вас є інтернет залежність, або залежність від соціальних мереж _____
- Чи шкідливою є інтернет залежність, або залежність від соціальних мереж _____
- Якщо вказана залежність шкідлива, то в чому полягає її шкода _____
- Як на вашу думку можна позбутися інтернет залежності, залежності від смартфона або залежності від соціальних мереж_____
- Ви щасливі? _____
- Що для вас найважливіше в житті (виберіть 4 варіанти та вкажіть їх номер від 1 до 4 по важливості для вас)
  - ☐ Хороші стосунки з батьками
  - ☐ Здоров'я
  - ☐ Хороші стосунки з друзями
  - ☐ Багатство, гроші
  - ☐ Хороша робота
  - ☐ Самореалізація
  - ☐ Високе становище в суспільстві, влада
  - ☐ Схвалення від батьків та знайомих
  - ☐ Любов близьких
  - ☐ Популярність
  - ☐ Високий інтелект
  - ☐ Допомога іншим
  - ☐ Спокій
  - ☐ Захищеність
  - ☐ Краса
  - ☐ Інше
- Чого вам не вистачає в житті _____

Дякуємо Вам за відповіді! Гарного дня!

Рис. 1. Авторська анкета.

ної верифікації проблемного використання інтернету застосовано стандартизовану методику YSCAS. Опитувальник складався з 12 пунктів, що охоплюють ключові симптоми адикції (втрата контролю, синдром відміни, соціальна дезадаптація, соматичні прояви). Кожен пункт оцінювали за п'ятибальною шкалою Лікерта (від «дуже рідко» до «дуже часто»). Результати інтерпретували за нормативними критеріями: ≤33 бали – немає залежності; 34–46 балів – тенденція до формування кіберзалежності (група ризику); ≥47 балів – сформована кіберзалежність.

Здійснили багатоступеневий якісний аналіз відкритих текстових відповідей на запитання:

1. Первинне очищення масиву (усунення технічних символів, повторів, формально некоректних відповідей);
2. Виокремлення смислових одиниць;
3. Тематичне групування відповідей у категорії;
4. Кількісна оцінка частоти згадувань кожної категорії.

Короткі жартівливі або нейтральні відповіді, що не містили змістового навантаження, визначали до категорії «неінформативні». Для допоміжної первинної структуризації текстових масивів застосовано алгоритми автоматизованого семантичного аналізу з подальшою експертною верифікацією дослідником. Остаточне формування тематичних категорій здійснили автори дослідження.

Статистично дані опрацьовано з застосуванням методів дескриптивної та аналітичної статистики. Для кількісних показників обчислено середнє значення (M), медіану (Me) та стандартне відхилення (SD); для категоріальних змінних – частоти та відсотки. Нормальність розподілу перевірено за критерієм Шапіро–Вілка. Для аналізу взаємозв'язків між кількісними змінними використано коефіцієнт кореляції Пірсона; для порядкових змінних – коефіцієнт рангової кореляції Спірмена. Порівняння незалежних груп (за статтю та типом місця проживання) здійснено за допомогою U-критерію Манна–Вітні. Частково пропущені відповіді аналізували за принципом доступних даних (available case analysis). Анкети без заповненої шкали YSCAS до статистичного аналізу не включали. Рівень статистичної достовірності визначено при $p < 0,05$. Первинну обробку та візуалізацію виконано у Microsoft Excel. Поглиблений статистичний аналіз проведено з використанням програмного пакету Statistica 10.0 (StatSoft Inc.).

Результати

Відповідно до дизайну дослідження та структури застосованого діагностичного інструментарію, виклад емпіричних результатів підпорядковано логіці переходу від суб'єктивних оцінок респондентів до об'єктивної психометричної верифікації. На першому етапі проаналізовано дані авторської анкети, що дало змогу послідовно розкрити соціально-демографічний профіль вибірки, поведінкові патерни використання цифрових пристроїв, когнітивно-рефлексивну обізнаність сту-

дентів та їхні ціннісно-смислові орієнтири. На другому етапі представлено результати клініко-психологічної об'єктивізації проблемного використання інтернету за допомогою стандартизованої шкали Юр'євої–Шорнікова (YSCAS), після чого здійснено кореляційний аналіз для виявлення глибинних взаємозв'язків між усіма блоками дослідження.

Соціально-демографічний профіль вибірки. У межах пілотного дослідження проаналізовано відповіді 61 респондента віком від 16 до 18 років (медіана віку становила 17 років). Віковий розподіл вибірки є характерним для студентів початкових курсів: найбільшу частку становлять 17-річні особи (54,1 %, 33 студенти), далі – 18-річні (39,3 %, 24 особи), а 16-річні становлять найменшу групу (6,6 %, 4 особи). Структура вибірки за статтю характеризується переважанням жінок, частка яких становила 72,1 % (44 особи), частка чоловіків – 27,9 % (17 осіб). За місцем проживання більшість опитаних є жителями міст – 68,9 % (42 особи), жителі сільської місцевості становили 31,1 % (19 осіб).

Поведінковий патерн використання цифрових технологій. Аналіз кількісних показників екранного часу показав високу інтенсивність залученості студентів до віртуального середовища. Сумарний щоденний час перебування онлайн у середньому становив 8–10 годин. Структура цифрової активності мала виражений змішаний характер із домінуванням освітніх потреб: 88,1 % респондентів використовували інтернет насамперед для навчання та пошуку інформації. Водночас розважальний контент і комунікація становлять чималу частку екранного часу. Зокрема, використання соціальних мереж зазначили 81,4 % опитаних, перегляд коротких відео (формату TikTok / Reels) – 59,3 %, а залученість до онлайн-ігор – 20,3 %. При цьому визначено певну специфіку залежно від статі. Зокрема, якщо жінки частіше використовували соціальні мережі, то чоловіки мали вищу схильність до ігрового контенту, витрачаючи на нього до 7–8 годин на добу порівняно з 0–1 годиною у жінок.

Важливим поведінковим маркером стала оцінка толерантності студентів до відсутності смартфона. Попри високий загальний екранний час, 43,1 % респондентів декларують спокій при відлученні від гаджета, а 23,8 % стверджують, що здатні обходитися без нього кілька днів. Однак більша частина вибірки (57,0 %) зазначила виникнення психологічного дискомфорту: 44,6 % опитаних описували свій стан як розгубленість, а 12,3 % зауважили гострі реакції, як-от сильну тривогу чи паніку. Близько 30,5 % опитаних визнали, що не здатні витримати без смартфона більше ніж кілька годин, що може свідчити про формування синдрому відміни.

У структурі усвідомлюваних загроз інтернет-залежності домінували три ключові категорії (*рис. 2*):

1. Екзистенційно-часова шкода – майже половина опитаних (46,2 %) розглядали залежність як безповоротну втрату життєвого часу, а 26,9 % мали відчуття відриву від реальності;

2. Соматична шкода – 34,6 % респондентів зазначили погіршення фізичного здоров'я (зокрема зору, постави та якості сну);

3. Функціональна шкода – 30,8 % опитаних зазначили зниження загальної продуктивності, а 23,1 % – когнітивну деградацію (порушення пам'яті та концентрації уваги).

Крім того, студенти визначили негативний вплив у психологічній сфері (19,2 %) та ризики соціальної ізоляції (15,4 %), що пов'язані з деформацією міжособистісної комунікації та стосунків. Отже, попри виявлену раніше відсутність персональної критики до власного стану, респонденти показали високу обізнаність щодо багатогранності деструктивного впливу кіберзалежності на основні сфери життєдіяльності.

Когнітивно-рефлексивна оцінка адиктивної поведінки. Дослідження рівня обізнаності студентів показало, що молодь адекватно оцінювала поширеність різних видів залежностей у своєму середовищі *(рис. 3)*. Найчастіше респонденти зазначали хімічні адикції, як-от нікотинову (85,2 %) та алкогольну (60,7 %). Показово, що інтернет-залежність посідає третє місце за частотою згадувань (59,0 %), випереджаючи ігрову та харчову поведінкові адикції. Розуміння етіології цих станів також виявилося доволі глибоким: студенти зазначили нейробіологічні чинники (24,6 % згадок про дофамінову систему), соціальний тиск (23,0 %), а також психологічні тригери, такі як стрес (19,7 %) та ескапізм (13,1 %).

Респонденти чітко диференціювали поняття «звичка» та «залежність». Як ключові критерії залежності опитані визначили суттєві труднощі при спробі відмови (45,9 %) та порушення життєдіяльності без об'єкта адикції (36,1 %). Абсолютна більшість (83,1 %) класифікувала надмірне використання смартфона саме як залежність. Проте, незважаючи на високу загальну обізнаність щодо шкоди цифрових адикцій, рівень суб'єктивного визнання проблеми у себе залишається амбівалентним. Лише 47,5 % респондентів відкрито підтвердили наявність у себе інтернет-залежності, 30,5 % мали сумніви, а 22,0 % категорично її заперечили *(рис. 4)*.

Ціннісно-смислові орієнтири та суб'єктивне благополуччя. Ранжування базових життєвих цінностей дало підстави спростувати стереотипи про домінування віртуальних статусних орієнтирів у сучасної молоді. Абсолютним пріоритетом для студентів визначено здоров'я, яке стабільно посідає перші позиції у рейтингу. Наступними за значущістю є хороші стосунки з батьками та друзями, а також самореалізація. Матеріальні цінності опитані розглядали переважно як інструментальні, а соціальний статус, влада чи популярність опинилися на останніх позиціях.

Оцінюючи власний рівень суб'єктивного благополуччя, понад 60 % респондентів визначили себе як щасливих людей. Водночас близько 30–35 % обрали варіант «не зовсім», що свідчить про певну емоційну невизначеність і психологічний дискомфорт, що характерний для періоду юнацької адаптації.

Об'єктивна оцінка кіберзалежності за YSCAS і кореляційний аналіз. Для верифікації суб'єктивних даних застосовано шкалу кіберзалежності Юр'євої–Шорнікова (YSCAS). Середній сумарний бал у вибірці становив 40,9 ± 11,8 (при медіані 40 балів). За результатами психометричного тестування студентів поділили на три групи: 31,2 % не мали ознак залежності, у 34,4 % визначено тенденцію до її формування (група ризику), ще 34,4 % мали клінічно значущі прояви сформованої кіберзалежності. Отже, майже 70,0 % осіб із дослідженої

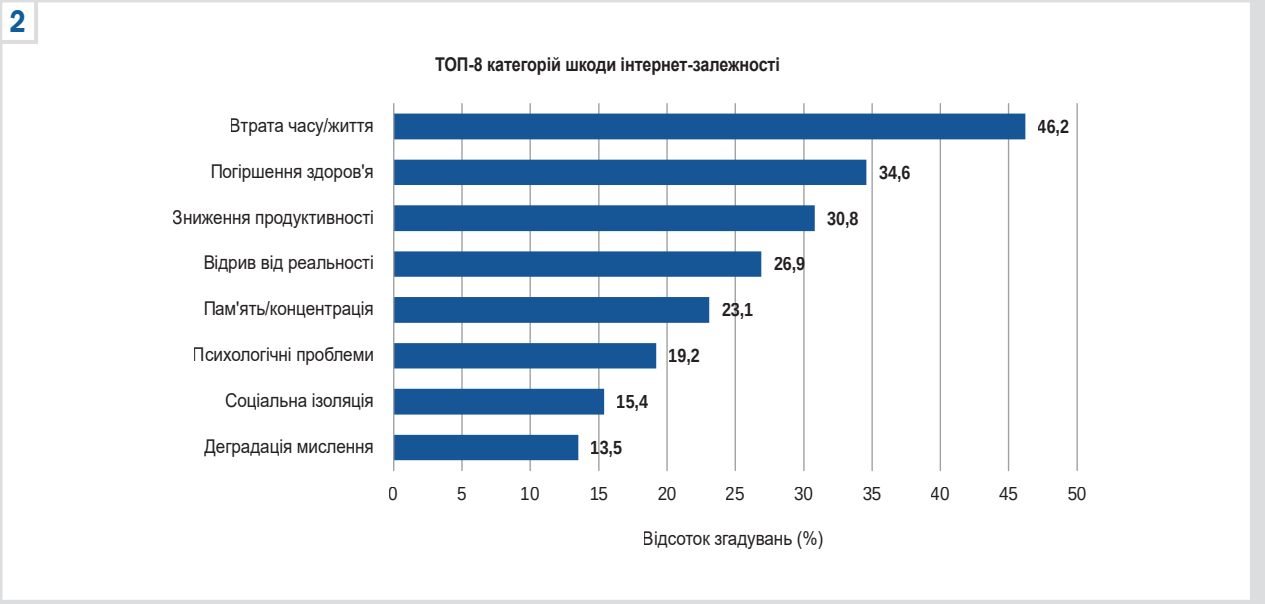


Рис. 2. Перелік найпоширеніших категорій шкоди інтернет-залежності.



Рис. 3. Перелік найпоширеніших залежностей за частотою згадувань у відповідях респондентів.

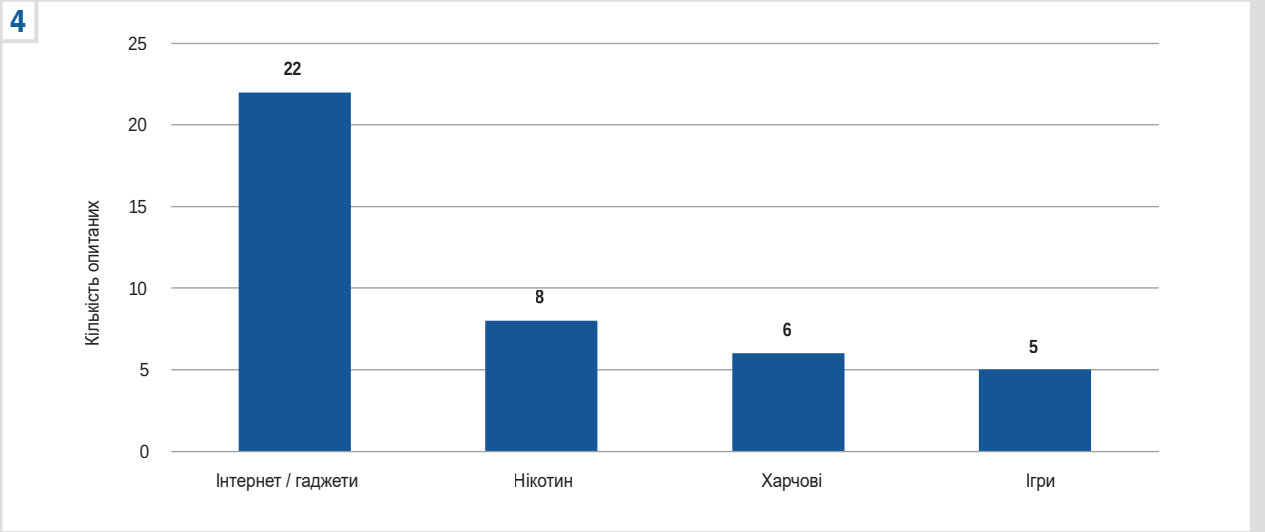


Рис. 4. Перелік найпоширеніших залежностей у респондентів за даними самоаналізу.

вибірки оцінюють використання інтернету як проблемне. Як ядро адикції у цих студентів визначено втрату контролю над часом, використання мережі для регуляції емоцій та соматичні прояви.

Кореляційний аналіз дав змогу встановити низку статистично значущих закономірностей. Зафіксовано сильний позитивний зв'язок між сумарним балом YSCAS і безуспішними спробами обмежити час перебування онлайн ($r = 0,74$, $p < 0,001$), а також помірний зв'язок із загальною тривалістю екранного часу ($r = 0,42$, $p = 0,002$). Найбільш показовим виявився розрив між об'єктивними метриками та здатністю до саморефлексії: кореляція між балом YSCAS і суб'єктивним визнанням проблеми виявилася статистично незначущою ($r = 0,048$, $p = 0,71$). Це підтверджує наявність вираженого когнітивного дисонансу, коли раціональне знання про проблему не конвертується у визнання власної адиктивної поведінки. Ба більше, детальний аналіз групи ризику показав парадоксальну тенденцію: серед 18 осіб із клінічно значущими показниками сформованої залежності 61,1 % (11 осіб) повністю заперечували наявність у себе проблеми, і лише 16,7 % (3 особи) її усвідомлювали.

Компенсаторні механізми та інші взаємозв'язки. Поглиблений аналіз дав змогу виявити компенсаторну природу цифрової активності студентів. Відповідаючи на запитання про життєві дефіцити, молодь найчастіше зазначала нестачу внутрішнього спокою (36 %), вільного часу (24 %), а також близьких стосунків і фінансової стабільності. Встановлено сильний прямий зв'язок між гостротою цих незадоволених потреб та екранним часом ($r = 0,73$). Виявлено своєрідний «парадокс неефективності»: намагаючись компенсувати дефіцит спокою чи спілкування через соціальні мережі, студенти замикають адиктивне коло.

Окремого аналізу потребує виявлений «парадокс часу»: респонденти, які скаржилися на гостру нестачу часу в реальному житті ($n = 12$), парадоксальним чином проводили онлайн у середньому 6,8 години на добу, що свідчить про глибокі проблеми з тайм-менеджментом і прокрастинацію. Якісний контент-аналіз відкритих відповідей дав змогу визначити використання цифрового середовища як емоційного копінг-механізму: студенти зауважували, що гаджет – це «спосіб не думати про тривогу», що «онлайн легше говорити, ніж наживо», або що вони «іноді просто скролять, щоб відволіктися».

Крім того, статистичний аналіз показав наявність потужного захисного фактора: виявлено сильну обернену кореляцію ($r = -0,71$) між якістю реальних соціальних зв'язків (наявністю друзів офлайн) і рівнем залученості у соцмереж. Фінальним підтвердженням деструктивного впливу надмірної цифровізації на ментальне здоров'я стала сильна обернена кореляція між суб'єктивним відчуттям щастя й інтенсивністю інтернет-залежності ($r = -0,82$). Отримані дані дають змогу припустити, що проблемне використання інтернету є фактором, який консервує стан внутрішньої тривоги та емоційного неблагополуччя.

Підсумки емпіричного аналізу. Узагальнивши отримані результати, можна констатувати, що цифрова поведінка дослідженої групи студентів характеризувалася високим адиктогенним потенціалом (майже 70 % осіб перебували у зоні ризику або мали сформовану кіберзалежність). Доведено, що надмірне використання смартфонів і соціальних мереж не є просто розвагою, а стає неефективним компенсаторним механізмом для подолання стресу, тривоги та нестачі емоційної близькості. Виявлений глибокий розрив між теоретичною обізнаністю про шкоду залежності та відмовою визнавати її у себе свідчить про потужну дію психологічних захистів, що ускладнює своєчасну самодіагностику молоддю цієї проблеми.

Обговорення

Отримані під час пілотного дослідження результати дали змогу виявити низку специфічних патернів формування проблемного використання інтернету серед української студентської молоді. Ці патерни загалом відповідають глобальним тенденціям, однак мають певні локальні особливості.

За нашими даними, сумарна частка осіб із наявною кіберзалежністю та тенденцією до її формування (група ризику) за шкалою YSCAS становила 68,8 % (сумарно 42 особи). За даними більшості сучасних міжнародних метааналізів, присвячених поширеності інтернет-адикції серед студентської молоді, цей показник зафіксовано на значно нижчому рівні – від 10 % до 30 % залежно від методології оцінювання [4,13,22]. Зважаючи на обсяг вибірки нашого дослідження, уникаємо категоричних узагальнень, проте таку виражену розбіжність не можна пояснити лише віковою кризою адаптації першокурсників. Припускаємо, що це є наслідком синергії макросоціальних стресорів.

Як підтверджують глобальні дослідження, пандемія COVID-19 стала потужним тригером погіршення ментального здоров'я та поширення смарт-адикцій [23]. В Україні цей ефект був мультиплікований умовами пролонгованого воєнного стану, який супроводжується тотальною цифровізацією освіти та соціального життя. Такі висновки узгоджуються з даними сучасних досліджень про те, що високий рівень фонової тривоги в суспільстві є важливим каталізатором нехімічних адикцій [1,6,19].

Здійснене дослідження актуалізує дискусійну проблему сучасної клінічної психології, а саме валідність традиційних критеріїв діагностики інтернет-залежності. Історично одним із ключових маркерів адикції вважали надмірний час, проведений онлайн. Медіанний час у нашій вибірці (8–10 годин на добу) емпірично підтверджує національну макростатистику активних користувачів [20]. Водночас одержані дані показують, що цей час має переважно утилітарно-освітній характер (88,1 % використовують інтернет передусім для навчання).

У світовій науковій літературі наголошено на необхідності диференціації «патологічного екранного часу» від «функціонального» [4,9]. В українських реаліях, де смартфон є інструментом безпеки (моніторинг повітряних тривог) та основним середовищем дистанційного навчання, ізольовані кількісні показники часу частково втрачають свою діагностичну специфічність. На перший план виступає якісний критерій – втрата виконавчого контролю (що підтверджується встановленою сильною кореляцією ($r = 0,74$) щодо безуспішних спроб обмежити перебування в мережі).

Цікавим фактом стала відсутність статистично значущого зв'язку впливу фактора місця проживання на тяжкість адикції. У науковому дискурсі традиційно підкреслюють прямий зв'язок між рівнем урбанізації та поширеністю інтернет-адикцій [18]. Однак отримані у межах нашого дослідження результати свідчать про нівелювання цієї різниці, що, імовірно, можна пояснити уніфікацією освітнього процесу (дистанційне навчання) та широким доступом до швидкісного інтернету в сільській місцевості України. Слід зауважити, що ці висновки можуть бути передчасними, враховуючи невеликий обсяг вибірки.

Одним із ключових результатів проведеного дослідження є математично доведена відсутність кореляції (r = 0,048, p = 0,71) між об'єктивною вираженістю симптомів кіберзалежності за YSCAS та суб'єктивним визнанням респондентами цієї проблеми. Встановлений факт певним чином суперечить класичним когнітивно-поведінковим моделям, відповідно до яких висока обізнаність (студенти показали глибоке розуміння біопсихосоціальної моделі адикції) має сприяти кращому самоконтролю.

Одержані результати доводять наявність своєрідного когнітивного дисонансу у молоді: серед осіб із клінічно значущими показниками сформованої залежності 61,1 % респондентів повністю її заперечували. Студенти застосовували сильні психологічні механізми захисту (раціоналізацію) щодо власної поведінки. Відповідно, стандартні психоедукаційні програми, спрямовані на просте «інформування про шкоду інтернету», імовірно, матимуть низьку ефективність для цієї цільової аудиторії, оскільки раціональне знання блокується захисними механізмами психіки [24].

Аналіз ціннісної сфери та життєвих дефіцитів повністю спростовує стереотипи про поверхневість інтересів покоління Z. Виявлений гострий дефіцит «внутрішнього спокою» та «справжньої близькості» резонує з висновками сучасних метааналізів, де проблемне використання смартфонів визначено як вторинний симптом на тлі прихованої депресії та соціальної самотності [10,25,26,27]. За даними українських дослідників, така коморбідна симптоматика перетворює ґаджет на доступний інструмент емоційної компенсації [1,19].

Окремого аналізу потребує виявлений «парадокс часу»: студенти, які декларували гостру нестачу вільного часу, одночасно перебувають онлайн майже 7 годин на добу. Це свідчить про виражену прокрастинацію та ескапізм. Парадокс полягає в тому, що використання інтернету як сурогату для пошуку спокою є неефективним, замикаючи коло адикції: фрустрація посилює стрес, який знову компенсується скролінгом. Системним підтвердженням деструктивності цього циклу є встановлена під час дослідження сильна обернена кореляція (r = -0,82) між суб'єктивним відчуттям щастя та інтенсивністю інтернет-залежності. Ці дані дають підстави констатувати консервацію емоційного неблагополуччя у дослідженій когорті.

Обмеження дослідження

Попри отримані важливі дані, проведене дослідження має низку об'єктивних методологічних обмежень, які, однак, є типовими для експлораторних (пошукових) наукових розвідок:

1. Обмежений обсяг та структура вибірки. Локальний характер (n = 61, студенти одного регіону у вузькому віковому діапазоні 16–18 років), а також виражена асиметрія структури вибірки за статтю (72,1 % жінок) не дають змоги повною мірою екстраполювати отримані дані на генеральну сукупність української молоді. Крім того, такий розмір вибірки звужує загальну статистичну потужність аналізу, через що не всі потенційні кореляційні зв'язки могли досягти рівня статистичної значущості. Проте, з огляду на пілотний статус проєкту, сформована вибірка є цілком репрезентативною для первинної апробації авторського інструментарію та генерування фундаментальних робочих гіпотез.

2. Методологія самозвіту. Використання анкетування неминуче пов'язане з ризиком суб'єктивності, впливом фактора соціальної бажаності та наявністю неповних відповідей у відкритих запитаннях. Однак дизайн дослідження дав змогу компенсувати цей недолік: саме завдяки паралельному зіставленню «суб'єктивної» анкети з результатами об'єктивізованої клінічної шкали YSCAS математично доведено феномен когнітивного дисонансу (заперечення у себе проблеми залежності на тлі високої обізнаності про неї). Отже, розбіжність між відповідями та реальним станом речей перетворилася з методологічної похибки на ключову наукову знахідку.

Наведені обмеження не нівелюють наукової та практичної цінності отриманих результатів, а формують прозору та чітко структуровану дорожню карту для реалізації основного масштабного етапу комплексного дослідження.

Висновки

1. На етапі первинної адаптації 68,8 % першокурсників перебували у зоні ризику або мали сформовану кіберзалежність (за шкалою YSCAS). Цей показник суттєво перевищував середні світові тенденції, що є наслідком пролонгованого макросоціального стресу та тотальної цифровізації життєдіяльності в умовах війни.

2. Під час дистанційного навчання загальний екранний час (8–10 год/добу) набуває переважно утилітарного характеру та почасти втрачає самостійну діагностичну цінність. Ключовим маркером адикції стає не час онлайн, а втрата виконавчого контролю над поведінкою, що підтверджено виявленою кореляцією (r = 0,74) між балом YSCAS та безуспішними спробами обмежити використання смартфона.

3. Доведено наявність вираженого когнітивного дисонансу: попри високу теоретичну обізнаність молоді про механізми залежності, кореляція між об'єктивною тяжкістю симптомів та їх суб'єктивним усвідомленням статистично не значуща (p = 0,71). Серед осіб із клінічно значущою залежністю 61,1 % повністю заперечували наявність проблеми, що свідчить про активацію механізмів психологічного захисту.

4. Проблемне використання смартфона є неефективною сурогатною копінг-стратегією для компенсації глибинних дефіцитів (внутрішнього спокою, міжособистісної близькості). Виявлено «парадокс часу»: особи з гострим дефіцитом вільного часу перебувають онлайн

майже 7 годин на добу, що свідчить про ескапізм та прокрастинацію. Наслідком цього замкненого кола є консервація емоційного неблагополуччя (виявлено сильну обернену кореляцію з суб'єктивним відчуттям щастя).

Перспективи подальших досліджень. Оскільки дослідження має пілотний характер, подальші наукові розвідки доцільно спрямувати на розширення вибірки та порівняння поширеності й особливостей формування цифрових адикцій серед студентів закладів вищої освіти та учнів закладів загальної середньої освіти міських і сільських громад Тернопільської області. Важливим напрямом також має стати проведення лонгітюдних досліджень, які дадуть змогу визначити динаміку кіберзалежності протягом усього періоду навчання та з'ясувати, чи є вона тимчасовим кризовим копінгом адаптаційного періоду, чи стійкою поведінковою патологією. Окремої уваги потребує клінічне поглиблення дослідження, зокрема для вивчення взаємозв'язку кіберзалежності з тривожно-депресивними розладами, порушеннями сну та соціальною ізоляцією.

Практичним продовженням дослідження має стати розроблення програм психологічної профілактики цифрових адикцій. Зважаючи на те, що респонденти заперечували наявність у себе залежності, а традиційне інформування про шкоду надмірного використання ґаджетів виявилося недостатньо ефективним [8], фокус психоедукації має бути зміщений на розвиток емоційної саморегуляції, стрес-менеджменту та формування нецифрових копінг-стратегій.

Декларація щодо використання ШІ

Під час підготовки статті використано такі інструменти штучного інтелекту, як Claude (Anthropic, модель Claude Sonnet 4.6), котрий застосовано для написання та налагодження коду статистичного аналізу мовою Python і для редагування структури наукового тексту, та Gemini (Google, модель Pro), який застосовано для мовного редагування та перевірки перекладу тексту англійською мовою. Усі фрагменти, створені або опрацьовані з використанням ШІ, а також отримані результати перевірено та відредаговано авторами, які несуть повну відповідальність за зміст статті, інтерпретацію результатів і висновки.

Фінансування

Дослідження здійснено в рамках НДР Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України на тему: «Удосконалення методів діагностики, лікування та профілактики соціально значущих захворювань дитячого віку», державний реєстраційний № 0125U000113 (2025–2027), є частиною дослідження на тему «Аналіз поширення та впливу адиктивної поведінки на підлітків, зокрема інтернет-залежності, залежності від соціальних мереж та смартфонів».

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

Надійшла до редакції / Received: 11.06.2026
Після доопрацювання / Revised: 07.08.2026
Схвалено до друку / Accepted: 17.08.2026

Відомості про авторів:
Федорців О. Є., д-р мед. наук, професор каф. дитячих хвороб з дитячою хірургією, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.
ORCID ID: 0000-0002-2544-1887
Боярчук О. Р., д-р мед. наук, професор, зав. каф. дитячих хвороб з дитячою хірургією, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.
ORCID ID: 0000-0002-1234-0040
Чорномидз А. В., канд. мед. наук, доцент каф. фармакології з клінічною фармакологією, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.
ORCID ID: 0000-0001-5479-8298
Чорномидз І. Б., канд. мед. наук, доцент каф. дитячих хвороб з дитячою хірургією, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.
ORCID ID: 0000-0002-9797-7891
Кінаш М. І., канд. мед. наук, доцент каф. дитячих хвороб з дитячою хірургією, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.
ORCID ID: 0000-0002-4380-977X

Information about the authors:
Fedortsiv O. Ye., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Pediatrics and Pediatric Surgery, Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine.
Boyarchuk O. R., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pediatric Diseases and Pediatric Surgery, Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine.
Chornomydz A. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pharmacology with Clinical Pharmacology, Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine.
Chornomydz I. B., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pediatrics and Pediatric Surgery, Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine.
Kinash M. I., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pediatrics and Pediatric Surgery, Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine.

Ольга Федорців (Olga Fedortsiv)
fedortsiv_oy@tdmu.edu.ua

References

1. Fedorciv O, Chornomydz A, Chornomydz I, Chornomydz Y. [Internet, social media, and smartphone addiction as elements of addictive behavior in adolescents]. Psychosomatic Medicine and General Practice. 2025;10(3). Ukrainian. doi: 10.26766/pmgp.v10i3.646
2. Nwufo IJ, Ike OO. Personality Traits and Internet Addiction among Adolescent Students: The Moderating Role of Family Functioning. Int J Environ Res Public Health. 2024;21(5):520. 10.3390/ijerph21050520
3. Prensky M. Digital natives, digital immigrants part 1. On Horiz. 2001;9(5):1-6. doi: 10.1108/10748120110424816
4. Liu X, Gui Z, Chen ZM, Feng Y, Wu XD, Su Z, et al. Global prevalence of internet addiction among university students: A systematic review and meta-analysis. Curr Opin Psychiatry. 2025;38(3):182-99. doi: 10.1097/YCO.0000000000000994
5. Pan YC, Chiu YC, Lin YH. Systematic review and meta-analysis of epidemiology of internet addiction. Neurosci Biobehav Rev. 2020;118:612-22. doi: 10.1016/j.neubiorev.2020.08.013
6. Salarvand S, Albatineh AN, Dalvand S, Baghban Karimi E, Ghanei Gheshlagh R. Prevalence of internet addiction among Iranian university students: A systematic review and meta-analysis. Cyberpsychol Behav Soc Netw. 2022;25(4):213-22. doi: 10.1089/cyber.2021.0120
7. Evli M, Şimşek N, Işıkgöz M, Öztürk Hİ. Internet addiction, insomnia, and violence tendency in adolescents. Int J Soc Psychiatry. 2023;69(2):351-61. doi: 10.1177/00207640221090964
8. Lu P, Qiu J, Huang S, Wang X, Han S, Zhu S, et al. Interventions for digital addiction: Umbrella review of meta-analyses. J Med Internet Res. 2025;27:e59656. doi: 10.2196/59656
9. Melca IA, Teixeira EK, Nardi AE, Spear AL. Association of Internet Addiction and Mental Disorders in Medical Students: A Systematic Review. Prim Care Companion CNS Disord. 2023;25(3):22r03384. doi: 10.4088/PCC.22r03384
10. Wu J, Wu X, Tarimo CS, Zhao W, Xia Q, Xu X, et al. Network analysis of Internet addiction and depression among Chinese adolescents. J Affect Disord. 2025;378:119-27. doi: 10.1016/j.jad.2025.02.052
11. Che Mokhtar M, McGee R. Impact of internet addiction and gaming disorder on body weight in children and adolescents: A systematic review. J Paediatr Child Health. 2025;61(2):136-47. doi: 10.1111/jpc.16726
12. Karabel M, Onur H, Şimşek Ş. Internet addiction and depression: A study among adolescents. Cir Cir. 2024;92(4):504-9. doi: 10.24875/CIRU.24000002

13. León Méndez M, Padrón I, Fumero A, Marrero RJ. Effects of internet and smartphone addiction on cognitive control in adolescents and young adults: A systematic review of fMRI studies. Neurosci Biobehav Rev. 2024;159:105572. doi: 10.1016/j.neubiorev.2024.105572
14. Pathak S, Sharma B, Khatiwada S, Kandel B, Karn A. Prevalence of internet addiction among secondary level students. J Nepal Health Res Counc. 2024;22(2):245-51. doi: 10.33314/jnhrc.v22i02.5378
15. Weinstein A, Lejoyeux M. Neurobiological mechanisms underlying internet gaming disorder. Dialogues Clin Neurosci. 2020;22(2):113-26. doi: 10.31887/DCNS.2020.22.2/aweinstein
16. Kaminska O. Vplyv internet-zalezhnosti na formuvannia tsinnisnykh oriientatsii molodi [The impact of internet addiction on the formation of youth's value orientations]. Nova pedahohichna dumka. 2014;(1):178-82. Ukrainian.
17. Shuhailo YV. Internet-zalezhnist ta problema yii profilaktyky sered ditei ta pidlitkiv [Internet addiction and the problem of its prevention among children and adolescents]. Visnyk Zaporizkoho natsionalnoho universytetu. Pedahohichni nauky. 2015;(2):17-24. Ukrainian.
18. Ko CH, Yen JY, Lin PC. Association between urbanization and Internet addiction. Curr Opin Psychiatry. 2022;35(3):219-25. doi: 10.1097/YCO.0000000000000780
19. Davidenko K. Internet-zalezhnist: test, poshyrenist ta suputnia psykhopatolohiia [Internet addiction: test, prevalence and comorbid psychopathology]. Ukrainskyi medychnyi chasopys. 2019 [cited 2026 Mar 2]. Ukrainian. Available from: https://www.umj.com.ua/article/160556/internet-zalezhnist-testposhirenist-ta-suputnya-psihopatologiya
20. Ukraintsi perevazhno provodiat v interneti ponad 4 hodyny na den – Gradus Research [Ukrainians predominantly spend more than 4 hours a day on the internet – Gradus Research]. MediaSapiens. 2024 Jan 5 [cited 2026 Mar 2]. Ukrainian. Available from: https://ms.detector.media/internet/post/33901/2024-01-05-ukraintsi-perevazhno-provodyat-v-interneti-ponad-chotyry-godyny-na-den-gradus-research/
21. Yuryeva L, Shornikov A. [A new instrument for the cyberaddiction diagnosis]. Ukrainskyi visnyk psykhonevrolohii. 2021;29(3):57-62. Ukrainian. doi: 10.36927/2079-0325-V29-is3-2021-11
22. Lin CY, Ratan ZA, Pakpour AH. Collection of smartphone and internet addiction. BMC Psychiatry. 2023;23(1):427. doi: 10.1186/s12888-023-04915-5
23. Pham P, Thai TT, Huynh H, Nguyen L, Nguyen A, Duong M, et al. Association of smartphone and internet addiction with mental health during the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis. Int J Soc Psychiatry. 2025;71(4):642-54. doi: 10.1177/00207640241311856
24. Kaminska OV. Psykholohichna kharakterystyka riznykh typiv internet-zalezhnosti [Psychological characteristics of different types of Internet addiction]. Osvita rehionu: politolohiia, psykholohiia, komunikatsii. 2013;(4):285-90. Ukrainian.
25. Ge MW, Hu FH, Jia YJ, Tang W, Zhang WQ, Zhao DY, et al. The relationship between loneliness and internet or smartphone addiction among adolescents: A systematic review and meta-analysis. Psychol Rep. 2025;128(3):1429-51. doi: 10.1177/00332941231180119
26. Rizzo A, Alparone D. Surfing alone: From internet addiction to the era of smartphone dependence. Int J Environ Res Public Health. 2024;21(4):436. doi: 10.3390/ijerph21040436
27. Zhang J, Wang E, Zhang L, Chi X. Internet addiction and depressive symptoms in adolescents: Joint trajectories and predictors. Front Public Health. 2024;12:1374762. doi: 10.3389/fpubh.2024.1374762

УДК 615.27.03:616.379-008.64:[616.1:616.61]-008.9
DOI: 10.14739/2310-1210.2026.6.357619

Систематичний огляд застосування фінеренону в лікуванні серцево-судинно-нирково-метаболічного синдрому

Т. В. Ащеулова[A-F], **Н. М. Герасимчук**[A-F], **Т. М. Амбросова**[A-F], **У. С. Герасимчук**[A-F], **К. В. Кисиленко**[A-F]

Харківський національний медичний університет, Україна

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

Ключові слова: антагоністи мінерало-кортикоїдних рецепторів, фінеренон, цукровий діабет 2 типу, хронічна хвороба нирок, серцево-судинні захворювання.

Запорізький медичний журнал. 2026. Т. 28, № 6(159). С. 566-577

Одним з найважливіших факторів ризику, котрі визначають високу частоту і серцево-судинних захворювань, і хронічної хвороби нирок, є цукровий діабет 2 типу. Пошук додаткових можливостей надання більш повної кардіо- та нефропротекції у пацієнтів із серцево-судинно-нирково-метаболічним синдромом є актуальною проблемою сучасної медичної науки та клінічної практики.

Мета роботи – показати інноваційну стратегію в лікуванні серцево-судинно-нирково-метаболічного синдрому, навести переваги застосування високоселективного нестероїдного антагоніста мінералокортикоїдних рецепторів (нсАМКР) фінеренону для зниження несприятливих серцево-судинних і ниркових подій в осіб із цукровим діабетом 2 типу та хронічною хворобою нирок за результатами великих рандомізованих клінічних досліджень на підставі його біохімічних властивостей; показати, що фінеренон – це єдиний сучасний неАМКР з надійними доказами вираженого кардіо-нефропротективного ефекту у відповідній популяції.

Матеріали і методи. Огляд проведено відповідно до рекомендацій PRISMA 2020 (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis). До огляду включено наукові дослідження, виявлені шляхом пошуку в електронних базах даних (PubMed, Google Scholar, Scopus, Web of Sciences та CrossRef) за ключовими словами: антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів, фінеренон, цукровий діабет 2 типу, хронічна хвороба нирок, серцево-судинні захворювання. До аналізу включали насамперед праці, опубліковані протягом 2020–2025 років. Проведено аналітичний огляд офіційних рекомендацій Американської кардіологічної асоціації, розглянуто масштабне репрезентативне дослідження NHANES III. Для обговорення в огляді включено 65 публікацій, що стосуються питання патофізіології, клінічних проявів і сучасних підходів до лікування серцево-судинно-нирково-метаболічного синдрому після перевірки анотацій на відповідність цим темам. Наукові праці обрано на підставі їхньої спрямованості на вивчення молекулярних механізмів дії, терапевтичної ефективності та профілю безпеки фінеренону порівняно зі стандартними антигіпертензивними препаратами. Для досягнення поставленої мети використали такі методи дослідження: пошуковий, порівняльного аналізу, узагальнення та синтезу наукової інформації.

Результати. У жовтні 2023 року Американська кардіологічна асоціація вперше офіційно визначила серцево-судинно-нирково-метаболічний синдром як системне захворювання, що характеризується патофізіологічними взаємодіями між метаболічними факторами ризику, хронічною хворобою нирок та серцево-судинною системою. Ця взаємодія призводить до поліорганної дисфункції та зумовлює високий рівень несприятливих серцево-судинних наслідків. Висвітлено роль мінералокортикоїдних рецепторів у розвитку серцево-судинно-нирково-метаболічного синдрому, описано механізми ефективності блокади мінералокортикоїдних рецепторів у профілактиці прогресування хронічної хвороби нирок, серцево-судинної смертності та відмінність нестероїдних антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів від стероїдних. Представлено результати рандомізованих контрольованих досліджень, що підтверджують кардіонефропротективний потенціал фінеренону.

Висновки. Препарат фінеренон, як представник класу нестероїдних антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів, щодо якого є переконливі докази сприятливого впливу на нирки та серце у хворих на цукровий діабет 2 типу, необхідно застосовувати у пацієнтів із серцево-судинно-нирково-метаболічним синдромом поряд із терапією інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту / блокаторами рецепторів ангіотензину II та інгібіторами натрій-глюкозного котранспортера 2 типу для забезпечення кардіонефропротекції.

Keywords: mineralocorticoid receptor antagonists, finerenone, type 2 diabetesmellitus, chronic kidney disease, cardiovascular diseases.

Zaporozhye Medical Journal. 2026;28(6):566-577

A systematic review of Finerenone in the management of cardiovascular-kidney-metabolic syndrome

T. V. Ashcheulova, N. M. Herasymchuk, T. M. Ambrosova, U. S. Herasymchuk, K. V. Kysylenko

One of the most important risk factors that determine the high incidence of both cardiovascular disease (CVD) and chronic kidney disease (CKD) is type 2 diabetes mellitus (T2DM). The search for therapeutic strategies capable of providing simultaneous cardio- and nephroprotection in patients with cardiovascular-kidney-metabolic (CKM) syndrome remains a critical unmet clinical need.

Aim. To present a novel therapeutic strategy for cardiovascular-kidney-metabolic syndrome management and to evaluate the benefits of the highly selective nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonist (nsMRA) finerenone in reducing adverse cardiovascular and renal outcomes among patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease, based on the results from large randomized clinical trials and the drug's biochemical profile. To demonstrate that finerenone is currently the only nsMRA supported by robust evidence for significant cardio and nephroprotection in this patient population.

© The Author(s) 2026. This is an open access article under the Creative Commons CC BY 4.0 license

Materials and methods. This review was conducted in accordance with the PRISMA 2020 (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) guidelines. A systematic literature search was performed in electronic databases, including PubMed, Google Scholar, Scopus, Web of Science, and CrossRef using the following keywords: mineralocorticoid receptor antagonists, finerenone, type 2 diabetes mellitus, chronic kidney disease, and cardiovascular diseases, published during 2020–2025. An analytical review of the official recommendations of the American Heart Association was also performed, and the large representative NHANES III study was additionally examined. A total of 65 publications addressing the pathophysiology, clinical manifestations, and current approaches to the treatment of CKM syndrome were selected for discussion after screening the abstracts for relevance to these topics. Relevant studies were selected based on their focus on the investigation of molecular mechanisms of action, therapeutic efficacy, and the safety profile of finerenone compared with traditional antihypertensive agents. To achieve the stated objective, the following research methods were used: literature search, comparative analysis, generalization, and synthesis of scientific information.

Results. In October 2023, the American Heart Association first formally defined CKM syndrome as a systemic disease characterized by pathophysiological interactions among metabolic risk factors, CKD, and the cardiovascular system, resulting in multiorgan dysfunction and elevated rates of adverse cardiovascular outcomes. This review details the role of mineralocorticoid receptors in CKM syndrome development, describes the mechanisms of effectiveness of mineralocorticoid receptor blockade in preventing progression of CKD, cardiovascular mortality, and the difference between nonsteroidal and steroidal MRAs. It also presents the results of randomized controlled trials confirming the cardio- and nephroprotective potential of finerenone.

Conclusions. Today, finerenone, as a representative of nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonists with strong evidence of beneficial renal and cardiovascular effects in T2DM, should be used in patients with cardiovascular-kidney-metabolic syndrome alongside therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitors / angiotensin II receptor blockers and sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors for the purpose of cardio-renoprotection.

Хронічна серцева недостатність (ХСН), що є одним із найчастіших ускладнень майже усіх серцево-судинних захворювань, посідає провідні позиції у структурі загальної смертності та стійкої інвалідизації населення, зокрема осіб працездатного віку [1]. У 2021 році у світі було зареєстровано 56,5 млн випадків серцевої недостатності: серед жінок зафіксовано 27,3 млн, а серед чоловіків – 29,2 млн випадків [2].

Незважаючи на значні досягнення сучасної фармакології та кардіохірургії, несприятливий прогноз щодо перебігу ХСН зберігається. Згідно з результатами досліджень, визначено цілу низку коморбідних станів, котрі істотно впливають на перебіг і прогноз ХСН [3,4].

Донедавна питання щодо взаємозв'язку осі «серце – нирки» та метаболічного синдрому докладно не вивчали. Окремими напрямами досліджень були кардіоренальний, кардіометаболічний і метаболічний синдроми. Однак висока захворюваність і смертність, зокрема від серцево-судинних причин, зумовлюють низку питань, які досі залишаються без остаточної відповіді. Кардіоренометаболічне здоров'я є відносно новим міждисциплінарним поняттям, що включає взаємозв'язок метаболічних факторів ризику (ФР), хронічної хвороби нирок (ХХН) та серцево-судинної системи, що істотно впливають на захворюваність і смертність населення [5].

За даними реєстру Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III, що проведене у 1988–1994 роках, опубліковано у 2002 році), поєднання будь-яких двох факторів серцево-судинного ризику призводить до підвищення ймовірності розвитку ХХН зі зниженням швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) <60 мл/хв у 3,7 раза, а при підвищенні артеріального тиску (АТ) у межах 130–139 / 85–89 мм рт. ст. імовірність появи мікроальбумінурії збільшується у 2,13 раза порівняно з пацієнтами з нормальними значеннями АТ. При цьому одним із найважливіших ФР, що визначають високу частоту і серцево-судинних захворювань (ССЗ), і ХХН є цукровий діабет 2 типу (ЦД2).

За оцінками Міжнародної федерації діабету, нині у світі понад 500 млн людей живуть із цукровим діабетом, і переважну більшість випадків становить саме ЦД2. Крім того, у глобальному масштабі майже 64 млн осіб мають діагноз серцевої недостатності (СН), і практично 700 млн – ХХН. Ці три захворювання визначать як пандемії XXI століття, і кожен із цих трьох станів пов'язаний з високими показниками захворюваності та смертності. Встановлено, що ці захворювання доволі часто мають поєднаний перебіг. Так, у пацієнтів із СН поширеність ЦД2 вчетверо вища (20 %), ніж в осіб без СН (4–6 %), а ЦД2 пов'язаний із підвищенням у 2–4 рази ризику розвитку ССЗ. Крім того, за статистичними даними, поширеність ХХН становить майже 40 % серед осіб з ЦД2 та 50 % серед пацієнтів із СН. Слід зауважити, що ССЗ діагностують частіше у пацієнтів із ХХН, ніж у загальній популяції, і його поширеність обернено пропорційна функції нирок [6].

Недостатній контроль кожного з компонентів кардіоренометаболічного континууму призводить до мультисистемних наслідків, найбільш значущими з них є ССЗ і серцево-судинна смертність. Пошук додаткових можливостей для більш повної кардіо- та нефропротекції у пацієнтів із цукровим діабетом і ХХН є актуальною проблемою сучасної охорони здоров'я [6,7].

Зважаючи на недостатній рівень кардіоренометаболічного здоров'я, особливо серед осіб із несприятливими соціальними детермінантами (умовами життя), міжнародні професійні спільноти наголошують на необхідності чіткого визначення поняття кардіоренометаболічного здоров'я, розроблення принципів стадіювання, прогнозування наслідків та впровадження цілісного підходу до лікування пацієнтів із серцево-судинно-ниркова-метаболічним синдромом (ССНМ). Впровадження єдиних стратегій управління цим синдромом сприятиме підвищенню ефективності сучасних методів лікування пацієнтів із коморбідними станами. Вкрай важливо також враховувати соціальні детермінанти здоров'я під час формування моделей надання медичної допомоги та подолати її фрагментацію шляхом запровадження спрощених міждисциплінарних підходів, орієнтованих на пацієнта.

Мета роботи

Показати інноваційну стратегію в лікуванні CCHM-синдрому, навести переваги застосування високоселективного нестероїдного антагоніста мінералокортикоїдних рецепторів (нсАМКР) фінеренону для зниження несприятливих серцево-судинних і ниркових подій в осіб із ЦД2 та ХХН за результатами великих рандомізованих клінічних досліджень на підставі його біохімічних властивостей; показати, що фінеренон – це єдиний сучасний неАМКР з надійними доказами вираженого кардіо-нефропротективного ефекту у відповідній популяції.

Матеріали і методи дослідження

Огляд проведено відповідно до рекомендацій PRISMA 2020 (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis) [8].

До огляду включено наукові дослідження, виявлені шляхом пошуку в електронних базах даних (PubMed, Google Scholar, Scopus, Web of Sciences та CrossRef) за ключовими словами: антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів, фінеренон, цукровий діабет 2 типу, хронічна хвороба нирок, серцево-судинні захворювання. До аналізу включали насамперед праці, опубліковані протягом 2020–2025 років. Проведено аналітичний огляд офіційних рекомендацій Американської кардіологічної асоціації, розглянуто масштабне репрезентативне дослідження NHANES III. Для обговорення в огляді включено 65 публікацій, що стосуються питання патофізіології, клінічних проявів і сучасних підходів до лікування серцево-судинно-нирково-метаболічного синдрому після перевірки анотацій на відповідність цим темам. Наукові праці обрано на підставі їхньої спрямованості на вивчення молекулярних механізмів дії, терапевтичної ефективності та профілю безпеки фінеренону порівняно зі стандартними антигіпертензивними препаратами.

До огляду залучено оригінальні проспективні та ретроспективні клінічні дослідження, а також систематичні огляди й метааналізи. Виключали повідомлення про поодинокі випадки, огляди без первинних даних, роботи з малими вибірками (n <10) та очевидними методологічними похибками.

Для досягнення поставленої мети використали такі методи дослідження: пошуковий, порівняльного аналізу, узагальнення та синтезу наукової інформації.

Результати

Серцево-судинно-нирково-метаболічний синдром (Cardiovascular-kidney-metabolic syndrome, CKM). Нині добре описано двоспрямований зв'язок між дисфункцією серцево-судинної системи та нирок, відомий як кардіоренальний синдром, коли дисфункція одного з органів зумовлює дисфункцію іншого. Так само загальновизнаним є поняття кардіометаболічного синдрому.

Так, у загальній популяції хворих на артеріальну гіпертензію явну, стійку до лікування форму виявляють у 7,9–13,4 % випадків. Разом із тим, частота її виявлення суттєво збільшується в окремих групах осіб, як-от з ожирінням, метаболічним синдромом, ЦД2, а особливо – у пацієнтів із ХХН, у котрих її поширеність може досягати 31 % [9,10].

Надмірна та дисфункціональна жирова тканина (зокрема вісцеральне ожиріння та інші ектопічні жирові відкладення) може спричиняти запалення, резистентність до інсуліну та виникнення метаболічних ФР, а також системні наслідки, зокрема підвищений ризик ССЗ [11]. Хоча ці синдроми досить добре досліджено, поглиблюється розуміння того, що метаболічні порушення відіграють ключову патофізіологічну роль у двоспрямованих взаємодіях серцево-судинної системи та нирок. Крім того, дисфункцію нирок все частіше визначають як один із головних медіаторів зв'язку між метаболічними ФР і ССЗ, особливо СН [12]. Отже, замість розгляду кардіоренального синдрому та кардіометаболічних захворювань як окремих патологічних процесів дедалі частіше наголошують на тому, що доцільним є їх комплексне дослідження у межах ширшої концепції CardioREnal and MEtabolic (CaReMe).

У жовтні 2023 року Американська кардіологічна асоціація American Heart Association (AHA) вперше офіційно надала визначення CCHM-синдрому як системного захворювання, що характеризується патофізіологічними взаємодіями між метаболічними факторами ризику, ХХН і серцево-судинною системою та призводить до поліорганної дисфункції, спричиняючи високий рівень несприятливих серцево-судинних наслідків [13,14]. Фахівці наголошують, що CCHM-синдром – це стан, що часто починається у досить ранньому віці під впливом біологічних, соціальних факторів або факторів довкілля та має тенденцію до прогресування [15].

Синдром CCHM визначають і в осіб із ризиком ССЗ через наявність метаболічних ФР, ХХН або того й іншого, і в пацієнтів із ССЗ, що потенційно пов'язані з метаболічними ФР або ХХН чи ускладнюють їх. На думку експертів Американської асоціації з вивчення захворювань печінки та Європейської асоціації з вивчення печінки (EASL), CCHM-синдром найчастіше виникає через надлишок жирової тканини, дисфункції жирової тканини чи під впливом обох факторів одночасно. Метаболічні ФР і ХХН додатково підвищують ризик ССЗ кількома прямими й опосередкованими шляхами, одним із яких є потенціювальний вплив метаболічно асоційованої жирової хвороби печінки (МАЖХП; англ. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, MASLD) *(рис. 1)* [13,16]. Наведені факти обґрунтовують важливість виявлення ознак CCHM-синдрому на ранніх стадіях, аби вчасно вижити профілактичних заходів.

Механізми ушкодження судин, серця та нирок, пов'язані з цими процесами, можна в загальних рисах класифікувати як гемодинамічні, метаболічні, запальні та фіброзні. Гіперглікемія зумовлює клубочкову гіперфільтрацію та гіпертензію – гемодинамічні механізми, що, як відомо, ініціюють і посилюють пошкодження нирок. Поряд з ожирінням та системною гіпертензією, клубочкова гемодинаміка та пошкодження артерій спричинені стресом і пошкодженням ендотелію, які можуть зумовлювати й атеросклероз, і гломерулосклероз [17]. Гіпертонія та ожиріння – етіологічні фактори, що лежать в основі розвитку гіпертрофії лівого шлуночка та СН. Гіперглікемія при ЦД2 ініціює низку внутрішньоклітинних процесів, що спричиняють пошкодження нирок і судин шляхом запалення та фіброзу [17,18].

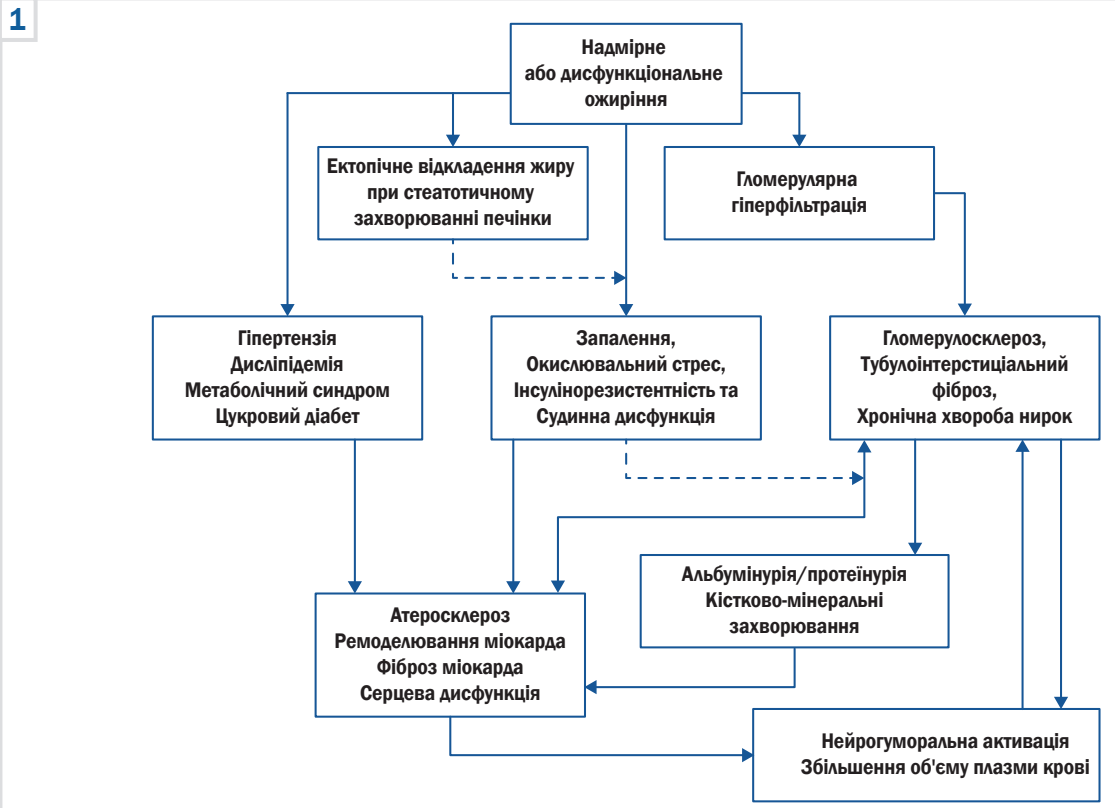


Рис. 1. Схема ССНМ-синдрому [13,16].

Ознаки ХХН, альбумінурії, низької розрахункової ШКФ (рШКФ) пов'язані з прогресуванням підвищення ризику великих атеросклеротичних судинних і серцево-судинних подій, а також смерті від ССЗ. За даними E. J. Benjamin et al., найбільш поширеними причинами смерті осіб із ЦД2 та ХХН є СН та атеросклеротичні ССЗ, і лише ~10 % пацієнтів з ХХН досягають стадії ниркової недостатності [19]. ХХН і діабет з більшою імовірністю провокують захворювання периферичних артерій нижче коліна, реваскуляризацію яких часто складніше провести, та пов'язані з великою кількістю ішемічних ушкоджень. ХХН також призводить до анемії та порушень кісткового та мінерального обміну, що посилюють ССЗ. Зниження здатності переносити кисень збільшує потребу міокарда та може посилити СН [20]. СН може знижувати ШКФ внаслідок порушення серцевого викиду, високого венозного тиску, активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) та симпатичної нервової системи [20].

Алгоритм стадіювання ССНМ-синдрому враховує патофізіологічні аспекти, ступінь ризику, а також можливості профілактики й оптимізації медичної допомоги. Розрізняють чотири стадії ССНМ синдрому [13].

1. Нульова стадія, на якій не визначають фактори ризику ССНМ-синдрому при нормальному індексі маси тіла (ІМТ) та окружності талії, нормоглікемії, нормотензії, нормальному ліпідному профілі, а також без ознак ХХН або субклінічних / клінічних ССЗ.

2. Стадія 1, коли визначають надмірне або дисфункціональне накопичення жирової тканини (клінічно виявляють за порушенням толерантності до глюкози або предіабету) без інших метаболічних ФР або ССЗ [13]. Критеріями на цій стадії будуть ІМТ ≥25 кг/м^2 (або ≥23 кг/м^2 за азіатського походження); окружність талії ≥88 см та ≥102 см у жінок і чоловіків відповідно (або при азіатському походженні ≥80 см і 90 см у жінок і чоловіків відповідно) та/або рівень глюкози в крові натще ≥5,5–6,8 ммоль/л або рівень глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) від 5,7 % до 6,4 % [9]. До групи осіб із першою стадією визначають також жінок із гестаційним діабетом в анамнезі, які перебувають в зоні ризику розвитку діабету та повинні перебувати під спостереженням щодо виникнення порушення толерантності до глюкози після вагітності [20]. Лікування передбачає підтримку змін у здоровому способі життя (здорове харчування та регулярна фізична активність) для зниження маси тіла як мінімум на 5 % та усунення непереносності глюкози, якщо це необхідно [13]. Для осіб зі збереженням чи прогресуванням порушення толерантності до глюкози, незважаючи на корекцію способу життя, можна розглянути також застосування метформіну для запобігання розвитку ЦД2.

3. Стадія 2 – метаболічні ФР і ХХН. Для стадії 2 характерна наявність метаболічних ФР (гіпертригліцеридемія (≥1,5 ммоль/л), артеріальна гіпертензія, метаболічний синдром, ЦД2), ХХН помірного або високого ризику чи сукупність цих факторів. ХХН визначають за зниженням ШКФ або альбумінурією, що зберігаються протягом ≥3 місяців [21]. Метою лікування на другій стадії є комплексне усунення метаболічних

ФР і ХХН для запобігання прогресуванню ССЗ до субклінічних і клінічних форм. Оптимальне зниження серцево-судинного ризику при метаболічному синдромі включає зміну способу життя з подальшою таргетною фармакотерапією для контролю АТ, глікемії та рівня ліпідів. Цільові параметри контролю глікемії та АТ для більшості пацієнтів становлять: HbA1c – <7 %, АТ – <130/80 мм рт. ст. Хоча діуретики тіазидного типу та блокатори кальцієвих каналів однаково ефективні, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) / блокатори рецепторів ангіотензину (БРА) повинні бути пріоритетними у пацієнтів із ЦД2 та альбумінурією або у пацієнтів з іншими ХХН, зважаючи на їхній вплив на запобігання погіршенню функції нирок [22]. В осіб із проміжним і високим ризиком атеросклеротичних ССЗ терапія статинами помірно знижує рівень тригліцеридів і зменшує ризик атеросклеротичних ССЗ. Пацієнтам із рівнем тригліцеридів ≥2,3 ммоль/л і підвищеним ризиком розвитку панкреатиту рекомендована терапія фібратами, при цьому фенофібрат є кращим при сумісному прийомі зі статинами через меншу кількість побічних ефектів. В осіб із помірною гіпертригліцеридемією (1,5–5,6 ммоль/л), діабетом і супутніми ФР ікозапент етил (очищена форма ейкозапентаєнової кислоти) знижує ризик серцево-судинних подій [23]. При діабеті та/або СН інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу (іНЗКТГ-2; SGLT2), зокрема емпагліфлозин і дапагліфлозин, або агоніст рецепторів глюкагоноподібного пептиду 1 (аГПП-1; GLP-1R) знижують ризик погіршення функції нирок і, ймовірно, є препаратами вибору для пацієнтів із ХХН [24]. Призначення агоністів рецепторів ГПП-1 (ліраглутид, семаглутид) може бути більш доцільним для людей із тяжким ожирінням (ІМТ ≥35 кг/м^2), враховуючи значний вплив цих засобів на втрату маси тіла. У пацієнтів із рСКФ >25 мл/хв/1,73м^2 і рівнем калію <5 ммоль/л на фоні терапії іНЗКТГ-2 можна починати прийом фінеренону як представника антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів.

4. Стадія 3: субклінічні ССЗ, еквівалентні фактори ризику ССЗ або дуже високий ризик ХХН. Субклінічну СН діагностують за підвищеними рівнями серцевих біомаркерів (N-кінцевий промозковий натрійуретичний пептид (NT-proBNP) ≥125 пг/мл, високочутливий тропонін Т ≥14 нг/л для жінок та ≥22 нг/л для чоловіків, високочутливий тропонін І ≥10 нг/л для жінок та ≥12 нг/л для чоловіків або за ехокардіографічними параметрами; їх поєднання вказує на найвищий ризик СН. Визначено високий ризик атеросклеротичних ССЗ протягом 10 років і дуже високий ризик ХХН 4–5 стадії. Мета полягає в тому, щоб активізувати зусилля щодо запобігання прогресу симптоматичних ССЗ і ниркової недостатності. Це може включати збільшення або зміну схеми лікування, а також додаткову увагу на зміну способу життя. Вимірювання кальцієвого індексу в коронарних артеріях в окремих дорослих осіб рекомендоване для оцінювання можливого звуження артерій, коли вибір подальшої лікувальної тактики залишається невизначеним [13]. Додавання терапії β-блокаторами до інгібіторів АПФ у пацієнтів із безсимптомною дисфункцією лівого шлуночка пов'язане з нижчими показниками комбінованої кінцевої точки – смерті або госпіталізації з приводу СН [25]. іНЗКТГ-2 знижують імовірність госпіталізації із СН або смертності від ССЗ, особливо у пацієнтів із діабетом. При цьому комбінована терапія іНЗКТГ-2 та агоністами рецепторів ГПП-1 може істотніше впливати на тяжкі несприятливі серцеві події та прояви СН, ніж кожен із препаратів окремо [26].

5. Стадія 4: кардіоваскулярні захворювання з нирковою недостатністю або без неї. Розрізняють дві підкатегорії ССНМ-синдрому 4 стадії: 4a – відсутність ниркової недостатності, 4b – із нирковою недостатністю. Стадія включає клінічні ССЗ (ішемічну хворобу серця, СН, інсульт, захворювання периферичних артерій, фібриляцію передсердь) в осіб із надмірним / дисфункціональним ожирінням, іншими метаболічними ФР та ХХН [13]. Метою лікування є індивідуалізоване лікування ССЗ, враховуючи стани ССНМ-синдрому. Лікування пацієнтів із СН призначають з акцентом на чотири основні компоненти терапії: β-блокатори, інгібітори рецепторів ангіотензину / неприлізину, антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів та іНЗКТГ-2 при зниженій фракції викиду лівого шлуночка серця [25]. Використання іАПФ/БРА та антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів може бути ускладнене при ХХН через ризики гіпотензії, гіперкаліємії та погіршення функції нирок [27]. Аналіз шести рандомізованих досліджень показав, що одночасне застосування іНЗКТГ-2 знижує ризик тяжкої гіперкаліємії [28]. Агоністи рецепторів ГПП-1 знижують ризик інфаркту міокарда, інсульту та серцево-судинної смертності у людей із діабетом і сприяють значній втраті маси тіла (12–18 %) [29].

У разі виявлення ХХН в осіб із ЦД 2, незалежно від стадії ССНМ-синдрому, для зменшення ризику розвитку несприятливих серцево-судинних та ниркових подій рекомендовано застосування нефро- та кардіопротективних препаратів, а саме іАПФ/БРА, іНЗКТГ-2 та фінеренону як високоселективного нестероїдного антагоніста мінералокортикоїдних рецепторів [30].

Альдостерон і мінералокортикоїдні рецептори, ефекти їх активації. Активації РААС належить ключова роль у прогресуванні ХХН при ЦД і розвитку серцево-судинних ускладнень, що визначають високу смертність пацієнтів цієї групи [31]. Найбільш детально вивчено несприятливі системні та внутрішньониркові ефекти основного ефектора РААС – ангіотензину II (АТ II), що й визначило місце іАПФ або БРА у кардіонефропротекції пацієнтів із цукровим діабетом [32,33]. Призначення цих препаратів пацієнтам із цукровим діабетом для базисної кардіонефропротекції залишається актуальним. Разом із тим, аналіз низки рандомізованих клінічних досліджень (HOPE, RENAAL, IDNT тощо) дав змогу встановити залишковий ризик розвитку ураження нирок і серця, що зберігається у пацієнтів із ЦД і ХХН, незважаючи на призначену терапію іАПФ або БРА [34]. Очевидно, пригнічення початкових ланок каскаду РААС не дає змоги запобігти всім несприятливим наслідкам її надмірної активації. Тривалий час альдостерон визначали передусім як важливий регулятор гомеостазу натрію, калію та води, й лише відносно недавно підтверджено його роль як незалежного фактора розвитку / прогресування серцево-судинних ускладнень і ушкодження нирок, зокрема при ЦД [35,36].

Системна або локальна гіперпродукція альдостерону асоційована з низкою патологічних реакцій. Зокрема,

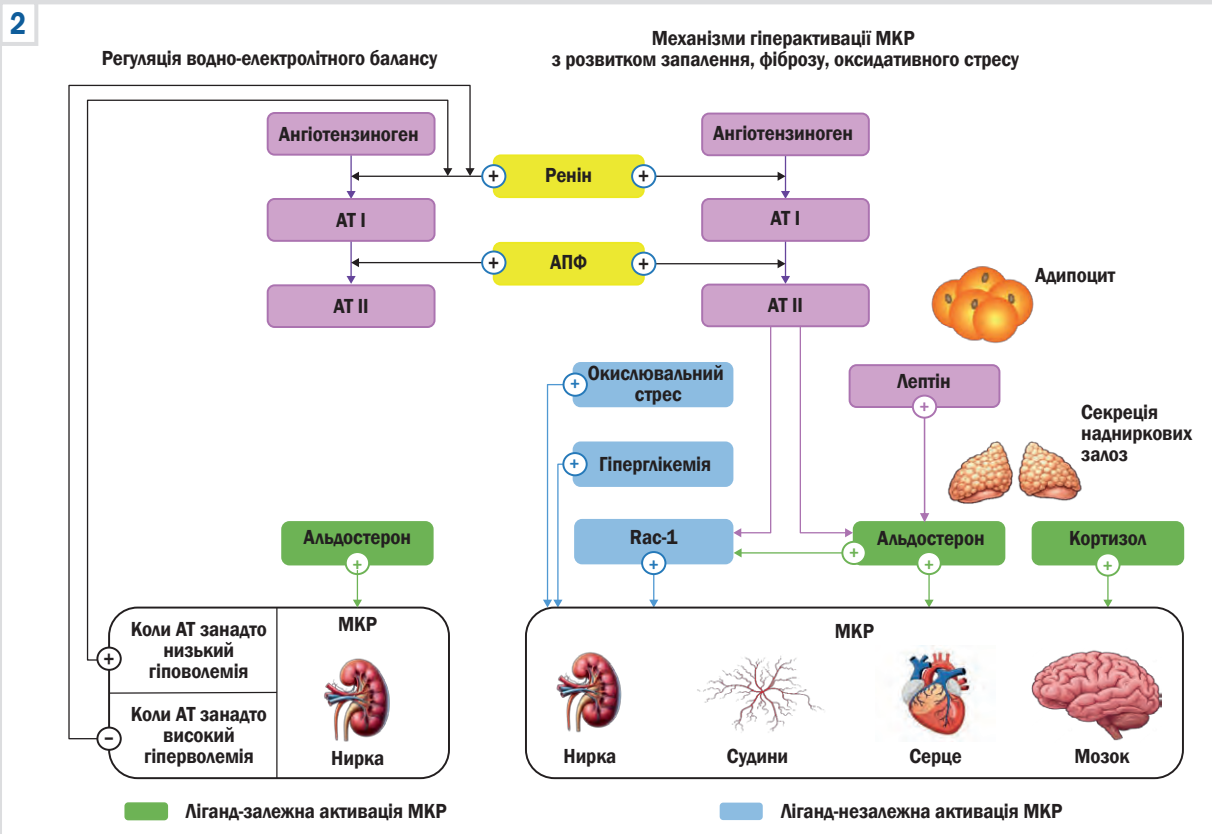


Рис. 2. Шляхи активації та ефекти активованих МКР (адаптовано за M. Epstein) [35].

встановлено її участь у механізмах запалення, оксидативного стресу, судинних ушкоджень, в розвитку АГ, нефро- та міокардіофіброзу, альбумінурії / протеїнурії [37,38], що патогенетично обґрунтовує вплив на гіперпродукцію альдостерону для посилення нефропротекції та зниження частоти серцево-судинних ускладнень у пацієнтів із цукровим діабетом і ХХН. Альдостерон – стероїдний гормон, який синтезується кортикальним шаром надниркових залоз. Він реалізує свої ефекти через мінералокортикоїдні рецептори (МКР), що належать до сімейства ядерних стероїдних рецепторів. Нині відомо, що МКР можуть активуватися лігандним і нелігандним шляхами *(рис. 2)* [35].

МКР – ліганд-індукований фактор транскрипції, що міститься в цитозолі клітин у неактивному стані та активується рядом стимулів, реалізуючи надалі низку ефектів. Його активація відбувається в результаті зв'язування з лігандом (наприклад, альдостероном або кортизолом) і супроводжується конформаційними змінами, які насамперед стосуються *Helix* 12 ділянки рецептора. Комплекс ліганд-рецептор, що утворився, мігрує в ядро, де *Helix* 12 продукує набір відповідних кофакторів (коактиваторів або корепресорів), після чого здійснюється транскрипція мРНК і синтез білків [39].

Системні ефекти альдостерону зумовлені експресією МКР майже в усіх органах і тканинах. Крім тубулоцитів, високу щільність МКР виявляють і в інших клітинах нирок (подоцити, мезангіоцити), а також у кардіоміоцитах, ендотеліальних і гладком'язових клітинах судин, нейронах, фібробластах, макрофагах, нейтрофілах, адипоцитах тощо [40]. В експериментальних і клінічних дослідженнях показано, що в патологічних умовах гіперактивація МКР у різних клітинах може посилювати експресію генів, що відповідають за синтез прозапальних (фактор некрозу пухлини α, моноцитарний хемотаксичний протеїн 1, інтерлейкін-1β та інтерлейкін-6, молекула міжклітинної адгезії, ліпокалін, асоційований із нейтрофільною желатиназою) та профіброгенних (трансформувальний фактор росту β (TGF-β), фактор росту сполучної тканини, інгібітор активатора плазміногену 1 типу, колаген, фібронектин) медіаторів, посилювати окисне пошкодження (збільшення експресії НАДФН-оксидази, утворення активних форм кисню), погіршувати перфузію органів і спричиняти вазоконстрикцію (зменшення фосфорилювання ендотеліальної синтази оксиду азоту, зниження вироблення оксиду азоту, підвищення ендотеліну 1, рецептора ангіотензину I (АТ I)) [35,36,41,42]. Ці прояви гіперактивації МКР призводять до апоптозу кардіоміоцитів та розвитку фіброзу, зумовлюючи патологічне ремоделювання міокарда та зниження функції серця, пошкодження судин, нирок незалежно від рівня АТ, а застосування антагоністів МКР сприяє їх усуненню [35,40,41,42,43].

У патологічних умовах гіперактивація МКР є наслідком не тільки підвищеної продукції альдостерону. Патофізіологічні ефекти МКР можуть також посилюватися внаслідок підвищення експресії самих рецепторів, а також шляхом активації ліганд-незалежних шляхів стимулювання МКР. Такими стимуляторами можуть бути гіперглікемія, окиснювальний стрес, споживання великої

кількості солі, збільшення рівня внутрішньоклітинного сигнального G-білка *Rac 1*, що належить до сімейства гуанозин-3-фосфатаз, який діє незалежно від системного рівня альдостерону [35].

Розрізняють геномні та негеномні ефекти активованих МКР. Геномні ефекти забезпечують тривалу підтримку гомеостазу, пов'язані з транскрипцією ДНК і трансляцією ефекторних протеїнів. Розвиток ефекту при цьому відстрочено на години, а інколи і дні. Вплив альдостерону на процеси запалення та фіброзування в тканині нирок, ремоделювання міокарда та судинної стінки, як вважають, реалізується переважно через геномний варіант взаємодії з рецепторами. Негеномні ефекти не пов'язані з транслокацією комплексу альдостерон – МКР у ядро, вони не потребують участі інформаційної РНК і синтезу білків, розвиток ефекту при цьому швидкий – протягом декількох хвилин після взаємодії альдостерону з рецептором [41].

Значна залученість МКР у розвиток і прогресування пошкодження органів-мішеней дає підстави припустити, що системне блокування гіперактивації МКР у різних органах може сприяти широкому спектру позитивних терапевтичних ефектів. Поза системою РААС в організмі існує ціла низка факторів і механізмів, що активують як синтез альдостерону, так і безпосередньо МКР [36]. Наявність цих механізмів пояснює феномен «вислизання альдостерону», який визначають при застосуванні ІАПФ або БРА. Фармакологічна блокада зв'язування альдостерону з МКР є ефективною лінією профілактики прогресування патологічного каскаду реакцій КПМ при ЦД2.

Механізми клінічних ефектів блокади мінералокортикоїдних рецепторів у профілактиці прогресування ССНМ-синдрому. Сучасне розуміння механізмів, що лежать в основі гіперактивованих ефектів МКР, дає підстави вважати застосування АМКР патогенетично обґрунтованим для лікування ССНМ-синдрому у пацієнтів із ХХН і ЦД2. Втім, ефекти блокування МКР, які чинять сучасні стероїдні та селективні нестероїдні АМКР (сАМКР і нсАМКР) різняться. Це обґрунтовує пріоритети у виборі різних АМКР для кардіонефропротекції [36,44,45].

Одним із найпотужніших профібротичних цитокінів є TGF-β. При введенні фінеренону мишам, які перенесли гостре ниркове ушкодження, не визначено підвищення продукування медіаторів фіброзу, зокрема TGF-β, а також протеїнурії, відкладення колагену та фіброзу нирок. Крім того, нефропротективний ефект фінеренону у мишей виявляли за зниженням окиснювального стресу, що, можливо, пов'язано з блокадою МКР гладком'язових клітин і ліганд-незалежного шляху *Rac-1* [46]. Третій передбачуваний механізм опосередкований рецепторами ендотеліну. Відомо, що ниркова ішемія супроводжується посиленим окиснювальним стресом і призводить до модифікації рецептора ендотеліну В та, в свою чергу, до пригнічення активації ендотеліальної NO-синтази. Внаслідок цього знижена продукція оксиду азоту (NO), вазоконстрикція та порушення перфузії нирок призводять до пошкодження ниркових структур. Встановлено, що цей патофізіологічний шлях, опосередкований модифікацією рецептора ендотеліну В, також блокується нсАМКР [47].

У щурів із протеїнурією продукція TGF-β з інтерстиціальних макрофагів корелювала із запальною інфільтрацією. Відомо, що рівень TGF-β збільшується при введенні альдостерону та знижується при застосуванні АМКР [48]. У пацієнтів із ЦД2 та ХХН визначено аналогічну кореляційну залежність між збільшенням концентрації TGF-β та вираженістю альбумінурії: з посиленням альбумінурії виявляють підвищення рівня TGF-β і в сироватці крові, і в сечі. У регуляцію експресії медіаторів фіброзу, зокрема TGF-β, залучені саме МКР, які в разі гіперактивації можуть посилювати експресію ефекторних профібротичних генів-мішеней. Фінеренон спричиняв зменшення ендотеліальної дисфункції шляхом збільшення біодоступності оксиду азоту та зниження рівня супероксид-аніонів із підвищенням активності судинної та ниркової супероксиддисмутази у щурів із хронічним захворюванням нирок [49]. Завдяки прямим антифібротичним властивостям фінеренону зменшувалися відкладення міофібробластів і колагену, а також експресія інгібітора активатора плазміногену-1 нирок в мишачій експериментальній моделі фіброзу нирок, що прогресує [50].

Фінеренон інгібував альдостерон-індуковану експресію профібротичного гена *tenascin-X* у кардіоміоцитарній клітинній лінії щурів, а еплеренон характеризувався лише слабкою активністю гена [50,51]. Це, безумовно, дає підстави припустити, що під впливом фінеренону індукується позитивний профіль експресії серцевих генів, який підтверджується диференціальною експресією мозкового натрійуретичного пептиду і тропоніну Т типу 2. Крім того, фінеренон мав позитивний вплив на судини, зокрема сприяв відновленню їхньої цілісності та запобігав несприятливому ремоделюванню у різних моделях судинного пошкодження у мишей.

Сучасні дані про молекулярні механізми дії фінеренону дають змогу розглядати його не тільки як класичний антигіпертензивний препарат, а як патогенетично орієнтований засіб кардіонефропротекції у пацієнтів із ХХН та ЦД2. Фінеренон сприяє зменшенню експресії прозапальних і профібротичних генів, зниженню ремоделювання тканин міокарда та нирок; він покращує функцію ендотелію та обмежує розвиток інтерстиціального та судинного TGF-β-залежного фіброзу, оскільки ключова дія препарату пов'язана з блокадою МКР. Завдяки цьому його ефекти реалізуються не лише через контроль артеріального тиску, але й через прямий захист органів-мішеней – серця та нирок.

Механізм дії фінеренону та стероїдних антагоністів МКР на основі їхніх структурних особливостей. Ефекти АМКР зумовлені не просто блокуванням зв'язування альдостерону з МКР, а самим механізмом зв'язування молекули препарату з рецептором, що може пояснювати відмінності клінічних ефектів різних АМКР – стероїдних і нестероїдних АМКР (сАМКР та нсАМКР). Представниками сАМКР є спіронолактон та еплеренон.

Спіронолактон і еплеренон мають стероїдну структуру, завдяки якій вони можуть без перешкод проходити через клітинну мембрану подібно до мінералокортикоїдів. Ці препарати пригнічують активацію МКР шляхом конкурентного зв'язування в цитоплазмі, що призводить до зниження альдостерон-опосередкованих ефектів в організмі [52]. Однак спіронолактон або еплеренон, будучи плоскими стероїдними молекулами, після зв'язування з рецептором не можуть довго підтримувати конформацію МКР як антагоніста та швидко дисоціюють.

Таблиця 1. Порівняльна оцінка фармакокінетики та фармакодинаміки стероїдних та нестероїдних антагоністів мінералкортикоїдних рецепторів

Показник	Спіронолактон	Еплеренон	Фінеренон
Покоління	Перше покоління	Друге покоління	Третє покоління
Молекулярна структура	Плоска (стероїдна)	Плоска (стероїдна)	Об'ємна (нестероїдна)
Антагонізм з МК-рецепторами	Сильний і неселективний	Сильний і більше селективний, ніж у спіронолактону	Сильніший і більш селективний, ніж у спіронолактону
Біодоступність	60,0–90,0 %	69,0 %	43,5 %
Розподіл у тканинах	Нирки > серце у 6 разів	Нирки > серце у 3 рази	Поступово між серцем та нирками
Метаболізм	Проліки з активними метаболітами	Не містить активних метаболітів	Не містить активних метаболітів
Період напіввиведення	до 16,5 год (включаючи метаболіти)	4,0–6,0 год	2,0–3,0 год
Систолічний артеріальний тиск (САТ)	Помірне зниження	Помірне зниження	Помірне зниження
Захист від запального та фібротичного ушкодження серця та нирок	Ефективний	Ефективний	Ефективний
Ризик гіперкаліємії	Високий	Високий	Помірний
Ризик гінекомастії та порушень менструального циклу	Високий	Помірний	Немає зв'язку

Крім того, стероїдні антагоністи МКР не впливають на *Helix* 12 ділянку рецептора та повною мірою не перешкоджають переходу його конформації в агоніст для набору стимулювальних кофакторів, що відповідають за синтез медіаторів запалення і фіброзу. Внаслідок цього спіронолактон та еплеренон не повністю блокують альдостерон-опосередковані ефекти МКР і, як наслідок, виявляють властивості часткових агоністів рецепторів [44].

Фінеренон є представником нового класу високоселективних нестероїдних антагоністів МКР третього покоління. В основі його хімічної структури – структура піперидину. На відміну від стероїдних антагоністів МКР фінеренон завдяки об'ємній нестероїдній (громіздкій) структурі може змінювати конформацію МКР в ділянці *Helix* 12 ділянки. У результаті цього рецептор не може приймати конформацію агоніста навіть після дисоціації препарату, що дає змогу фінеренону бути більш повноцінним антагоністом МКР.

Фінеренон має більшу спорідненість до МКР, ефективніше уповільнює транслокацію МКР в ядро і його накопичення там, а також інгібує набір кофакторів (коактиваторів) відповідних генів. Це реалізується в більш ефективну блокаду транскрипції запальних і фіброзних генів у неепітеліальних клітинах серця та нирок, а також може пояснювати більш виражену протизапальну та антифіброзну дію фінеренону, значну ефективність стероїдних антагоністів МКР в експериментальних дослідженнях. Так, за даними доклінічних досліджень, фінеренон більшою мірою зменшував експресію мРНК низки медіаторів запалення та фіброзу в нирках та серці порівняно зі спіронолактоном та еплереноном [53,54].

Фінеренон, на відміну від еплеренону та спіронолактону, значно знижував експресію гена *TNX tenascin-X*, який кодує глікопротеїни позаклітинного матриксу і сприяє відкладенню колагену, а також значно зменшував експресію генів *TGF-β*, колагену 1 і галектину 3 [51].

Після перорального прийому фінеренон швидко та повністю всмоктується, метаболізується у стінці кишечника та печінці за участю цитохрому P450(CYP)3A4 з утворенням неактивних метаболітів. Біодоступність фінеренону не перевищує 43,5 %. Низька ліпофільність і вища полярність порівняно зі спіронолактоном та еплереноном перешкоджають його проникненню через гематоенцефалічний бар'єр, що призводить до більш рівномірного розподілу в тканинах серця та нирок. Період напіввиведення становить 2–3 години у діапазоні доз до 20 мг. У пацієнтів із помірною або тяжкою ХХН, помірною печінковою недостатністю концентрація фінеренону в плазмі зростає в межах 40 % від вихідного рівня. Однак при цьому не потрібна істотна корекція дози, оскільки початкову дозу призначають, враховуючи величину рШКФ, і потім титрують відповідно до рівня калію в сироватці крові та відповідно до зниження ШКФ [55].

Щодо побічних ефектів, то сАМКР характеризуються високою спорідненістю до рецепторів прогестерону та андрогенів, і тому можуть призводити до гінекомастії та імпотенції, зумовлювати болючість молочних залоз і порушення менструального циклу. Крім того, стероїдна структура та швидке проникнення через мембрану активно запускає швидкі негеномні ефекти, що призводить до ризику гіперкаліємії. Завдяки коротшому періоду напіввиведення, відсутності активних метаболітів, рівномірному розподілу між нирками і серцем, відмінностям у впливі на експресію генів, а також меншому впливу на глюкокортикоїдні та андрогенні рецептори, фінеренон не спричиняє такі небажані явища з боку статевої системи, як гінекомастія або сексуальна дисфункція [56], та має незначний вплив на концентрацію калію в крові. Це обґрунтовує більш сприятливий профіль безпеки фінеренону порівняно з сАМКР [57]. Гіпотензію та гіпонатріємію виявляють нечасто, а болючість молочних залоз, гінекомастія та сексуальні побічні ефекти були зареєстровані менш ніж в 1 % пацієнтів, які приймали фінеренон, проти 10–15 % при застосуванні спіронолактону [42,58]. Основні відмінності фармакокінетичних властивостей стероїдних антагоністів МКР та фінеренону наведено у *таблиці 1* [45,48,59,60].

Клінічні дослідження фінеренону у пацієнтів із хронічною хворобою нирок та цукровим діабетом 2 типу. Першим великим рандомізованим дослідженням фінеренону у пацієнтів з ХХН і ЦД2 стало дослідження фази II ARTS-DN (n = 823) [42]. Це рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження у паралельних групах, проведене у 148 центрах у 23 країнах. Набір пацієнтів здійснили з червня 2013 року до лютого 2014 року, дослідження було завершено у серпні 2014 року. Воно було спрямоване на оцінювання ефективності та профілю безпеки різних доз фінеренону порівняно з плацебо на тлі базової терапії іАПФ або БРА. Терапія фінереноном супроводжувалася вираженим дозозалежним зниженням альбумінурії.

У жовтні 2020 року, а потім у серпні 2021 року було представлено результати багатоцентрових подвійних сліпих плацебо-контрольованих рандомізованих контрольних досліджень – FIDELIO-DKD (FInerenone in reducing kiDnEy faiLure and dIsease prOgression in Diabetic Kidney Disease) та FIGARO-DKD (FInerenone in reducinG cArdiovascular moRtality and mOrbidity in Diabetic Kidney Disease) [51], присвячених вивченню ефективності та безпеки застосування фінеренону у пацієнтів з ХХН та ЦД2, котрі мають високий ризик серцево-судинних та ниркових ускладнень, незважаючи на використання сучасних стандартів лікарської терапії [30,61,62,63]. FIDELIO-DKD як первинні результати оцінював уповільнення прогресування ХХН переважно 3–4 стадій на тлі ЦД2, а FIGARO-DKD – зниження ризику серцево-судинних подій у пацієнтів із більш ранніми стадіями ХХН. В обох дослідженнях учасники отримували максимально переносні дози іАПФ або БРА з адекватним контролем артеріального тиску, були виключені пацієнти з ХСН із низькою фракцією викиду.

FIDELIO-DKD передбачало первинну ниркову кінцеву точку (час до розвитку термінальної ниркової недостатності, стійкого зниження рШКФ на 40 % і більше від вихідного рівня або смерті від ниркових причин) та вторинну серцево-судинну кінцеву точку (час до розвитку серцево-судинної смерті, нефатального інфаркту міокарда, нефатального інсульту або госпіталізації через серцеву недостатність) [30,62,63]. Результати FIDELIO-DKD свідчать про потенційні переваги фінеренону у пацієнтів з ЦД2 і ХХН (переважно 3–4 стадії) щодо покращення ниркових і серцево-судинних наслідків у поєднанні зі сприятливим профілем безпеки препарату. Привертає увагу виражене і стійке зниження альбумінурії на фоні терапії фінереноном, яке зберігалося протягом усього періоду терапії та спостереження (в середньому 2,6 року). Крім того, встановлено зниження ризику фібриляції передсердь, що вперше виникла, на 29 % (відношення ризиків (ВР) 0,71, 95 % довірчий інтервал (ДІ) 0,53–0,94) [62]. Вивчення взаємозв'язку зниження офісного систолічного АТ у FIDELIO-DKD дало підстави зробити висновок про незначний вплив цього ефекту фінеренону на кінцеві точки дослідження, а отже кардіонефропротективні властивості, які фінеренон показав у хворих на ЦД2 з ХХН, не визначалися його ефектом зниження АТ [63].

До FIGARO-DKD залучали пацієнтів із більшою (порівняно з FIDELIO) рШКФ, але 82 % з них все одно мали високий або дуже високий рівень ризику за шкалою Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) внаслідок значної альбумінурії. Результати дослідження FIGARO-DKD підтверджують, що фінеренон також знижує ризик прогресування ниркових і серцево-судинних подій у пацієнтів з більш ранніми стадіями ХХН, що дає змогу розширити уявлення про межі його ефективного застосування [61].

За даними субаналізу вторинної ниркової кінцевої точки встановлено, що фінеренон мав перспективні результати у когорті пацієнтів із вихідною більш вираженою альбумінурією, а саме співвідношення альбуміну до креатиніну в сечі (А/Кр >300 мг/г) із значним та раннім (до 4 міс.) зниженням альбумінурії незалежно від вихідних показників.

В обох дослідженнях частота гінекомастії, гострого пошкодження нирок і загальна частота небажаних явищ зіставна у групах пацієнтів. Загальна частота небажаних явищ, які пов'язані з гіперкаліємією та мали клінічні наслідки, як-от припинення терапії або госпіталізацію, була низькою [30,61,62,63].

Об'єднаний аналіз FIDELITY показав *(табл. 2)*, що ризик розвитку складеної серцево-судинної кінцевої точки групи фінеренону був нижчим на 14 % (p = 0,0018). NNT (number needed to treat) – кількість хворих, яких потрібно пролікувати певним препаратом, щоб отримати клінічний ефект у 1 пацієнта, становив 46 осіб за 3 роки. При цьому зниження ризиків смерті від серцево-судинних причин, розвитку нефатального інфаркту або інсульту, госпіталізації через серцеву недостатність було односпрямовано з основним результатом. Ці дані свідчать про наявність у препарату значущого кардіопротективного ефекту. Особливо важливим є зниження ризику госпіталізації через серцеву недостатність на тлі фінеренону, яке було значущо нижчим – на 22 % (p = 0,0030), NNT – 91 людина за 3 роки [30].

Крім того, згідно з аналізом FIDELITY, ризик розвитку складеної ниркової кінцевої точки у групі фінеренону знижується на 23 % – ВР 0,77 (95 % ДІ) (p = 0,0002) [30]. NNT – 60 осіб за 3 роки.

Компоненти ниркової точки у групі фінеренону: ризик розвитку термінальної ниркової недостатності нижчий на 16 % (p = 0,039); ризик ініціації замісної ниркової терапії нижчий на 20 % (p = 0,040); ризик стійкого зниження рШКФ до рівня менше ніж 15 мл/хв/1,73 м^2 нижче на 19 % (p = 0,026); – ризик стійкого зниження рШКФ на 57 % і більше нижчий на 30 % (p < 0,0001), NNT – 62 особи за 3 роки; ризик смерті від ниркових причин не відрізнявся [30].

Побічні ефекти, пов'язані з гіперкаліємією, частіше виявляли при застосуванні фінеренону (14 %), ніж у групі плацебо (6,9 %), але лише незначна частина з них призводила до госпіталізації (0,9 %) або до остаточного припинення лікування (1,7 %) [64]. Частота виявлення гінекомастії становила 0,1 % у групі фінеренону та 0,2 % у групі плацебо [30].

Ниркові та серцево-судинні ефекти фінеренону були зіставними у підгрупах із різними значеннями рШКФ та А/Кр і не залежали від ССЗ, серцевої недостатності, вихідного рівня глікованого гемоглобіну та цукрознижувальної терапії (наприклад, іНЗКТГ-2 або аГПП-1). Отже, основні результати рандомізованих контрольованих досліджень фінеренону та наступні субаналізи вказують на потенціал для найбільшої користі для пацієнта щодо відстрочення потреби у замісній нирковій терапії та продовження якісного життя без діалізу та серцево-судинних катастроф при якомога ранньому призначенні препарату при ХХН з умовно збереженою рШКФ (>60 мл/хв/1,73 м^2) та альбумінурією.

Результати цих досліджень надали докази значущості клінічних ефектів фінеренону в зниженні ниркового та серцево-судинного ризику у хворих на ЦД2 і ХХН 1–4 стадій, які протягом тривалого часу одержували інгібітори РААС. Ці дані обґрунтовують застосування цього високоселективного антагоніста нестероїдних мінералокортикоїдних рецепторів у пацієнтів з ССНМ-синдром. На підставі отриманих даних Євро-

Таблиця 2. Результати досліджень FIDELIO-DKD, FIGARO-DKD та об'єднаного аналізу FIDELITY [30,61,62,63]

Характеристика	FIDELIO-DKD	FIGARO-DKD	Об'єднаний аналіз FIDELITY
Рік	2020	2021	2022
Хронічна хвороба нирок та цукровий діабет 2 типу	А/Кр сечі 30–<300 мг/г і рШКФ ≥25–<60 мл/хв/1,73м^2 і діабетична ретинопатія або А/Кр сечі ≥300–≤5000 мг/г та рШКФ ≥25–<75 мл/хв/1,73м^2	А/Кр сечі 30–<300 мг/г, рШКФ 25–90 мл/хв/1,73 м^2 або А/Кр сечі ≥300 мг/г і рШКФ ≥60 мл/хв/1,73 м^2	ХХН 1–4 стадій
Кількість пацієнтів, n (абс.)	5734	7437	13026
Медіана спостереження, роки	2,6	3,4	3,0
Середній стаж ЦД2, роки	16,6	зіставний	15,4
Середній (глікований гемоглобін) HbA1c	7,7 %	зіставний	7,7 %
На базис-болюсній інсулінотерапії	64,1 %	54,3 %	58,6 %
Середня рШКФ, мл/хв/1,73 м^2	44,3	67,8	57,6
Середнє співвідношення альбуміну до креатиніну в сечі (А/Кр)	851 мг/г	312 мг/г	30–5000 мг/г
Ризик складеної ниркової кінцевої точки	Зниження ризику на 18 % (ВР 0,82, 95 % ДІ 0,73–0,93; p = 0,001)	Зниження ризику на 13 % (ВР 0,87, 95 % ДІ 0,76–1,01; p = 0,069)	Зниження ризику на 23 % (ВР 0,77, 95 % ДІ 0,67–0,88; p = 0,0002)
Ризик складеної серцево-судинної кінцевої точки	Зниження ризику на 14 % (ВР 0,86, 95 % ДІ 0,75–0,99; p = 0,03)	Зниження на 13 % (ВР 0,87, 95 % ДІ 0,76–0,98; p = 0,03)	Зниження ризику на 14 % (ВР 0,86, 95 % ДІ 0,78–0,95; p = 0,0018)
Зниження САТ через 12 місяців, мм рт. ст.	2,13	2,85	2,50

пейська передова практика в галузі нефрології (ERBP) та Європейська асоціація нефрологів (ERA) рекомендували фінеренон як важливий компонент терапії для зниження ризику прогресування ХХН, серцево-судинної смертності та інших несприятливих серцево-судинних наслідків усім пацієнтам із ХХН і ЦД2 зі співвідношенням альбумін / креатинін сечі >30 мг/г, ШКФ >25 мл/хв/1,73 м^2 та рівнем калію в сироватці крові ≤4,8 ммоль/л [65].

Висновки

1. Патологічна гіперактивація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи та мінералокортикоїдних рецепторів є одним із ключових механізмів ураження нирок і серця. Запалення, окиснювальний стрес, інсулінорезистентність і судинну дисфункцію визначено як основні патогенетичні процеси, що спричиняють прогресування хронічної хвороби нирок і серцево-судинних захворювань, а отже і формування серцево-судинно-нирково-метаболічного синдрому.

2. Значне поширення мінералокортикоїдних рецепторів у тканинах організму зумовлює поліорганний характер ушкоджень при їхній гіперактивації. Саме це обґрунтовує доцільність застосування блокаторів мінералокортикоїдних рецепторів як важливої складової комплексної терапії.

3. Результати рандомізованих клінічних досліджень FIDELIO-DKD, FIGARO-DKD та FIDELITY підтвердили, що фінеренон у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу та різною тяжкістю хронічної хвороби нирок (від першої до четвертої стадії) – єдиний сучасний нестероїдний антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів із доведеною кардіо- та нефропротективною ефективністю у відповідній популяції, що зумовлена насамперед протизапальним та антифібротичним ефектом. Завдяки нестероїдній структурі фінеренон характеризується сприятливішим профілем безпеки та нижчим ризиком гіперкаліємії порівняно зі стероїдними антагоністами мінералокортикоїдних рецепторів.

4. Сучасний підхід до лікування серцево-судинно-нирково-метаболічного синдрому передбачає застосування різних препаратів: інгібіторів ангіотензин-перетворювального ферменту / блокаторів рецепторів до ангіотензину II, інгібіторів натрій-глюкозних транспортерів 2 типу і фінеренону. Така комбінована терапія забезпечує одночасний захист нирок і серцево-судинної системи, сприяє уповільненню прогресування хронічної хвороби нирок і зниженню серцево-судинного ризику. Комплексний вплив на ключові механізми поліорганного ураження є основою для покращення віддаленого прогнозу у пацієнтів цієї когорти.

Перспективи подальших досліджень. Доцільно продовжити основні дослідження у вивченні віддаленої ефективності та безпеки фінеренону у ширших когортах пацієнтів із серцево-судинно-нирково-метаболічним синдромом, оцінити його вплив на різні фенотипи хронічної хвороби нирок і серцево-судинних захворювань. Необхідно також продовжити дослідження оптимальних комбінацій фінеренону з інгібіторами натрій-глюкозних транспортерів 2 типу та іншими нефро- і кардіопротективними препаратами для досягнення максимального органопротективного ефекту та покращення віддаленого прогнозу пацієнтів.

Декларація щодо використання ШІ
Автори не використовували інструменти штучного інтелекту під час підготовки рукопису.

Фінансування
Дослідження здійснено без фінансової підтримки.

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

Надійшла до редакції / Received: 17.04.2026
Після доопрацювання / Revised: 17.08.2026
Схвалено до друку / Accepted: 28.08.2026

Відомості про авторів:
Ащеулова Т. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. пропедевтики внутрішньої медицини, медсестринства та біоетики, Харківський національний медичний університет, Україна.
ORCID ID: 0000-0002-8860-652X

Герасимчук Н. М., канд. мед. наук, доцент каф. пропедевтики внутрішньої медицини, медсестринства та біоетики, Харківський національний медичний університет, Україна.
ORCID ID: 0000-0002-3172-6491
Амбросова Т. М., д-р мед. наук, професор каф. пропедевтики внутрішньої медицини, медсестринства та біоетики, Харківський національний медичний університет, Україна.
ORCID ID: 0000-0001-6104-5809
Герасимчук У. С., PhD, асистент каф. ендокринології та дитячої ендокринології, Харківський національний медичний університет, Україна.
ORCID ID: 0000-0002-9964-7247
Кисиленко К. В., канд. мед. наук, доцент каф. пропедевтики внутрішньої медицини, медсестринства та біоетики, Харківський національний медичний університет, Україна.
ORCID ID: 0000-0001-5500-4664

Information about the authors:
Ashcheulova T. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Propedeutics of Internal Medicine, Nursing and Bioethics, Kharkiv National Medical University, Ukraine.
Herasymchuk N. M., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Propedeutics of Internal Medicine, Nursing and Bioethics, Kharkiv National Medical University, Ukraine.
Ambrosova T. M., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Propedeutics of Internal Medicine, Nursing and Bioethics, Kharkiv National Medical University, Ukraine.
Herasymchuk U. S., MD, PhD, Assistant at the Department of Endocrinology and Pediatric Endocrinology, Kharkiv National Medical University, Ukraine.
Kysylenko K. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Propedeutics of Internal Medicine, Nursing and Bioethics, Kharkiv National Medical University, Ukraine.


Ніна Герасимчук (Nina Herasymchuk)
nino.gerasimchuk@gmail.com

References

1. Shahim B, Kapelios CJ, Savarese G, Lund LH. Global Public Health Burden of Heart Failure: An Updated Review. Card Fail Rev. 2023;9:e11. doi: 10.15420/cfr.2023.05
2. Wang X, Su D. Global Burden of Severe Heart Failure Attributable to Chronic Kidney Disease in Diabetes Populations: A Systematic Analysis of the Global Burden of Disease Study 2021. Br J Hosp Med (Lond). 2025;86(8):1-23. doi: 10.12968/hmed.2025.0408
3. Iyngkaran P, Thomas M, Horowitz JD, Komesaroff P, Jelinek M, Hare DL. Common Comorbidities that Alter Heart Failure Prognosis – Shaping New Thinking for Practice. Curr Cardiol Rev. 2021;17(5):e160721187934. doi: 10.2174/1573403X16666201113093548
4. Screever EM, van der Wal M, van Veldhuisen DJ, Jaarsma T, Koops A, van Dijk KS, et al. Comorbidities complicating heart failure: changes over the last 15 years. Clin Res Cardiol. 2023;112(1):123-33. doi: 10.1007/s00392-022-02076-1
5. Ndumele CE, Rangaswami J, Chow SL, Neeland IJ, Tuttle KR, Khan SS, et al. Cardiovascular-Kidney-Metabolic Health: A Presidential Advisory From the American Heart Association. Circulation. 2023;148(20):1606-35. doi: 10.1161/CIR.0000000000001184
6. Marassi M, Fadini GP. The cardio-renal-metabolic connection: a review of the evidence. Cardiovasc Diabetol. 2023;22(1):195. doi: 10.1186/s12933-023-01937-x
7. Ceriello A, Catrinoiu D, Chandramouli C, Cosentino F, Dombrowsky AC, Itzhak B, et al. Heart failure in type 2 diabetes: current perspectives on screening, diagnosis and management. Cardiovasc Diabetol. 2021;20(1):218. doi: 10.1186/s12933-021-01408-1
8. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ. 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71
9. An J, Sim JJ, Calhoun DA, Liu R, Wei R, Zhou H, et al. Apparent treatment-resistant hypertension: characteristics and prevalence in a real-world environment of an integrated health system. J Hypertens. 2020;38(8):1603-11. doi: 10.1097/HJH.0000000000002419
10. An J, Kurella Tamura M, Odden MC, Ni L, Thomas IC, Montez-Rath ME, et al. Prevalence of Apparent Treatment-Resistant Hypertension in Chronic Kidney Disease in Two Large US Health Care Systems. Clin J Am Soc Nephrol. 2022;17(10):1457-66. doi: 10.2215/CJN.04110422
11. Koenen M, Hill MA, Cohen P, Sowers JR. Obesity, Adipose Tissue and Vascular Dysfunction. Circ Res. 2021;128(7):951-68. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318093
12. Khayyat-Kholghi M, Oparil S, Davis BR, Tereshchenko LG. Worsening Kidney Function Is the Major Mechanism of Heart Failure in Hypertension: The ALLHAT Study. JACC Heart Fail. 2021;9(2):100-11. doi: 10.1016/j.jchf.2020.09.006
13. Ndumele CE, Neeland IJ, Tuttle KR, Chow SL, Mathew RO, Khan SS, et al. A Synopsis of the Evidence for the Science and Clinical Management of Cardiovascular-Kidney-Metabolic (CKM) Syndrome: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2023;148(20):1636-64. doi: 10.1161/CIR.0000000000001186
14. Powell-Wiley TM, Poirier P, Burke LE, Després JP, Gordon-Larsen P, Lavie CJ, et al. Obesity and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2021;143(21):e984-e1010. doi: 10.1161/CIR.0000000000000973
15. Hill-Briggs F, Adler NE, Berkowitz SA, Chin MH, Gary-Webb TL, Navas-Acien A, et al. Social Determinants of Health and Diabetes: A Scientific Review. Diabetes Care. 2020;44(1):258-79. doi: 10.2337/dci20-0053
16. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. Hepatology. 2023;78(6):1966-86. doi: 10.1097/HEP.0000000000000520
17. Tuttle KR, Agarwal R, Alpers CE, Bakris GL, Brosius FC, Kolkhof P, et al. Molecular mechanisms and therapeutic targets for diabetic kidney disease. Kidney Int. 2022;102(2):248-60. doi: 10.1016/j.kint.2022.05.012
18. Khan SS, Coresh J, Pencina MJ, Ndumele CE, Rangaswami J, Chow SL, et al. Novel Prediction Equations for Absolute Risk Assessment of Total Cardiovascular Disease Incorporating Cardiovascular-Kidney-Metabolic Health: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2023;148(24):1982-2004. doi: 10.1161/CIR.0000000000001191
19. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation. 2017;135(10):e146-e603. doi: 10.1161/CIR.0000000000000485
20. Diaz-Santana MV, O'Brien KM, Park YM, Sandler DP, Weinberg CR. Persistence of Risk for Type 2 Diabetes After Gestational Diabetes Mellitus. Diabetes Care. 2022;45(4):864-70. doi: 10.2337/dc21-1430
21. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. Lancet. 2017;389(10075):1238-52. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32064-5
22. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. Kidney Int. 2021;99(3S):S1-S87. doi: 10.1016/j.kint.2020.11.003
23. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. N Engl J Med. 2019;380(1):11-22. doi: 10.1056/NEJMoa1812792
24. Herrington WG, Staplin N, Wanner C, Green JB, Hauske SJ, Emberson JR, et al. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. N Engl J Med. 2023;388(2):117-27. doi: 10.1056/NEJMoa2204233
25. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2022;145(18):e895-e1032. doi: 10.1161/CIR.0000000000001063
26. Wright AK, Carr MJ, Kontopantelis E, Leelarathna L, Thabit H, Emsley R, et al. Primary Prevention of Cardiovascular and Heart Failure Events With SGLT2 Inhibitors, GLP-1 Receptor Agonists, and Their Combination in Type 2 Diabetes. Diabetes Care. 2022;45(4):909-18. doi: 10.2337/dc21-1113
27. Beldhuis IE, Lam C, Testani JM, Voors AA, Van Spall H, Ter Maaten JM, et al. Evidence-Based Medical Therapy in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction and Chronic Kidney Disease. Circulation. 2022;145(9):693-712. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.052792
28. Neuen BL, Oshima M, Agarwal R, Arnott C, Cherney DZ, Edwards R, et al. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Risk of Hyperkalemia in People With Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Individual Participant Data From Randomized, Controlled Trials. Circulation. 2022;145(19):1460-70. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057736
29. Giugliano D, Scappaticcio L, Longo M, Caruso P, Maiorino MI, Bellastella G, et al. GLP-1 receptor agonists and cardiorenal outcomes in type 2 diabetes: an updated meta-analysis of eight CVOTs. Cardiovasc Diabetol. 2021;20(1):189. doi: 10.1186/s12933-021-01366-8
30. Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, Anker SD, Rossing P, Joseph A, et al. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. Eur Heart J. 2022;43(6):474-84. doi: 10.1093/eurheartj/ehab777
31. Ferrario CM, Groban L, Wang H, Sun X, VonCannon JL, Wright KN, et al. The renin-angiotensin system biomolecular cascade: a 2022 update of newer insights and concepts. Kidney Int Suppl (2011). 2022;12(1):36-47. doi: 10.1016/j.kisu.2021.11.002

32. Karimi F, Maleki M, Movahedpour A, Alizadeh M, Kharazinejad E, Sabaghan M. Overview of the renin-angiotensin system in diabetic nephropathy. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2024;25(14703203241302966). doi: 10.1177/14703203241302966
33. Campbell HM, Murata AE, Henrie AM, Conner TA. Combination Therapy Use and Associated Events in Clinical Practice Following Dissemination of Trial Findings: A De-Implementation Study Using Interrupted Time Series Analysis. Clin Ther. 2024;46(1):40-9. doi: 10.1016/j.clinthera.2023.10.009
34. Chaudhuri A, Ghanim H, Arora P. Improving the residual risk of renal and cardiovascular outcomes in diabetic kidney disease: A review of pathophysiology, mechanisms, and evidence from recent trials. Diabetes Obes Metab. 2022;24(3):365-76. doi: 10.1111/dom.14601
35. Epstein M. Aldosterone and Mineralocorticoid Receptor Signaling as Determinants of Cardiovascular and Renal Injury: From Hans Selye to the Present. Am J Nephrol. 2021;52(3):209-16. doi: 10.1159/000515622
36. Bauersachs J, Lother A. Mineralocorticoid receptor activation and antagonism in cardiovascular disease: cellular and molecular mechanisms. Kidney Int Suppl (2011). 2022;12(1):19-26. doi: 10.1016/j.kisu.2021.11.001
37. Wish JB, Pergola P. Evolution of Mineralocorticoid Receptor Antagonists in the Treatment of Chronic Kidney Disease Associated with Type 2 Diabetes Mellitus. Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes. 2022;6(6):536-51. doi: 10.1016/j.mayocpiqo.2022.09.002
38. Rossing P. Clinical perspective-evolving evidence of mineralocorticoid receptor antagonists in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes. Kidney Int Suppl (2011). 2022;12(1):27-35. doi: 10.1016/j.kisu.2021.11.005
39. Grossmann C, Almeida-Prieto B, Nolze A, Alvarez de la Rosa D. Structural and molecular determinants of mineralocorticoid receptor signalling. Br J Pharmacol. 2022;179(13):3103-18. doi: 10.1111/bph.15746
40. Luther JM, Fogo AB. The role of mineralocorticoid receptor activation in kidney inflammation and fibrosis. Kidney Int Suppl (2011). 2022;12(1):63-8. doi: 10.1016/j.kisu.2021.11.006
41. Nakamura T, Girerd S, Jaisser F, Barrera-Chimal J. Nonepithelial mineralocorticoid receptor activation as a determinant of kidney disease. Kidney Int Suppl (2011). 2022;12(1):12-8. doi: 10.1016/j.kisu.2021.11.004
42. Lerma EV, Wilson DJ. Finerenone: a mineralocorticoid receptor antagonist for the treatment of chronic kidney disease associated with type 2 diabetes. Expert Rev Clin Pharmacol. 2022;15(5):501-13. doi: 10.1080/17512433.2022.2094770
43. Lerma E, White WB, Bakris G. Effectiveness of nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonists in patients with diabetic kidney disease. Postgrad Med. 2023;135(3):224-33. doi: 10.1080/00325481.2022.2060598
44. Barrera-Chimal J, Bonnard B, Jaisser F. Roles of Mineralocorticoid Receptors in Cardiovascular and Cardiorenal Diseases. Annu Rev Physiol. 2022;84:585-610. doi: 10.1146/annurev-physiol-060821-013950
45. Kolkhof P, Lawatscheck R, Filippatos G, Bakris GL. Nonsteroidal Mineralocorticoid Receptor Antagonism by Finerenone-Translational Aspects and Clinical Perspectives across Multiple Organ Systems. Int J Mol Sci. 2022;23(16):9243. doi: 10.3390/ijms23169243
46. Barrera-Chimal J, Jaisser F, Anders HJ. The mineralocorticoid receptor in chronic kidney disease. Br J Pharmacol. 2022;179(13):3152-64. doi: 10.1111/bph.15734
47. Zhai S, Ma B, Chen W, Zhao Q. A comprehensive review of finerenone-a third-generation non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist. Front Cardiovasc Med. 2024;11:1476029. doi: 10.3389/fcvm.2024.1476029
48. Kintscher U, Bakris GL, Kolkhof P. Novel non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists in cardiorenal disease. Br J Pharmacol. 2022;179(13):3220-34. doi: 10.1111/bph.15747
49. Piko N, Bevc S, Hojs R, Ekart R. The Role of Oxidative Stress in Kidney Injury. Antioxidants (Basel). 2023;12(9):1772. doi: 10.3390/antiox12091772
50. Alexandrou ME, Theodorakopoulou MP, Sarafidis PA. Role of mineralocorticoid receptor antagonists in diabetic kidney disease. Kidney Dial. 2022;2(2):163-82. doi: 10.3390/kidneydial2020019
51. Palanisamy S, Funes Hernandez M, Chang TI, Mahaffey KW. Cardiovascular and Renal Outcomes with Finerenone, a Selective Mineralocorticoid Receptor Antagonist. Cardiol Ther. 2022;11(3):337-54. doi: 10.1007/s40119-022-00269-3
52. Koca D, Lother A. Molecular pharmacology of mineralocorticoid receptor antagonists: The role of co-regulators. Steroids. 2023;199:109291. doi: 10.1016/j.steroids.2023.109291
53. Le Billan F, Perrot J, Carceller E, Travers S, Viengchareun S, Kolkhof P, et al. Antagonistic effects of finerenone and spironolactone on the aldosterone-regulated transcriptome of human kidney cells. FASEB J. 2021;35(2):e21314. doi: 10.1096/fj.202002043RR
54. Abedini A, Wu J, Ma Z, Frederick J, Cernecka H, Kolkhof P, et al. Revealing the antifibrotic mechanism of finerenone in the DOCA-salt nephropathy rat model using single nuclei and bulk transcriptomics: PO2521. J Am Soc Nephrol. 2021;32(10 Suppl):765. doi: 10.1681/asn.20213210s1765d
55. Heinig R, Eissing T. The Pharmacokinetics of the Nonsteroidal Mineralocorticoid Receptor Antagonist Finerenone. Clin Pharmacokinet. 2023;62(12):1673-93. doi: 10.1007/s40262-023-01312-9
56. Yu W, Luo F, Rao J, Lei G, Wu Q, Shen W, et al. Adverse effects of finerenone in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. Front Cardiovasc Med. 2025;12:1601552. doi: 10.3389/fcvm.2025.1601552
57. Singh AK, Singh A, Singh R, Misra A. Finerenone in diabetic kidney disease: A systematic review and critical appraisal. Diabetes Metab Syndr. 2022;16(10):102638. doi: 10.1016/j.dsx.2022.102638
58. Ramadan MM, Alajmi S, Aldouseri J, Alajmi M, Tello EA, Mahdi AO, et al. Pharmacology and Therapeutic Potential of Finerenone: A Novel Third-Generation Nonsteroidal Mineralocorticoid Receptor Antagonist. Cureus. 2025;17(7):e87706. doi: 10.7759/cureus.87706
59. Agarwal R, Kolkhof P, Bakris G, Bauersachs J, Haller H, Wada T, et al. Steroidal and non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists in cardiorenal medicine. Eur Heart J. 2021;42(2):152-61. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa736
60. Tezuka Y, Ito S. The Time to Reconsider Mineralocorticoid Receptor Blocking Strategy: Arrival of Nonsteroidal Mineralocorticoid Receptor Blockers. Curr Hypertens Rep. 2022;24(7):215-24. doi: 10.1007/s11906-022-01177-6
61. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, Anker SD, Bakris GL, Rossing P, et al. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2021;385(24):2252-63. doi: 10.1056/NEJMoa2110956
62. Filippatos G, Bakris GL, Pitt B, Agarwal R, Rossing P, Ruilope LM, et al. Finerenone Reduces New-Onset Atrial Fibrillation in Patients With Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes. J Am Coll Cardiol. 2021;78(2):142-52. doi: 10.1016/j.jacc.2021.04.079
63. Ruilope LM, Agarwal R, Anker SD, Filippatos G, Pitt B, Rossing P, et al. Blood Pressure and Cardiorenal Outcomes With Finerenone in Chronic Kidney Disease in Type 2 Diabetes. Hypertension. 2022;79(12):2685-95. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19744
64. Wanner C, Fioretto P, Kovesdy CP, Malyszko J, Pecoits-Filho R, Schnell O, et al. Potassium management with finerenone: Practical aspects. Endocrinol Diabetes Metab. 2022;5(6):e360. doi: 10.1002/edm2.360
65. Sarafidis P, Iatridi F, Ferro C, Alexandrou ME, Fernandez-Fernandez B, Kanbay M, et al. Mineralocorticoid receptor antagonist use in chronic kidney disease with type 2 diabetes: a clinical practice document by the European Renal Best Practice (ERBP) board of the European Renal Association (ERA). Clin Kidney J. 2023;16(11):1885-907. doi: 10.1093/ckj/sfad139

УДК 577.175.5:612.018]-047.37
DOI: 10.14739/2310-1210.2026.6.359606

Альдостерон: фізіологічна та патологічна роль, генетичні механізми регуляції (огляд літератури)

Д. Ф. Милостива[A–F], **А. В. Бабченко**[E]

Дніпропетровський науково-дослідний інститут судових експертиз Міністерства юстиції України, м. Дніпро

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

Ключові слова: первинний гіперальдостеронізм, мінералокортикоїдний рецептор, метаболізм альдостерону, ренін-ангіотензин-альдостеронова система, патології обміну альдостерону, генетична регуляція альдостерону.

Запорізький медичний журнал. 2026. Т. 28, № 6(159). С. 578-587

Фізіологічна роль альдостерону спрямована передусім на збереження єдиного гомеостазу організму та запобігання втратам іонів натрію та води. Генетична регуляція альдостерону здійснюється через контроль експресії гена альдостеронсинтази, який активується ангіотензином II та калієм у клубковій зоні надниркових залоз. Ключові соматичні мутації у генах призводять до патологічної секреції.

Мета роботи – систематизувати відомості наукової літератури та практичні дані про фізіологічні та патологічні впливи альдостерону та генетичні механізми його регуляції.

Матеріали і методи. Проаналізовано сучасний стан досліджень щодо впливу альдостерону на розвиток різних захворювань, генетичні механізми його регуляції. Здійснено систематичний огляд сучасної фахової літератури з метааналізом за період з 2017 до 2026 року. Пошук здійснено в наукометричних базах PubMed / MEDLINE, Embase, Scopus, Web of Science та Cochrane Library; додатково переглянуто Google Scholar, ProQuest Dissertations & Theses. Використано MeSH / Emtree та вільні ключові слова: первинний гіперальдостеронізм, мінералокортикоїдний рецептор, метаболізм альдостерону, ренін-ангіотензин-альдостеронова система, патології обміну альдостерону, генетична регуляція альдостерону. До огляду включено статті, у яких наведено результати досліджень за участю людей (проспективні, ретроспективні когорти, випадок-контроль), систематичні огляди і метааналізи, під час яких досліджували біомаркери у I–II триместрах. Не аналізували окремі клінічні випадки, роботи без первинних даних і дослідження з кількістю учасників менше ніж 10. Згідно з наведеними даними, обґрунтовано роль порушення генетичних механізмів синтезу та розпаду альдостерону для підвищення точності ранньої діагностики порушень обміну складових ренін-ангіотензин-альдостеронової системи.

Результати. За результатами аналізу наукової літератури, активація шляху трансляції генів через мінералокортикоїди залежить від геномної дії альдостерону, а звичайний шлях трансляції пов'язаний із негеномними ефектами альдостерону. Мутації у відповідних генах зумовлюють розвиток патологічних змін і різних захворювань. Визначено асоціації варіантів *HSD3B1* та *CYP11A1* з артеріальним тиском та асоціацію *CYP11A1* rs11638442 із рівнем сироваткового холестерину та денним діастолічним тиском крові.

Висновки. Характеристика генетичних механізмів, що регулюють синтез і деградацію альдостерону, дає змогу на ранніх етапах виявляти метаболічні порушення у функціонуванні ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, що сприяє своєчасному клінічному втручанню ще до залучення інших органів і систем до патологічного процесу.

Keywords: primary hyperaldosteronism, mineralocorticoid receptor, aldosterone metabolism, renin-angiotensin-aldosterone system, pathologies of aldosterone metabolism, genetic regulation of aldosterone.

Zaporozhye Medical Journal. 2026;28(6):578-587

Aldosterone: physiological and pathological role, genetic mechanisms of regulation (a literature review)

D. F. Mylostyva, A. V. Babchenko

The physiological role of aldosterone is primarily aimed at maintaining sodium and water homeostasis of the body and preventing the loss of sodium ions and water. Its synthesis is genetically regulated primarily through the control of the aldosterone synthase gene expression, which is activated by angiotensin II and potassium in the zona glomerulosa of the adrenal cortex. Key somatic mutations in the genes contribute to pathological secretion.

The aim of this study is to systematically review and synthesize evidence on the physiological and pathological roles of aldosterone in general metabolism and its genetic regulation.

Materials and methods. We analyzed the current state of research on the effects of aldosterone on the development of various diseases and the genetic mechanisms underlying its regulation. A systematic review of current literature sources with a meta-analysis was conducted for the period from 2017 to 2026. The search was performed in the scientometric databases PubMed/MEDLINE, Embase, Scopus, Web of Science, and the Cochrane Library; Google Scholar and ProQuest Dissertations & Theses were additionally reviewed. MeSH/Emtree controlled vocabulary and free-text keywords were used: primary hyperaldosteronism, mineralocorticoid receptor, aldosterone metabolism, renin-angiotensin-aldosterone system, aldosterone metabolism disorders, genetic regulation of aldosterone. The review includes articles presenting results from human studies (prospective, retrospective, cohort, and case-control studies), systematic reviews, and meta-analyses that examined the physiology, pathology, or genetic regulation of aldosterone or the renin-angiotensin-aldosterone system. Cases, studies without raw data, and studies with fewer than 10 participants were excluded. According to the presented data, the role of disturbances in the genetic mechanisms of aldosterone synthesis and degradation was substantiated for improving the accuracy of early diagnosis of metabolic disorders of the renin-angiotensin-aldosterone system components.

© The Author(s) 2026. This is an open access article under the Creative Commons CC BY 4.0 license

Results. According to the literature, activation of the mineralocorticoid-mediated gene translation pathway depends on the genomic action of aldosterone, whereas the conventional translation pathway is associated with non-genomic effects of aldosterone. Mutations in the relevant genes are responsible for the development of pathologies and various diseases. Associations of HSD3B1 and CYP11A1 variants with blood pressure are noted, and an association of CYP11A1 rs11638442 with serum cholesterol levels and daytime diastolic blood pressure is observed.

Conclusions. Characterization of genetic pathways governing aldosterone synthesis and degradation enables early identification of metabolic dysfunction within the renin-angiotensin-aldosterone system, facilitating timely clinical intervention prior to multi-organ involvement.

Альдостерон – стероїдний гормон мінералокортикоїдної природи, який синтезується клубковою зоною кори надниркових залоз та бере участь в утриманні солей натрію та виведенні калію нирками. Фізіологічні та патогенетичні ефекти альдостерону реалізуються через ланцюг біохімічних реакцій, шляхом впливу на різні тканини та органи-мішені (нирки, серце, кровоносні судини). Альдостерон виявляє свою дію через мінералокортикоїдний рецептор (МР), який експресується у клітинах епітелію, що здійснюють транспорт натрію (епітеліальні клітини дистального відділу нефрону, дистального відділу товстого кишечника, прямої кишки, слинних та потових залоз). МР належать до ядерних рецепторів, як і тиреоїдні рецептори, рецептори, активовані пероксисомальним проліфератором, та велика група рецепторів, ліганди до яких не знайдено.

Неепітеліальні МР представлені двома типами. Перші реалізують негеномні (швидкі) ефекти альдостерону і відповідають за розвиток ендотеліальної дисфункції та збільшення опору резистивних судин кори нирок. Друга група рецепторів локалізується в цитоплазмі та ядрах ендотеліальних клітин, гладком'язових і мезангіальних клітинах ниркових клубочків. Стимуляція цих рецепторів активує геномні (повільні) ефекти альдостерону – гіперекспресію мРНК та підвищену продукцію прозапальних і фіброзувальних факторів.

Виявлено позанаднриркові ділянки синтезу альдостерону, які можуть відігравати паракринну фізіологічну та патологічну роль, але мають лише незначний внесок у циркулюючі концентрації альдостерону. Позанадниковий синтез глюкокортикоїдів та/або альдостерону був підтверджений в імунних клітинах [1], епітелії кишечника [2], шкірі [3], головному мозку [4,5], жировій тканині та клітинній лінії адипоцитів 3T3-L1 [6].

Встановлено високу експресію 11β-гідроксистероїддегідрогенази 1 типу (11β-HSD1) у зрілих адипоцитах. Синтез альдостерону тісно пов'язаний із синтезом кортизолу, який відбувається у пучковій зоні кори надниркових залоз. Заключним етапом синтезу кортизолу є 11-β-гідроксилювання 11-дезоксикортизолу до кортизолу за допомогою 11-β-гідроксилази, продукту гена *CYP11B1*. Підвищений рівень циркулюючого кортизолу та ожиріння у пацієнтів з метаболічним синдромом пов'язують з активацією 11β-HSD1 у жировій тканині сальника [7].

Щодо питання генетичного контролю балансу генезу альдостерону та його впливу на розвиток альдостеронзалежних реакцій, то воно також залишається до кінця невирішеним. Дослідження в цій галузі часто мають орієнтовний і фрагментарний характер. При цьому питання щодо регуляції експресії генів ферментів метаболізму альдостерону, а також внеску їхнього поліморфізму в патогенез низки захворювань вивчено менше, незважаючи на численні та масштабні дослідження, присвячені генетиці альдостеронових патологій.

Мета роботи

Систематизувати літературні та практичні дані про фізіологічні та патологічні впливи альдостерону та генетичні механізми його регуляції.

Матеріали і методи дослідження

Інформаційний пошук здійснили у провідних науко-метричних ресурсах за такими ключовими словами: primary hyperaldosteronism, mineralocorticoid receptor, aldosterone metabolism, renin-angiotensin-aldosterone system, pathologies of aldosterone metabolism, genetic regulation of aldosterone. До аналізу залучали публікації з баз даних PubMed, Google Scholar, Scopus і Web of Science, опубліковані переважно в 2017–2026 роках.

Узагальнення даних сучасної наукової літератури дало змогу визначити, що, крім основної функції альдостерону, спрямованої на підтримку фізіологічних концентрацій натрію і калію та контролю тиску й об'ємів крові, особливий науковий інтерес викликають дані щодо генетичних механізмів регуляції дії альдостерону. Для досягнення поставленої мети використано такі методи: пошуковий, описово-порівняльний, узагальнення та синтезу наукової інформації.

Результати

Метаболізм альдостерону забезпечується транспортними білками та ферментами. Структура генів, що їх кодують, досить добре описана: визначено хромосомну локалізацію та екзон-інтронний склад *(табл. 1)*, отримано дані про мутації, пов'язані з ними ефекти експресії генів, та функціональну активність генних продуктів.

Активація шляху трансляції генів через МР пов'язана з геномним ефектом альдостерону, а звичайний шлях трансляції пов'язаний з його негеномними ефектами, що характеризуються швидкою судинною відповіддю за допомогою прямої дії альдостерону або МР [8].

Перший крок шляху синтезу альдостерону – транспорт холестеролу з цитозолю на внутрішню матричну поверхню мітохондріальної мембрани. Цей процес забезпечується передусім транспортним білком StAR, кодованим однойменним геном (*STAR*). Ген експресується в надниркових залозах і гонадах. Найважливішими факторами, що забезпечують транскрипцію цього гена через зв'язок з промотором, є ATF-2, c-Jun, AP-1.

Холестерин – С27-стероїд із вуглецевим скелетом, що містить 27 атомів вуглецю та складається з чотирьох конденсованих кілець. Четверте кільце має довгий

Таблиця 1. Гени ферментів, залучених до синтезу та розпаду альдостерону

Ген	Локалізація, характеристика	Продукт, функція продукту
STAR	8p11.23 8.566 тис. пн 7 екзонів 6 інтронів	Регуляторний білок StAR (steroidogenic acute regulatory protein, mitochondrial), зв'язування, перенесення холестеролу з цитозолю на внутрішню поверхню мітохондріальної мембрани
CYP11A1	15q24.1 29.982 тис. пн 10 екзонів 9 інтронів	Холестерол монооксидаза (cholesterol side-chain cleavage enzyme, mitochondrial), холестерол → прегненолон, відщеплення бічного ланцюга
HSD3B1	1p12 7.937 тис. пн 4 екзони 3 інтрона	3-β-Гідроксистероїддегідрогеназа (3-beta-hydroxysteroid dehydrogenase), прегненолон → прогестерон, окисна конверсія
CYP21A2	6p21.33 3.406 тис. пн 10 екзонів 9 інтронів	Стероїдна 21-монооксигеназа (steroid 21-hydroxylase), прогестерон → 11-дезоксикортикостерон, додавання OH-групи до C21
CYP11B1	8q24.3 7.493 тис. пн 9 екзонів 8 інтронів	Стероїдна 11-β-монооксигеназа (cytochrome P450 11B1, mitochondrial), 11-дезоксикортикостерон → кортикостерон, додавання OH-групи до C11
CYP11B2	8q24.3 7.305 тис. пн 9 екзонів 8 інтронів	Кортикостерон-18-монооксигеназа (cytochrome P450 11B2, mitochondrial), кортикостерон → альдостерон, стероїдна 18-гідроксилазна активність
UGT2B7	4q13.2 61.739 тис. пн 9 екзонів 8 інтронів	Глюкуронозилтрансфераза (UDP-glucuronosyltransferase 2B7), розпад альдостерону

Позначення генів наведено згідно з номенклатурою HGNC database, ферментів – Enzyme nomenclature database, у дужках – UniProtKB/Swiss-Prot.

бічний ланцюг. Біологічна роль ферменту холестеролмонооксидази полягає у перетворенні холестеролу на перший стероїд – прегненолон (C21-стероїд) – сполуку з бічним ланцюгом, укороченим на шість атомів вуглецю. Цей процес відбувається в мітохондріях. Холестеролмонооксидаза має C20, C22 гідроксилазну та 20,22-ліазну активність. За її дії, в результаті двох послідовних реакцій гідроксилювання бічного ланцюга холестеролу в положеннях C22 і C20 та подальшого розриву зв'язку між ними, від холестеролу відщеплюється бічний ланцюг. У результаті утворюється альдегід ізокапронової кислоти (ізокапроальдегід) та прегненолон – попередник усіх типів стероїдних гормонів [9].

Цитохром P450scc (розщеплення бічного ланцюга холестерину, кодується *CYP11A1*) перетворює холестерин на прегненолон, який переноситься в гладкий ендоплазматичний ретикулум і трансформується у 11-дезоксикортикостерон (11DCS) за допомогою 3β-гідроксистероїддегідрогенази та 21-гідроксилази. У мітохондріях відбувається 11-гідроксилування, 18-гідроксилування та 18-окиснення 11DCS альдостеронсинтазою з подальшим утворенням альдостерону. Альдостерон легко дифундує через клітинну мембрану та зв'язується з MP у цитоплазмі. Після цього рецептор димеризується, переміщується в ядро та діє як активований лігандом фактор транскрипції. Це призводить до експресії генів, що кодують низку білків, зокрема сироваткову та глюкокортикоїд-індуковану кіназу 1 (SGK-1), яка, своєю чергою, активує епітеліальний натрієвий канал (ENaC). Активований ENaC сприяє реабсорбції натрію та води та регулює об'єм рідини та баланс натрію.

Крім StAR, у транспорті холестеролу можуть брати участь і інші білки, наприклад транслокаторний білок TSPO (попередня назва PBR – бензодіазепіновий рецептор периферичного типу). Однак дані щодо його ролі в цьому процесі як окремо, так і у взаємодії зі StAR є предметом подальших досліджень. Крім того, продовжують дослідження правильності наявних моделей транспорту холестеролу [10].

Щодо StAR, то його вирішальну роль у регуляції стероїдогенезу доведено. Білок обмежує швидкість синтезу стероїдних гормонів (зокрема альдостерону). Активність білка StAR регулюється на рівні транскрипції, трансляції та посттрансляційних модифікацій. Відомо, що фосфорилювання StAR ПК А підвищує транспортну активність білка та посилює транспорт холестеролу через внутрішню мембрану мітохондрій. Мутації в гені *STAR* є причиною розвитку патологій і розвитку різних захворювань (rs104894085, rs104894086, rs137852689, rs104894089, rs387907235 тощо), які або виявляють за значним зниженням синтезу мінералокортикоїдів, або стероїди абсолютно не синтезуються [11,12].

Далі до процесу стероїдогенезу долучається мітохондріальний фермент холестеролмонооксидаза. Ген *CYP11A1*, що кодує цей фермент, експресується в усіх стероїдогенних тканинах, проте рівень його експресії варіює від високого (у надниркових залозах і гонадах) до низького (у плаценті).

Найважливіші фактори транскрипції – δCREB, CREB, POU6F1 (c2), Egr-2. Експресія *CYP11A1* у гонадах і надниркових залозах регулюється також низкою транскрипційних факторів (SF-1, Sp1, AP-2, TReP-132, LBP-1b, LBP-9, AP-1, NF-1, Ets) шляхом взаємодій білок-ДНК і білок-білок. У надниркових залозах і яєчках провідну роль у регуляції відіграє SF-1, а в плаценті – Sp1, AP-2 та LBP-1b/LBP-9 [13]. Транскрипти *CYP21A1P* не виявляють у первинних культурах клітин кори надниркових залоз, а *CYP21A2* адекватно експресується за тих самих умов. Найбільш важливим фактором транскрипції для специфічної експресії надниркових залоз *CYP21A2* є стероїдогенний фактор-1 (SF-1, Ad4BP, NR5A1). Цей білок також необхідний для розвитку надниркових залоз і гонад. Він взаємодіє зі специфічними елементами ДНК як усередині проксимального промотора, так і в інтроні зв'язаного 35 гена C4B [14].

У гені *CYP11A1* визначено множинний поліморфізм (SNV, IN/DEL, CNV, STR та інші). База даних NCBI містить інформацію про майже 7000 мутацій, зокрема тих, що мають клінічне значення (rs72547508, rs121912811, rs121912812, rs121912813, rs121912814, rs886051479, rs387906601 тощо) і призводять до дисфункцій надниркових залоз і пов'язаних із цим патологічних станів.

Незважаючи на те, що основна частина досліджень мутацій *CYP11A1* присвячена захворюванням ендокринної системи, у низці праць аналізували вплив поліморфізму цього гена на розвиток захворювань серцево-судинної системи. Так, в окремих спостереженнях наведено результати вивчення значущості мутацій у *HSD3B2*, *CYP11A1* та *SLCO4C1* у зв'язку з синтезом кардіотонічного стероїду уабаїну та рівнем артеріального тиску [15]. Проаналізовано мутації *CYP11A1*, що лока-

лізовані в інтроні (rs2279357, rs11638442, rs1484215) та в області промотора (rs2073475). Визначено асоціації варіантів *HSD3B1* та *CYP11A1* з артеріальним тиском та асоціацію *CYP11A1* rs11638442 з рівнем сироваткового холестерину, циркулюючим уабаїном та денним діастолічним тиском крові. В іншому дослідженні було досліджено поліморфізм *HSD3B1* (rs2236780, rs3765945, rs6203) та *CYP11A1* (rs2279357, rs11638442, rs2073475) в європейській популяції у зв'язку з поширеною при гіпертонічній хворобі кардіоміопатією – гіпертрофією лівого шлуночка. Встановлено, що носії гаплотипу TCG *CYP11A1* мали меншу (p ≤0,017) масу лівого шлуночка та нижчий індекс маси [16].

Гени *CYP11B2* та *CYP11B1* розташовані на відстані 40 кб один від одного, на хромосомі 8q22. Послідовності кодуючих областей цих генів ідентичні на 95 %, а білки, що кодуються, ідентичні на 93 %. Однак експресія *CYP11B2* обмежена клубочковою зоною, тоді як *CYP11B1* експресується в пучковій та сітчастій зонах. Ці відмінності за характером експресії в корі надниркових залоз можна пояснити суттєвими відмінностями в їх регуляції: 5'-промоторна область *CYP11B2* регулюється Ang II і калієм, а промоторна область *CYP11B1* містить елементи, що реагують на адренокортикотропний гормон.

Утворений прегненолон залишає мітохондрії, надходить до ендоплазматичного ретикулуму клітин відповідних тканин і бере участь у синтезі глюкокортикоїдів, андрогенів і мінералокортикоїдів. Синтез останніх починається в пучковій зоні надниркових залоз, де за дії 3-β-гідроксистероїд дегідрогенази (3βHSD) прегненолон перетворюється на прогестерон. Фермент цитозолю 3βHSD, що кодується геном *HSD3B1*, експресується в надниркових залозах, тонкому кишечнику та плаценті. Експресія *HSD3B1* стимулюється Ang II через ядерні рецептори NR4A (NURR1 і NGFIB), фактори транскрипції ATF (ATF2), а також, імовірно, PARP1 [17].

Фізіологічна роль 3-β-гідроксистероїддегідрогенази полягає в утворенні прогестерону з прегненолону. Фермент каталізує окисну конверсію δ-5-3-β-гідроксистероїдних попередників у δ-4-кетостероїди. Окиснення гідроксигрупи атома вуглецю в третій позиції (C3) і зміщення подвійного зв'язку від C5 до C4 призводять до утворення прогестерону. При цьому прогестерон, конкуруючи з альдостероном, здатний зв'язуватися з МР і блокувати його активацію. Підвищений рівень прогестерону знижує натрійзберігальну функцію альдостерону, а дисрегуляція МР може сприяти розвитку серцево-судинних захворювань, оскільки комплекс альдостерон / МР відіграє визначальну роль у регуляції артеріального тиску [18].

Описано клінічно значущі мутації гена *HSD3B1*, пов'язані з поліморфними сайтами rs6203, rs6201, rs6428829, rs1047303 та окремими іншими. За даними когортних і модельних досліджень виявлено особливості експресії цього гена при онкологічних захворюваннях молочної залози [19], показано значущість поліморфізму *HSD3B1* при захворюваннях шкіри (Acne vulgaris, варіант *HSD3B1* rs6428829 [20], колоректальному раку, у терапії раку передміхурової залози (варіант *HSD3B1* rs1047303) [21].

Однозначної думки щодо впливу поліморфізму гена *HSD3B*1 на підтримку рівня артеріального тиску немає. В одній із праць було протестовано експресію гена HSD3B1 у різних адренокортикальних тканинах і первинних культурах клітин надниркових залоз, а також проаналізували три однонуклеотидні заміни (single nucleotide polymorphism, SNP) у сайтах кодувальної частини гена (rs4986952, rs1047303, rs6203), а також інтроні (rs6428829) та в регуляторних ділянках (rs10754400, rs11581942). Вплив генетичної варіабельності *HSD3B1* на артеріальний тиск або гіпертонію не було підтверджено [22].

Наступним етапом утворення альдостерону з прогестерону є синтез 11-дезоксикортикостерону. Цей етап забезпечується стероїдною 21-монооксигеназою, що кодується геном *CYP21A2*. Продукт гена експресується в багатьох тканинах і органах, але надмірна експресія припадає на кору надниркових залоз. До факторів, що забезпечують транскрипцію гена, належать p53, GR-beta, GR-alpha, GR, CREB, deltaCREB, ATF-2, c-Jun.

Дезоксикортикостерон (DOC) – мінералокортикоїд пучкової зони кори надниркових залоз, попередник кортикостерону, альдостерону та кортизолу. Дефіцит ферменту 21-монооксигенази призводить до розвитку вродженої гіперплазії надниркових залоз і хвороби Аддісона. Транскрипцію *CYP21A2* регулюють такі фактори, як SF-1 та NUR77 [23]. Є також дані про вплив на транскрипцію *CYP21A2* вітаміну D [24].

Функціонально DOC орієнтований більшою мірою на виведення калію, ніж на збереження натрію, та, імовірно, відіграє допоміжну роль, дублюючи ефекти альдостерону. Підвищення концентрації калію посилює синтез DOC, що спричиняє зниження вмісту реніну й опосередковано інгібує синтез альдостерону. Зважаючи на це, логічно припустити вплив дисбалансу дезоксикортикостенону, що визначають при мутаціях у гені *CYP21A2* внаслідок зміни активності стероїдної 21-монооксигенази, на артеріальний тиск і розвиток гіпертонії.

Основна маса досліджень поліморфізму гена *CYP21A2* пов'язана з вродженою гіперплазією надниркових залоз (ВГН), адреногенітальним синдромом і хворобою Конна. Залишкова активність ферменту визначає клінічну тяжкість захворювання. Найбільш поширеною формою ВГН є дефіцит 21-гідроксилази (21-OHD), що становить 95 % випадків. Поширеність найтяжчих (класичних) форм становить 1:16 000 у європеоїдній популяції; некласична, або форма з пізнім початком, є найбільш поширеною, з показниками від 1:1000 до 1:500 залежно від етнічної приналежності та географії [25,26].

ВГН, вторинна щодо дефіциту 21-гідроксилази патологія, є аутосомно-рецесивним захворюванням. Фермент 21-гідроксилаза P450c21 кодується геном *CYP21A2*, розташованим на хромосомі 6p21.33 у складі головного комплексу гістосумісності HLA. Цей локус також містить *CYP21A1P* – нефункціональний псевдоген, який має високу гомологію з геном *CYP21A2*. Інші дубльовані гени, *C4A* та *C4B*, кодують дві ізоформи фактора комплементу C4, ген *RP1*, що, в свою чергу, кодує серин / треонінову протеїнкіназу, і ген *TNXB*, що кодує позаклітинний матричний глікопротеїн тенасцин-X (TNX) [27].

Наступна реакція на шляху синтезу альдостерону – процес утворення кортикостерону із 11DCS. Він перебігає під контролем стероїдної 11-β-монооксигенази

(cytochrome P450 11b1), що кодується геном *CYP11B1*, який експресується у надниркових залозах. Транскрипцію гена контролюють фактори HEN1, YY1, Lmo2, Bach1, GCNF-2, GCNF-1, GCNF, NF-1, NF-1/L, Ik-1.

Стероїдна 11-β-монооксигеназа каталізує ряд реакцій, пов'язаних із метаболізмом ліків, синтезом стероїдів і ліпідів. Фермент локалізується на внутрішній мембрані мітохондрій і функціонує переважно у пучковій зоні кори надниркових залоз. Відомо, що біологічною роллю стероїдної 11-β-монооксигенази є перетворення 11-дезоксикортикостерону в кортикостерон, і фермент додає гідроксильну групу до 11DCS в позиції 11 атома вуглецю. Мутації в гені *CYP11B1* можуть спричиняти рідкісну форму ВГН внаслідок недостатності 11-β-гідроксилази. В організмі людини також може відбутися злиття генів *CYP11B1* і *CYP11B2*, які мають високу гомологію. У результаті цього формується глюкокортикоїд-коригований альдостеронізм [28].

Експресія альдостеронсинтази (*CYP11B2*) як основного ферменту синтезу альдостерону контролюється секретогенами альдостерону. Попередні імуногістохімічні дослідження надниркових залоз показали, що в ранньому віці клітини експресують *CYP11B2* безперервно, а з віком експресія *CYP11B2* стає менш безперервною. У дорослих клітини, що експресують *CYP11B2*, розподіляються дифузно в субкапсулярній корі серед типових клітин клубочкової зони, що не експресують цей фермент, тоді як площа, що експресує *CYP11B2*, зменшується з віком. Секреція альдостерону стимулюється насамперед Ang II, що впливає на рецептори ATR1 у клубочковій зоні надниркових залоз, а також підвищеним рівнем калію у плазмі крові [29,30].

Більша частина цих патологічних станів містять мутації у генах, що кодують вхідні випрямляючі калієві канальці (*KCNJ5*) [31], L-тип кальцієвих канальців (*CACNA1D*), α1-субодиницю Na^+/K^+-АТФази [32]. Канали TASK-1 (*KCNK3*), TASK-2 (*KCNK5*) і TASK-3 (*KCNK9*), пов'язані з кислотною чутливістю TWIK, являють собою двопорові калієві канали, які називають також K^+-селективні канали витоку. Ці канали переважно експресуються в корі надниркових залоз і генерують фонові калієві струми, підтримуючи сильно поляризований (негативний) мембранний потенціал у клітинах кори надниркових залоз у стані спокою. Інгібування або генетичне видалення каналів TASK призводить до деполяризації мембрани, збільшення внутрішньоклітинного кальцію та надлишкової продукції альдостерону.

TASK-1 і TASK-3 можуть утворювати гомо- або гетеромерні канали, і їх пригнічення (такими факторами, як Ang II або позаклітинні протони) деполяризує мембрану, запускаючи синтез альдостерону [33]. Канали TASK є членами родини KCNK і виявляють чутливість до позаклітинного pH [34]. Ці канали мають основне значення для встановлення потенціалу спокою мембрани та інгібуються позаклітинними протонами у фізіологічному діапазоні. Kir3.4, що кодується геном *KCNJ5*, є активованим G-білком калієвим каналом з внутрішньою випрямляючою провідністю, який також сприяє підтримці гіперполяризованого стану клітин кори надниркових залоз. Мутації або дисфункція Kir3.4 можуть порушувати відтік калію, що призводить до деполяризації та збільшення синтезу альдостерону. Завдяки скоординованій дії цих калієвих каналів навіть незначне збільшення позаклітинного калію може призвести до багаторазового збільшення секреції альдостерону. Активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), що зазвичай відбувається у відповідь на зниження ниркового кровотоку або дефіцит натрію, додатково посилює синтез та секрецію альдостерону. Синтез альдостерону може швидко посилюватися внаслідок підвищення експресії та фосфорилювання білка StAR або поступово, внаслідок підвищення експресії гена CYP11B2.

G-білковий естрогеновий рецептор 1 (GPER1) визначено як імовірний рецептор альдостерону і може сприяти швидкій дії альдостерону в тканинах. Цей рецептор розташований у клітинній мембрані. GPER1 експресується в ендотеліальних клітинах, клітинах гладкої мускулатури судин та кардіоміоцитах, а також в епітеліальних клітинах канальців, мезангіальних клітинах і міждолькових артеріях нирок [35]. Активація GPER1 пов'язана із захисними ефектами в судинній системі та з регуляцією росту, міграції та загибелі клітин. Ба більше, GPER1 сприяє швидкій активації позаклітинної сигнально-регульованої кінази (ERK) та апоптозу, що індукується альдостероном у клітинах гладкої мускулатури судин.

У науковій літературі наведено численні дані щодо впливу альдостерону на розвиток різних патологій. Зокрема, рівні альдостерону пов'язані з інсулінорезистентністю та вісцеральним ожирінням. В основі цих патологічних змін – кілька механізмів. Так, альдостерон спричиняє порушення вазодилатації та обмежує передачу сигналів інсуліну [36]. Обробка культивованих клітин гладкої мускулатури судин альдостероном збільшує протеасомну деградацію субстрату рецептора інсуліну-1 (IRS-1) та послаблює індуковане інсуліном фосфорилювання Akt та поглинання глюкози. Це запобігає активації кінази Src, що знижує експресію IRS-1 та утворення активних форм кисню. Отже, альдостерон-індукована інсулінорезистентність спричинена надмірним сериновим фосфорилуванням IRS-1 [37]. Крім того, альдостерон зумовлює інсулінорезистентність у скелетних м'язах. Порушення поглинання глюкози в жирових клітинах за дії альдостерону знижує локалізацію GLUT4 на поверхні клітин, а також фосфорилювання IRS-1, фосфоінозитид-3-кінази та Akt [38].

Запропоновано гіпотезу про те, що надлишок альдостерону може призвести до розвитку ожиріння. Патофізіологічне пояснення надмірного вироблення альдостерону в осіб з ожирінням може бути пов'язане з дією лептину. Лептин визначено як один з прямих факторів, що стимулюють синтез альдостерону внаслідок дії безпосередньо на клітини клубочків надниркових залоз, збільшуючи експресію альдостеронсинтази та посилюючи продукцію альдостерону за допомогою кальцій-залежних механізмів [39].

Іншим чинником, пов'язаним із вивільненням альдостерону, є адипокіноподібний комплемент-C1q-пов'язаний з фактором некрозу пухлини білок 1 (CTRP1), який вивільняється з жирової тканини. Роль CTRP1 полягає в регулюванні енергетичного гомеостазу організму та чутливості до інсуліну. CTRP1 впливає на експресію *CYP11B2* та стимулює синтез альдостерону в корі над-

ниркових залоз. Підвищений рівень CTRP1 асоціюється з ожирінням, артеріальною гіпертензією та серцево-судинними захворюваннями.

Патологічний вплив альдостерону на нирки відбувається через неепітеліальні МР і може виникати незалежно від впливу альдостерону на артеріальний тиск. Активація МР при пошкодженні нирок пов'язана з кількома молекулярними механізмами, такими як запалення, окисний стрес і пошкодження судин. Запалення та фіброз відіграють провідну роль у патофізіології ушкодження нирок за допомогою активації МР через альдостерон.

Активація МР може знижувати активність eNOS та спричиняти її пошкодження, що призводить до порушення вазодилатації. Зниження eNOS збільшує продукцію перекису водню та активує шлях NF-κB, що призводить до запалення та фіброзу. Порушення активності NO посилює протеїнурію та прискорює активацію природної імунної системи, що викликає тубулоінтерстиціальне пошкодження [40]. Антагоністи МР запобігають прогресуванню дисфункції нирок, знижуючи артеріальний тиск і зменшуючи кількість профібротичних і запальних медіаторів [41]. Встановлено, що у пацієнтів, які отримували антагоністи МР та інгібітори АПФ / блокатори рецепторів Ang II, визначали менш виражену альбумінурію порівняно з тими, хто отримував лише інгібітори АПФ / блокатори рецепторів ангіотензину II [42]. Антагоністи МР можуть позитивно впливати на нирки шляхом зниження протеїнурії та пригнічення прогресування хронічної хвороби нирок. Оскільки вищий вміст альдостерону пов'язаний із прогресуванням хронічної хвороби нирок, він може посилювати пошкодження нирок.

Також РААС бере безпосередню участь у роботі серцево-судинної системи, підтримуючи судинний тонус шляхом регулювання об'єму позаклітинної рідини та артеріального тиску. Ang II – основний учасник РААС – активний у різних тканинах (ендотеліальні клітини, клітини гладкої мускулатури судин) і типах клітин, зокрема ендотеліальних. Його високі рівні встановлено при гіпертонії, де він діє насамперед через рецептор ангіотензину типу 1 (AT1R) та рецептор ангіотензину типу 2 (AT2R). Ang II спричиняє гіпертонію не тільки шляхом вазоконстрикції, але й внаслідок регуляції натрію та води: активуючи транспортери натрію в проксимальних канальцях та підвищуючи артеріальний тиск, а надлишок натрію виводиться. Крім того, Ang II індукує продукцію альдостерону клубочковою зоною кори надниркових залоз, дія якого опосередковується МР, що діють як транскрипційні фактори для кількох генів, котрі беруть участь у регуляції артеріального тиску та балансу натрію та калію.

Порушення синтезу альдостерону можуть бути зумовлені альдостеронпродукуючою аденомою або генетичними мутаціями (родинний гіперальдостеронізм), розвитком синдрому Конна, який пов'язаний з гіпертонією, гіпокаліємією та метаболічним синдромом та підвищує серцево-судинні ризики [43,44]. Надлишок альдостерону зумовлює жорсткість судин, тромбоз і ремоделювання лівого шлуночка, а також підвищує рівень смертності.

Роль РААС у розвитку фіброзу серця, головним чином відбувається через TGFβ – критично важливу сигнальну молекулу, розташовану нижче шляху Ang II / рецептора Ang II типу 1 (AT1R). Цей шлях функціонує паракринним чи аутокринним чином, незмінно призводячи до фібротичних наслідків [45]. Зв'язуючись зі своїми рецепторами, рецептором TGF-β I та рецептором TGF-β II, TGF-β спричиняє активацію шляху Smad2/3, тим самим прискорюючи прогресування фіброзу серцевого м'яза. Крім того, TGF-β активує фібробласти, зумовлюючи ремоделювання серця та зміни у позаклітинному матриксі серця, які є попередниками розвитку серцевої недостатності [46].

Альдостерон додатково підтримує стимуляцію реабсорбції солі у нирках Ang II. У такий спосіб, альдостерон збільшує реабсорбцію натрію в дистальному нефроні та збиральній протоці. Первинними мішенями є котранспортер NaCl (NCC) та eNaC. Для NCC стимулювальний ефект опосередковується підвищеною експресією SGK1, який фосфорилює NEDD4-2; це призводить до зниження протеасомної деградації WNK1. WNK1 зрештою фосфорилює NCC. У головних клітинах збірних проток альдостерон зв'язується з MR та індукує експресію субодиниць eNaC, що супроводжується підвищеною експресією базолатеральної Na/K-АТФази та компонентів дихального ланцюга мітохондрій. Отже, альдостерон впливає на весь механізм поглинання Na^+ головними клітинами збірних проток.

Високе споживання калію стимулює вироблення альдостерону незалежно від Ang II. Калій, що надходить у систему з їжею, неминуче призводить до транзиторної гіперкаліємії. Як перша ланка захисту екзогенний калій за дії інсуліну швидко переміщується з позаклітинного простору до внутрішньоклітинного. Однак тривала корекція загального вмісту калію потребує збалансованого виведення його надлишку нирками. Таким чином, утворення альдостерону, спричинене гіперкаліємією, сприяє нирковій секреції калію.

Споживання калію з їжею впливає на показники артеріального тиску та частоту серцево-судинних захворювань за умови фізіологічно нормальних концентрацій калію. Отже, утворення альдостерону, спричинене калієм, компенсується іншими механізмами, що знижують артеріальний тиск. Гіперкаліємія знижує тонус гладких клітин резистентних судин і послаблює активність симпатичних нервів. У нирках високий рівень калію у плазмі інгібує активність NCC у дистальному звивистому канальці, що може протидіяти або навіть нейтралізувати антинатрійуретичну дію альдостерону на NCC та eNaC. Фактично NCC швидко дефосфорилюється у відповідь на пероральний прийом калію, знижуючи його транспортну активність.

Первинний альдостеронізм (ПА, синдром Конна) пов'язаний із гіперкальціурією та гіпоцитратурією, що є попередниками нефролітіазу. Біологічний ефект альдостерону включає посилення затримки натрію і води і зниження концентрації калію в плазмі. Оскільки кальцій пов'язаний із поглинанням натрію, збільшення об'єму тіла знижує абсорбцію натрію в проксимальних звивистих канальцях, що потім впливає на поглинання кальцію. Хоча кальцій реабсорбується в дистальних звивистих канальцях, надмірне виведення перевищує абсорбційну здатність [47].

Гіперальдостеронізм призводить до збільшення обсягу, інгібує проксимальну реабсорбцію натрію та

кальцію, а отже спричиняє розвиток гіперкальціурії. Крім того, виснаження калію у сироватці також впливає на реабсорбцію фосфату. Зниження фосфату стимулює синтез кальцитріолу, а потім посилює кишкову абсорбцію кальцію або збільшує розчинення кісток, що призводить до гіперкальціурії [48]. Збільшена екскреція кальцію із сечею, що супроводжується вторинним гіперпаратиреозом, впливає на метаболізм кісткової тканини, що, в свою чергу, впливає на підвищення ризику переломів та остеопорозу пацієнтів із ПА.

При виведенні калію з клітин для підтримки електричної нейтральності водень надходить у клітини, підвищуючи pH крові та знижуючи внутрішньоклітинний pH. Внутрішньоклітинний ацидоз збільшує поглинання та метаболізм цитрату в проксимальних канальцях, що призводить до гіпоцитратурії. Цитрат зв'язується з кальцієм, утворюючи розчинний комплекс, який може перешкоджати нуклеації та росту кристалів і запобігати нефролітіазу [49].

Разом такі електролітні порушення, як гіперкальціурія та гіпоцитратурія, спричинені ПА, можуть опосередковано призводити до посилення кальцієвого нефролітіазу.

Артеріальна гіпертензія – мультифакторне захворювання, в основі розвитку якого лежать різні патогенетичні механізми, зокрема дисфункція ендотелію, дефектний стероїдогенез тощо. У контексті проблематики статті зазначимо, що артеріальна гіпертензія може виникати внаслідок різних варіантів дисбалансу у співвідношенні реніну та альдостерону: високий ренін / високий альдостерон (ниркова гіпертензія), низький ренін / високий альдостерон (ПА), низький ренін / низький альдостерон (синдром Лідла). У кожному випадку для ефективної терапії потрібне застосування терапії відповідними препаратами.

Гіпо- або гіперальдостеронізм – стани, за яких кора надниркових залоз синтезує іншу кількість альдостерону, ніж потрібно в нормі. Це призводить до порушення електролітного балансу та, як наслідок, до гіпо- або гіпертензивного стану. Патогенез гіпо- або гіперальдостеронізму може бути пов'язаний як із дефектом біосинтезу альдостерону (первинний), так і з порушенням окремих ланок його регуляції (вторинний).

Ang II спричиняє гіпертонію шляхом збільшення реабсорбції натрію в нирках та звуження артеріол. Гіпертонія виникає, коли Ang II не пригнічується, незважаючи на підвищене споживання солі. У нирках відбувається локальний і незалежний контроль Ang II, який впливає на виведення натрію та регулює артеріальний тиск. Ang II утворюється внутрішньонирково із системно введеного ангіотензину I і внутрішньонирково утвореного ангіотензину I. Встановлено, що клітини проксимальних канальців секретують Ang II в канальцеву рідину для активації люмінальних рецепторів Ang II. Рецептори AT1 розташовані на апікальній і базальній мембранах проксимального канальця, а також на базальній мембрані клітин збиральних канальців. У проксимальному канальці Ang II зв'язується з AT1 рецептором і активує Na^+/H^+ обмінник 3 (NHE3). В експериментах на тваринах NHE3 мав критичну роль у розвитку гіпертонії, що спричинена Ang II [50]. Більше того, генетичне видалення NHE3 саме у проксимальних канальцях нирок знижує кров'яний тиск завдяки посиленню натрійуретичної відповіді [51].

У головних клітинах збірної протоки Ang II зв'язується з рецептором AT1 та підвищує активність ENaC. В інтеркалярних клітинах типу B збірної протоки Ang II спричиняє дефосфорилювання MP через рецептор AT1. Це робить MP сприйнятливим до зв'язування альдостерону, який стимулює пендрин (Cl^-/HCO_3^- обмінник, який регулює об'єм позаклітинної рідини та електролітний баланс після передачі сигналу альдостерону).

Ang II також впливає на надниркові залози, зумовлюючи продукування альдостерону, який спричиняє реабсорбцію натрію та гіпертонію. NCC та ENaC як основні транспортери натрію регулюються альдостероном у дистальному звивистому канальці та збірній протоці відповідно. Сироваткова та глюкокортикоїдно-регульована кіназа 1 (SGK1) є важливим генним продуктом, що індукується альдостероном у дистальному нефроні.

Навіть помірні концентрації альдостерону в центральній нервовій системі зумовлюють реакції серцево-судинної системи. Пряма інфузія невеликої кількості альдостерону в центральну нервову систему підвищує артеріальний тиск [52]. Інфузія антагоністів MP у неї у таких самих низьких дозах може впливати на зниження артеріального тиску. При цьому альдостерон негативно впливає на церебральні судини. При внутрішньовенному введенні альдостерон знижує швидкість кровотоку та судинну реактивність, тим самим безпосередньо впливаючи на церебральну гемодинаміку. Дослідження, в якому було обстежено 47 пацієнтів з есенціальною гіпертензією, показало, що швидкість кровотоку та вазореактивність CO_2 були значно нижчими у пацієнтів із високим рівнем альдостерону. При найвищому рівні альдостерону в плазмі належний контроль артеріального тиску призвів до найбільшого покращення виконавчих функцій, а також вазореактивності CO_2 [53].

Висвітлюючи можливий вплив альдостерону на когнітивні функції, потрібно наголосити на впливі власне гіпертонії, оскільки у значній частині випадків причиною патологічних значень артеріального тиску може бути надлишок альдостерону, а найпоширенішим клінічним ефектом надлишку альдостерону є гіпертонія. Постійно підвищений артеріальний тиск може бути основним чинником ризику когнітивних порушень [54]. Показано, що нелікована або неправильно дібрана терапія гіпертонії пошкоджує як церебральні судини, так і гематоенцефалічний бар'єр, спричиняючи зміни функцій і структур головного мозку [55].

Інші можливі пошкодження головного мозку, спричинені гіпертонією, включають атрофію мозкової тканини, мікроінфаркти, мікрокрововиливи, порушення нейронних мереж, зниження мозкового кровотоку або зменшення нейронного кліренсу [56]. У пацієнтів середнього віку вплив гіпертонії може мати прояви легкого когнітивного порушення. У пацієнтів похилого віку неконтрольована гіпертонія значно підвищує ризик розвитку деменції [57].

Безперервна активація РААС може зумовлювати нейрозапалення, окисний стрес, ендотеліальну дисфункцію, поляризацію мікроглії та зміни в секреції

нейротрансмітерів у головному мозку. У поєднанні зі зниженням мозкового кровообігу ці ефекти РААС можуть спричиняти прогресування когнітивних порушень, а також розвиток церебральних захворювань. Альдостерон, діючи через МР в ендотеліальних клітинах, збільшує рівень супероксиду та експресію хемокінів, що призводить до окисного стресу та запалення у тканині головного мозку.

Нині підтверджено, що глікокалікс є найбільш внутрішньою структурою кровоносних судин. Ця структура складається і з компонентів, адсорбованих із кровотоку, і з елементів, прикріплених до поверхні клітини, включаючи протеоглікани та сіалопротеїни. Правильне функціонування ендотелію критично залежить від цілісності та функціональності глікокаліксу. Встановлено також, що стимуляція МР також може спричиняти пошкодження глікокаліксу, що ще більше погіршує функцію ендотелію [58].

Отже, аналіз сучасних наукових даних свідчить, що дослідницький інтерес зосереджений не лише на вивченні генетичних мутацій, пов'язаних із порушенням синтезу альдостерону та розвитком відповідних клінічних проявів, але й на дослідженні інших чинників, що впливають на шляхи його синтезу та деградації, зокрема транскрипційних механізмів. Тому вивчення впливу компонентів РААС, зокрема альдостерону, враховуючи генетичні механізми їхньої дії на організм, є одним із пріоритетних завдань сучасної ендокринології.

Висновки

1. Мінералокортикоїдний гормон альдостерон є компонентом РААС організму. Відомо, що ефекти РААС здійснюються і на тканинному, і на клітинному рівнях.

2. Основний етап біосинтезу альдостерону контрольований геном *CYP11B2* (альдостеронсинтаза) та *STAR* (транспорт холестерину). Поліморфізм генів ферментів метаболізму (*CYP11A1*, *HSD3B1*, *CYP21A2*, *CYP11B1*) впливає кінцевий рівень гормону.

3. Важливим мембранним ефектом гормону є активація Na^+/H^+-обміну на апікальній мембрані клітин. Другий механізм стимуляції альдостероном секреції протонів полягає в активації Na^+/K^+-АТФази вставкових клітин збиральних трубок. Альдостерон через взаємодію з МР на транскрипційному рівні стимулює експресію мРНК Na^+/K^+-АТФази, що призводить до збільшення натрій-калієвих насосів на базолатеральній мембрані.

4. Альдостерон бере участь у розвитку різних патологічних станів. Надмірний синтез альдостерону спричиняє розвиток низки захворювань нирок, стимулюючи синтез ферменту, що відповідає за виведення калію та затримку натрію. У серцевому м'язі альдостерон призводить до затримки натрію та надлишкового виведення калію та магнію, зумовлюючи в такий спосіб розвиток захворювань серцево-судинної системи.

Перспективи подальших досліджень. Наведені докази обґрунтовують доцільність продовження досліджень щодо генетичних регуляторних механізмів гормонів мінералокортикоїдної природи, спрямованих на запобігання виникненню патологій обмінного генезу.

Декларація щодо використання ШІ
Автори не використовували інструменти штучного інтелекту під час підготовки рукопису.

Фінансування
Дослідження здійснено без фінансової підтримки.

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

Надійшла до редакції / Received: 01.06.2026
Після доопрацювання / Revised: 12.08.2026
Схвалено до друку / Accepted: 19.08.2026

Відомості про авторів:
Милостива Д. Ф., канд. сільгосп. наук, старший науковий співробітник, Дніпропетровський науково-дослідний інститут судових експертиз Міністерства юстиції України, м. Дніпро.
ORCID ID: 0000-0002-3609-776X
Бабченко А. В., канд. біол. наук, Дніпропетровський науково-дослідний інститут судових експертиз Міністерства юстиції України, м. Дніпро.
ORCID ID: 0000-0002-3491-931X

Information about the authors:
Mylostyva D. F., PhD, Senior Researcher, Dnipropetrovsk Scientific Research Institute of Forensic Expertise of the Ministry of Justice of Ukraine, Dnipro.
Babchenko A. V., PhD, Dnipropetrovsk Scientific Research Institute of Forensic Expertise of the Ministry of Justice of Ukraine, Dnipro.

Дар'я Милостива (Daria Mylostyva)
mylostivad@i.ua

References

1. Salehzadeh M, Hamden JE, Li MX, Bajaj H, Wu RS, Soma KK. Glucocorticoid Production in Lymphoid Organs: Acute Effects of Lipopolysaccharide in Neonatal and Adult Mice. Endocrinology. 2022;163(2):bqab244. doi: 10.1210/endocr/bqab244
2. Khadka S, Druffner SR, Duncan BC, Busada JT. Glucocorticoid regulation of cancer development and progression. Front Endocrinol (Lausanne). 2023;14:1161768. doi: 10.3389/fendo.2023.1161768
3. Quadros V, Inman B, McDonnell N, Williams K, Romero LM, Woodhams DC. Dermal glucocorticoids are uncoupled from stress physiology and infection. Conserv Physiol. 2025;13(1):coaf005. doi: 10.1093/conphys/coaf005
4. Nieckarz A, Graff B, Burnier M, Marcinkowska AB, Narkiewicz K. Aldosterone in the brain and cognition: knowns and unknowns. Front Endocrinol (Lausanne). 2024;15:1456211. doi: 10.3389/fendo.2024.1456211
5. Redouane S, Harmak H, Elkarhat Z, Charoute H, Malki A, Barakat A, et al. Exploring the impact of CYP11A1's missense SNPs on the interaction between CYP11A1 and cholesterol: A comprehensive structural analysis and MD simulation study. Comput Biol Chem. 2023;106:107937. doi: 10.1016/j.compbiolchem.2023.107937
6. Sumińska M, Podgórski R, Fichna P, Mazur A, Fichna M. The Impact of Obesity on the Excretion of Steroid Metabolites in Boys and Girls: A Comparison with Normal-Weight Children. Nutrients. 2023;15(7):1734. doi: 10.3390/nu15071734
7. Gomez-Sanchez EP, Gomez-Sanchez CE. 11β-hydroxysteroid dehydrogenases: A growing multi-tasking family. Mol Cell Endocrinol. 2021;526:111210. doi: 10.1016/j.mce.2021.111210
8. Gadasheva Y, Nolze A, Grossmann C. Posttranslational Modifications of the Mineralocorticoid Receptor and Cardiovascular Aging. Front Mol Biosci. 2021;8:667990. doi: 10.3389/fmolb.2021.667990
9. Cui D, Yu X, Guan Q, Shen Y, Liao J, Liu Y, Su Z. Cholesterol metabolism: molecular mechanisms, biological functions, diseases, and therapeutic targets. Mol Biomed. 2025;6(1):72. doi: 10.1186/s43556-025-00321-3

10. Rupprecht R, Wetzel CH, Dorostkar M, Herms J, Albert NL, Schwarzbach J, et al. Translocator protein (18kDa) TSPO: a new diagnostic or therapeutic target for stress-related disorders? Mol Psychiatry. 2022;27(7):2918-26. doi: 10.1038/s41380-022-01561-3
11. Lu W, Zhang T, Zhang L, Wang X, Lv S, Wang J, et al. Clinical characteristics of a male child with non-classic lipoid congenital adrenal hyperplasia and literature review. Front Endocrinol (Lausanne). 2022;13:947762. doi: 10.3389/fendo.2022.947762
12. Wang YJ, Liu C, Xing C, Zhang L, Xu WF, Wang HY, et al. Congenital lipoid adrenal hyperplasia with Graves' disease: A case report. World J Clin Cases. 2022;10(26):9390-7. doi: 10.12998/wjcc.v10.i26.9390
13. Fathy P, Cheraghi E, Miresmaeili SM. Association Between Single Nucleotide Polymorphisms (rs1484215 and rs6495096) in CYP11A1 Gene in Iranian Women with Polycystic Ovary Syndrome. J Reprod Infertil. 2023;24(1):18-25. doi: 10.18502/jri.v24i1.11905
14. Güneş S, Sevim RD, Yiğit ZM, Çulhacı N, Ünüvar T, Anık A. Pubertal virilization in an adolescent with 46, XY disorder of sexual development: a novel mutation in NR5A1 gene. Acta Endocrinol (Buchar). 2023;19(3):364-9. doi: 10.4183/aeb.2023.364
15. Tripodi G, Citterio L, Kouznetsova T, Lanzani C, Florio M, Modica R, et al. Steroid biosynthesis and renal excretion in human essential hypertension: association with blood pressure and endogenous ouabain. Am J Hypertens. 2009;22(4):357-63. doi: 10.1038/ajh.2009.3
16. Jin Y, Kuznetsova T, Citterio L, Thijs L, Messaggio E, Casamassima N, et al. Left ventricular structure and function in relation to steroid biosynthesis genes in a white population. Am J Hypertens. 2012;25(9):986-93. doi: 10.1038/ajh.2012.69
17. Zeng V, Carroll E, Burnside D, Wang ZQ. Subcellular localization of enzymes involved in the biosynthesis of digoxin in *Digitalis lanata*. Front Plant Sci. 2026;17:1703671. doi: 10.3389/fpls.2026.1703671
18. Alexandrou ME, Theodorakopoulou MP, Kanbay M, Sarafidis PA. Mineralocorticoid receptor antagonists for cardioprotection in chronic kidney disease: a step into the future. J Hum Hypertens. 2022;36(8):695-704. doi: 10.1038/s41371-021-00641-1
19. Flanagan MR, Doody DR, Voutsinas J, Wu Q, Banda K, Sharifi N, et al. Association of HSD3B1 Genotype and Clinical Outcomes in Postmenopausal Estrogen-Receptor-Positive Breast Cancer. Ann Surg Oncol. 2022;29(11):7194-201. doi: 10.1245/s10434-022-12088-w
20. Elsaie ML, Aly DG. The Immunogenetics of Acne. Adv Exp Med Biol. 2022;1367:137-54. doi: 10.1007/978-3-030-92616-8_6
21. Han FF, Ren LL, Xuan LL, Lv YL, Liu H, Gong LL, et al. HSD3B1 variant and androgen-deprivation therapy outcome in prostate cancer. Cancer Chemother Pharmacol. 2021;87(1):103-12. doi: 10.1007/s00280-020-04192-z
22. Verwoert GC, Hofland J, Amin N, Mattace-Raso FU, Sijbrands EJ, Hofman A, et al. Expression and gene variation studies deny association of human HSD3B1 gene with aldosterone production or blood pressure. Am J Hypertens. 2015;28(1):113-20. doi: 10.1093/ajh/hpu103
23. Claahsen-van der Grinten HL, Speiser PW, Ahmed SF, Arlt W, Auchus RJ, Falhammar H, et al. Congenital Adrenal Hyperplasia-Current Insights in Pathophysiology, Diagnostics, and Management. Endocr Rev. 2022;43(1):91-159. doi: 10.1210/endrev/bnab016
24. Nanao Y, Oki K, Kobuke K, Itcho K, Baba R, Kodama T, et al. Hypomethylation associated vitamin D receptor expression in ATP1A1 mutant aldosterone-producing adenoma. Mol Cell Endocrinol. 2022;548:111613. doi: 10.1016/j.mce.2022.111613
25. Speiser PW, Arlt W, Auchus RJ, Baskin LS, Conway GS, Merke DP, et al. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2018;103(11):4043-88. doi: 10.1210/jc.2018-01865
26. Witchel SF. Congenital Adrenal Hyperplasia. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2017;30(5):520-34. doi: 10.1016/j.jpag.2017.04.001
27. Silva-Grecco R, de Paula Michelatto D, Lincoln-de-Carvalho CR, Henrique PP, da Cunha HM, Palandi-de-Mello M. A *de novo* mutation in *CYP21A2* gene in a case of *in vitro* fertilization. Mol Genet Metab Rep. 2015;5:98-102. doi: 10.1016/j.ymgmr.2015.10.011
28. Sun B, Lu L, Xie S, Zhang W, Zhang X, Tong A, et al. Molecular analysis of 12 Chinese patients with 11β-hydroxylase deficiency and in vitro functional study of 20 CYP11B1 missense variants. FASEB J. 2023;37(4):e22869. doi: 10.1096/fj.202201398RR
29. Caroccia B, Lenzini L, Ceolotto G, Gioco F, Benetti A, Giannella A, et al. Double CYP11B1/CYP11B2 Immunohistochemistry and Detection of KCNJ5 Mutations in Primary Aldosteronism. J Clin Endocrinol Metab. 2024;109(10):2433-43. doi: 10.1210/clinem/dgae411
30. Vaduva P, Bertherat J. The molecular genetics of adrenal cushing. Hormones (Athens). 2024;23(4):601-10. doi: 10.1007/s42000-024-00608-0
31. De Sousa K, Boulkroun S, Baron S, Nanba K, Wack M, Rainey WE, et al. Genetic, Cellular, and Molecular Heterogeneity in Adrenals With Aldosterone-Producing Adenoma. Hypertension. 2020;75(4):1034-44. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14177
32. Oki K, Gomez-Sanchez CE. The landscape of molecular mechanism for aldosterone production in aldosterone-producing adenoma. Endocr J. 2020;67(10):989-95. doi: 10.1507/endocrj.EJ20-0478
33. Honour JW. Regulation of steroid production. In: Steroids in the Laboratory and Clinical Practice. Elsevier; 2023. p. 93-125. Available from: 10.1016/B978-0-12-818124-9.00017-6
34. Álvarez-García E, Bello-Rego M. Aldosterone: Synthesis and regulation. Vitam Horm. 2026;130:1-26. doi: 10.1016/bs.vh.2025.11.001
35. Ibañez AM, González Arbeláez LF, Ciocci Pardo A, Mosca S, Lofeudo JM, Velez Rueda JO, et al. Chronic GPER activation prevents ischemia/reperfusion injury in ovariectomized rats. Biochim Biophys Acta Gen Subj. 2022;1866(2):130060. doi: 10.1016/j.bbagen.2021.130060
36. Shimada H, Kogure N, Noro E, Kudo M, Sugawara K, Sato I, et al. High glucose stimulates expression of aldosterone synthase (*CYP11B2*) and secretion of aldosterone in human adrenal cells. FEBS Open Bio. 2017;7(9):1410-21. doi: 10.1002/2211-5463.12277
37. Jia G, Lockette W, Sowers JR. Mineralocorticoid receptors in the pathogenesis of insulin resistance and related disorders: from basic studies to clinical disease. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2021;320(3):R276-86. doi: 10.1152/ajpregu.00280.2020
38. Peng J, He L. IRS posttranslational modifications in regulating insulin signaling. J Mol Endocrinol. 2018;60(1):R1-R8. doi: 10.1530/JME-17-0151
39. Hall JE, do Carmo JM, da Silva AA, Wang Z, Hall ME. Obesity, kidney dysfunction and hypertension: mechanistic links. Nat Rev Nephrol. 2019;15(6):367-85. doi: 10.1038/s41581-019-0145-4
40. Barrera-Chimal J, Bonnard B, Jaisser F. Roles of Mineralocorticoid Receptors in Cardiovascular and Cardiorenal Diseases. Annu Rev Physiol. 2022;84:585-610. doi: 10.1146/annurev-physiol-060821-013950
41. Patel V, Joharapurkar A, Jain M. Role of mineralocorticoid receptor antagonists in kidney diseases. Drug Dev Res. 2021;82(3):341-63. doi: 10.1002/ddr.21760
42. Baran W, Krzemińska J, Szlagor M, Wronka M, Młynarska E, Franczyk B, et al. Mineralocorticoid Receptor Antagonists-Use in Chronic Kidney Disease. Int J Mol Sci. 2021;22(18):9995. doi: 10.3390/ijms22189995
43. Martínez-González J, Cañes L, Alonso J, Ballester-Servera C, Rodríguez-Sinovas A, Corrales I, et al. NR4A3: A Key Nuclear Receptor in Vascular Biology, Cardiovascular Remodeling, and Beyond. Int J Mol Sci. 2021;22(21):11371. doi: 10.3390/ijms222111371
44. Tsai CH, Pan CT, Chang YY, Chen ZW, Wu VC, Hung CS, et al. Left ventricular remodeling and dysfunction in primary aldosteronism. J Hum Hypertens. 2021;35(2):131-47. doi: 10.1038/s41371-020-00426-y
45. AlQudah M, Hale TM, Czubryt MP. Targeting the renin-angiotensin-aldosterone system in fibrosis. Matrix Biol. 2020;91-92:92-108. doi: 10.1016/j.matbio.2020.04.005
46. Duangrat R, Parichatikanond W, Mangmool S. Dual Blockade of TGF-β Receptor and Endothelin Receptor Synergistically Inhibits Angiotensin II-Induced Myofibroblast Differentiation: Role of $AT_1R/G_{\alpha q}$-Mediated TGF-β1 and ET-1 Signaling. Int J Mol Sci. 2023;24(8):6972. doi: 10.3390/ijms24086972
47. Violon F, Bouys L, Berthon A, Ragazzon B, Barat M, Perlemoine K, et al. Impact of Morphology in the Genotype and Phenotype Correlation of Bilateral Macronodular Adrenocortical Disease (BMAD): A Series of Clinicopathologically Well-Characterized 35 Cases. Endocr Pathol. 2023;34(2):179-99. doi: 10.1007/s12022-023-09751-7
48. Wang A, Wang Y, Liu H, Hu X, Li J, Xu H, et al. Bone and mineral metabolism in patients with primary aldosteronism: A systematic review and meta-analysis. Front Endocrinol (Lausanne). 2022;13:1027841. doi: 10.3389/fendo.2022.1027841
49. Siener R, Ernsten C, Welchowski T, Hesse A. Metabolic Profile of Calcium Oxalate Stone Patients with Enteric Hyperoxaluria and Impact of Dietary Intervention. Nutrients. 2024;16(16):2688. doi: 10.3390/nu16162688
50. Nwia SM, Li XC, Leite A, Hassan R, Zhuo JL. The Na^+/H^+ Exchanger 3 in the Intestines and the Proximal Tubule of the Kidney: Localization, Physiological Function, and Key Roles in Angiotensin II-Induced Hypertension. Front Physiol. 2022;13:861659. doi: 10.3389/fphys.2022.861659
51. Li XC, Hassan R, Leite A, Katsurada A, Dugas C, Sato R, et al. Genetic Deletion of AT_{1a} Receptor or Na^+/H^+ Exchanger 3 Selectively in the Proximal Tubules of the Kidney Attenuates Two-Kidney, One-Clip Goldblatt Hypertension in Mice. Int J Mol Sci. 2022;23(24):15798. doi: 10.3390/ijms232415798
52. Mousa SA, Hong X, Metwally EY, Tafelski S, Wandrey JD, Piontek J, et al. Components of Mineralocorticoid Receptor System in Human DRG Neurons Co-Expressing Pain-Signaling Molecules: Implications for Nociception. Cells. 2025;14(15):1142. doi: 10.3390/cells14151142
53. Hajjar I, Hart M, Mack W, Lipsitz LA. Aldosterone, cognitive function, and cerebral hemodynamics in hypertension and antihypertensive therapy. Am J Hypertens. 2015;28(3):319-25. doi: 10.1093/ajh/hpu161

54. Armario P, Gómez-Choco M. Contributions of neuroimaging to the knowledge of the relationship between arterial hypertension and cognitive decline. Hypertens Res. 2023;46(5):1344-6. doi: 10.1038/s41440-023-01246-6
55. Laurent S, Agabiti-Rosei C, Bruno RM, Rizzoni D. Microcirculation and Macrocirculation in Hypertension: A Dangerous Cross-Link? Hypertension. 2022;79(3):479-90. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17962
56. Pacholko A, Iadecola C. Hypertension, Neurodegeneration, and Cognitive Decline. Hypertension. 2024;81(5):991-1007. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.123.21356
57. Khan AD, Elnagar S, Eltayeb M, Baluch SK, Kumar A, Kumari M, et al. The Impact of Hypertension on Cognitive Decline and Alzheimer's Disease and Its Management: A Systematic Review. Cureus. 2024;16(7):e65194. doi: 10.7759/cureus.65194
58. Crompton M, Skinner LJ, Satchell SC, Butler MJ. Aldosterone: Essential for Life but Damaging to the Vascular Endothelium. Biomolecules. 2023;13(6):1004. doi: 10.3390/biom13061004

Review

UDC 615.254.1:616.12-008.46](048.8)
DOI: 10.14739/2310-1210.2026.6.360640

Strategies for overcoming loop diuretic resistance in acute heart failure: a literature review

K. V. Sokolova[A,C,D,E,F], **A. A. Myrshavka**[B,C,D]

Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

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

Keywords: acute heart failure, loop diuretics, diuretic resistance, natriuresis, urinary sodium, sequential nephron blockade, acetazolamide, SGLT2 inhibitors, cardiorenal syndrome, ultrafiltration.

Zaporozhye Medical Journal. 2026;28(6):588-601

Aim. This review aimed to synthesize recent evidence on loop diuretic resistance during acute heart failure (AHF) and to describe therapeutic approaches that improve sodium and fluid removal when standard loop diuretic treatment is inadequate.

Materials and methods. A structured narrative review was performed with priority given to full-text and open-access publications from 2018 to 2026; earlier landmark primary and mechanistic studies were included when necessary. PubMed, PubMed Central, Google Scholar, ScienceDirect, SpringerLink and Oxford Academic were searched. Eligible sources included randomized trials, systematic reviews, meta-analyses, narrative syntheses, consensus publications and mechanistic investigations concerning AHF, loop diuretic treatment, urinary sodium, natriuretic response, sequential nephron blockade, ultrafiltration and biomarker-guided decongestion.

Results. Loop diuretic resistance is a heterogeneous syndrome shaped by neurohormonal stimulation, reduced renal perfusion, altered drug handling, distal tubular sodium conservation, chronic kidney disease and cardiorenal syndrome. Early measurement of urinary sodium describes the natriuretic effect of therapy more directly than urine volume alone. Evidence supports stepwise management beginning with adequate intravenous loop diuretic exposure. If the response remains insufficient, escalation may include thiazide or thiazide-like add-on therapy, acetazolamide, SGLT2 inhibitors and selected adjunctive drugs. Ultrafiltration is reserved for refractory congestion, whereas sodium and fluid restriction should be individualized.

Conclusions. Management should rely on early detection of inadequate sodium excretion, objective monitoring of renal response and individualized treatment selection. The most promising direction is mechanism-based decongestion that combines urine chemistry, renal function, electrolyte status and multimodal assessment of residual congestion.

Ключові слова: гостра серцева недостатність, петльові діуретики, діуретична резистентність, натрійурез, натрій сечі, послідовна блокада нефрону, ацетазоламід, інгібітори SGLT2, кардіоренальний синдром, ультрафільтрація.

Запорізький медичний журнал. 2026. Т. 28, № 6(159). С. 588-601

Стратегії подолання резистентності до петльових діуретиків при гострій серцевій недостатності: сучасний огляд літератури

К. В. Соколова, А. А. Миршавка

Мета роботи – узагальнити сучасні докази щодо втрати чутливості до петльових діуретиків при гострій серцевій недостатності та описати терапевтичні підходи, які покращують виведення натрію та рідини, коли стандартне лікування петльовими діуретиками є недостатнім.

Матеріали і методи. Проведено структурований наративний огляд із пріоритетним використанням повнотекстових публікацій з відкритим доступом за 2018–2026 роки; за потреби включали також більш ранні ключові первинні та механістичні дослідження. Пошук виконано у базах PubMed, PubMed Central, Google Scholar, ScienceDirect, SpringerLink та Oxford Academic. До дослідження включали рандомізовані дослідження, огляди доказів, кількісні огляди, наративні синтези, консенсусні публікації та механістичні дослідження, що стосувалися гострої серцевої недостатності, лікування петльовими діуретиками, натрійурезу, відповіді на діуретики, послідовної блокади нефрону, ультрафільтрації та біомаркер-керованої деконгестії.

Результати. Резистентність до петльових діуретиків є гетерогенним синдромом, що зумовлений нейрогормональною стимуляцією, зниженням ниркової перфузії, порушенням фармакокінетики, збереженням натрію в дистальних канальцях нефрону, хронічною хворобою нирок і кардіоренальним синдромом. Раннє вимірювання рівня натрію в сечі точніше характеризує натрійуретичний ефект терапії, ніж лише об'єм сечі. Доказова база підтримує поетапне ведення пацієнтів, починаючи з адекватного внутрішньовенного введення петльових діуретиків. Якщо відповідь залишається недостатньою, подальше посилення терапії може включати додавання тіазидних або тіазидоподібних діуретиків, ацетазоламіду, інгібіторів SGLT2 та окремих ад'ювантних препаратів. Ультрафільтрацію застосовують при рефрактерному застої, а обмеження натрію та рідини має бути чітко індивідуалізованим.

Висновки. Лікування має ґрунтуватися на ранньому виявленні недостатньої екскреції натрію, об'єктивному моніторингу ниркової відповіді та індивідуалізованому виборі терапії. Найперспективнішим напрямом є механізм-орієнтована деконгестія, що поєднує дослідження хімічного складу сечі, дослідження функції нирок, електролітного статусу та мультимодальне оцінювання залишкового застою.

© The Author(s) 2026. This is an open access article under the Creative Commons CC BY 4.0 license

Acute heart failure (AHF) is a rapidly developing clinical syndrome in which haemodynamic instability, tissue congestion, impaired renal regulation and systemic metabolic stress may progress within a short period of time. In hospitalized patients, this condition is usually not limited to a sudden decline in myocardial contractility. It often reflects a combination of cardiac dysfunction, fluid redistribution, sodium and water retention, pulmonary congestion, peripheral oedema and reduced tolerance to physical activity. AHF is considered a potentially life-threatening condition that requires early recognition, assessment of haemodynamic profile and rapid selection of treatment according to the dominant clinical phenotype [1].

Congestion is one of the main therapeutic targets during hospitalization for AHF. It may develop gradually in patients with previous chronic heart failure (CHF) or appear acutely as pulmonary oedema, systemic venous congestion or mixed fluid overload. The management of AHF therefore requires not only stabilization of blood pressure, oxygenation and myocardial function, but also effective removal of excess sodium and water. Intravenous diuretics remain a central component of treatment when congestion and volume overload are present [2,3].

Loop diuretics are preferred in most patients with clinically significant congestion because they have a rapid onset of action and a strong natriuretic effect. Their main pharmacological target is sodium, potassium and chloride transport in the thick ascending limb of the loop of Henle. This mechanism allows them to induce more intensive sodium and water excretion than thiazide diuretics, especially in patients with reduced glomerular filtration. Furosemide, torasemide and bumetanide remain key agents for the treatment of oedematous syndrome and congestive heart failure [2,4].

In acute decompensation, intravenous administration is usually more appropriate than oral therapy. Intestinal oedema, impaired splanchnic perfusion and reduced gastrointestinal absorption may weaken the effect of oral loop diuretics. In addition, loop diuretics have a sigmoidal (threshold) dose-response relationship, meaning that insufficient dose exposure may produce little natriuresis, while further escalation beyond the effective range may increase adverse reactions without proportional benefit. Therefore, response to therapy should be assessed dynamically, with individual dose adjustment and monitoring of renal function and electrolyte balance during active decongestion [3,4,5].

A clinically important problem is the insufficient response to loop diuretics, which is commonly described as diuretic resistance. In practical terms, this condition means that congestion persists despite increasing or apparently adequate doses of loop diuretics. It may be understood as a state in which hypervolaemia remains unresolved because the diuretic response is weaker than expected. In hospitalized patients with acute decompensated heart failure, resistance to loop diuretics has been associated with persistent oedema, prolonged hospitalization, higher need for combination therapy and worse prognosis [6].

The mechanisms of reduced response to loop diuretics are heterogeneous. They may include low renal perfusion, venous congestion, activation of the renin-angiotensin-aldosterone system, increased sympathetic tone, reduced tubular secretion of the diuretic, hypoalbuminaemia, high sodium intake, chronic kidney disease and adaptive sodium reabsorption in distal nephron segments. Renal dysfunction and cardiorenal interactions are especially important because impaired kidney function may both contribute to congestion and limit the effectiveness of diuretic treatment [6,7,8].

Electrolyte disorders are another important aspect of diuretic therapy in AHF. Hyponatraemia, hypokalaemia and changes in renal function may develop during intensive treatment and may complicate further decongestion. Hyponatraemia is clinically significant in hospitalized patients with heart failure and requires timely correction, especially when diuretics are used in high doses or combined with other agents [3,9]. Therefore, the evaluation of diuretic response should include not only urine volume and body weight, but also serum sodium, potassium, creatinine and signs of residual congestion.

When the initial response to loop diuretics is inadequate, treatment escalation should be individualized. In hospitalized patients with heart failure, intensification of diuretic therapy may be required when diuresis is insufficient for decongestion. This may include increasing the loop diuretic dose or adding a diuretic with a different site of action, such as hydrochlorothiazide or xipamide, with regular monitoring of creatinine and electrolytes [2,3,10].

The clinical relevance of combination diuretic therapy is supported by randomized trials and quantitative evidence evaluating add-on agents in patients with an insufficient response to loop diuretics. These findings indicate that the selection of an adjunct can influence both decongestive efficacy and the metabolic safety profile [11,12,13,14].

Modern management of heart failure also increasingly includes disease-modifying therapy, particularly sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors. Dapagliflozin and empagliflozin are important components of contemporary heart failure therapy, with the need to monitor renal function and electrolytes after initiation [2,15].

Aim

The purpose of this review is to analyse evidence on the mechanisms of reduced loop diuretic response in acute heart failure and to summarize pharmacological, non-pharmacological and individualized strategies that may improve decongestion in patients with insufficient response to standard loop diuretic therapy.

Materials and methods

The present article was prepared as a structured narrative literature review addressing loop diuretic resistance in AHF. A narrative design was chosen because the field combines diverse clinical populations, non-uniform definitions of loop diuretic resistance, multiple treatment options and several biological pathways that cannot be reduced to one quantitative outcome. The methodological approach used critical synthesis of recent clinical studies systematic reviews, meta-analyses, guideline-related recommendations and mechanistic papers related to AHF, congestion, renal dysfunction and suboptimal response to loop diuretic therapy.

The reporting structure was aligned with the SANRA quality criteria for narrative medical reviews. These criteria were used to ensure a clear statement of the article aim,

a justified literature search, balanced presentation of evidence, scientific reasoning and appropriate interpretation of clinical relevance [16].

The review analysed peer-reviewed publications available as full text or open access. Priority was assigned to studies and reviews published in international medical journals indexed in PubMed, available through PubMed Central, indexed in Scopus or accessible through open-access platforms. The analysis emphasized publications from 2018 to 2026, since the understanding of loop diuretic resistance, natriuretic response, urinary sodium-guided therapy, multi-segment nephron blockade, acetazolamide use and SGLT2 inhibitors in AHF has developed substantially during this period. Earlier publications were included when they provided landmark primary evidence or essential methodological or pathophysiological context.

The source material consisted of open-access peer-reviewed articles, clinical trials, systematic reviews, meta-analyses, narrative syntheses, guideline-related documents and pathophysiological studies concerning loop diuretic resistance in AHF. The literature search covered PubMed, PubMed Central, Google Scholar, ScienceDirect, SpringerLink, MDPI journals, Oxford Academic and other open-access journal platforms. Additional publications were obtained from the reference lists of relevant papers.

The search strategy used combinations of the following terms: AHF, acute decompensated heart failure (ADHF), loop diuretics, furosemide, torsemide, bumetanide, attenuated diuretic response, diuretic response, natriuretic response, urinary sodium, multi-segment nephron blockade, thiazide diuretics, metolazone, hydrochlorothiazide, acetazolamide, SGLT2 inhibitors, cardiorenal syndrome, renal congestion, ultrafiltration and removal of excess fluid. Boolean operators were applied when useful, including AHF and attenuated diuretic response, loop diuretics and sodium excretion, ADHF and urinary sodium, multi-segment nephron blockade and heart failure, acetazolamide and AHF and ultrafiltration and attenuated diuretic response.

The inclusion criteria comprised: publications directly addressing AHF or ADHF; studies or reviews focused on loop diuretics, attenuated diuretic response, decongestive therapy or natriuretic response; papers discussing pharmacological or non-pharmacological strategies for overcoming suboptimal response to loop diuretics; publications accessible as full text or through open-access platforms; articles written in English; and studies with sufficient methodological or clinical importance to the topic. Preference was assigned to randomized trials, meta-analyses, evidence reviews, contemporary narrative syntheses and mechanistic investigations that clarified clinically important aspects of attenuated diuretic response.

Exclusion criteria included publications not directly related to heart failure, articles limited to chronic stable heart failure without addressing acute decompensation, studies without accessible full text, duplicate publications, conference abstracts lacking complete data, non-peer-reviewed materials, articles with insufficient methodological description and sources with no direct contribution to the aim of the review. Publications with overlapping conclusions were not excluded automatically, but priority was given to sources providing additional clinical, pharmacological or mechanistic information.

The selected literature was examined using a thematic synthesis focused on the mechanisms of an attenuated response to loop diuretics, diagnostic and prognostic markers, pharmacological and non-pharmacological treatment strategies, and emerging approaches to the practical management of AHF with an attenuated response to loop diuretic therapy.

Ethics committee approval was not required, as the work did not involve participants, personal health information, biological material or experimental intervention. All analysed materials came from publicly available scientific sources. The article was prepared through critical analysis and paraphrasing of published data to avoid textual copying and maintain academic originality.

Results

Loop diuretic resistance is operationally defined as the persistence of clinical signs of congestion and volume overload despite escalating or maximally tolerated doses of intravenous loop diuretics, characterized functionally by an inadequate natriuretic response, such as urinary sodium below approximately 50–70 mmol/L in a spot sample collected 1–2 hours after drug administration [3,6,17].

Pathophysiological mechanisms of loop diuretic resistance. Suboptimal response to loop diuretics in AHF does not arise from one isolated pharmacological defect. It develops dynamically through interactions among systemic haemodynamic stress, neurohormonal activation, altered renal perfusion, impaired tubular drug transport, adaptive sodium reabsorption and pre-existing renal dysfunction. In AHF, these pathways often coexist and reinforce one another, which helps explain why the same dose of a loop diuretic may produce a strong natriuretic response in one patient and only an attenuated response in another [6,8].

Neurohormonal activation in acute heart failure. Neurohormonal activation is a major link connecting AHF, sodium retention and reduced response to loop diuretics. During an acute decompensated episode, reduced effective arterial volume, higher intracardiac pressures and impaired renal perfusion stimulate adaptive activation of the sympathetic nervous system, the renin-angiotensin-aldosterone system and arginine vasopressin pathways. Initially, these pathways help preserve arterial pressure and organ perfusion. When activation persists, however, they favour vasoconstriction, sodium retention, fluid retention and higher cardiac workload, which worsens congestion and weakens the effectiveness of decongestive therapy [8,18].

The sympathetic nervous system contributes to an attenuated diuretic response by increasing renal vascular tone and enhancing tubular sodium reabsorption. Increased sympathetic tone promotes renin release from the juxtaglomerular apparatus, increases proximal tubular sodium reabsorption and reduces renal blood flow. Consequently, less sodium is delivered to the thick ascending limb of the loop of Henle, where loop diuretics exert their principal action. The pharmacological target may therefore remain intact while reduced sodium delivery and renal perfusion limit the natriuretic response [8,18].

Activation of the renin-angiotensin-aldosterone system further intensifies renal sodium conservation. Angiotensin II constricts renal vessels, increases proximal tubular sodium

reabsorption and promotes aldosterone release. Aldosterone subsequently acts on the distal nephron and collecting system, increasing epithelial sodium channel activity and sodium-potassium ATPase expression. This distal sodium retention becomes especially important when loop diuretics increase sodium delivery distal to the loop of Henle. Even when a loop diuretic inhibits the sodium-potassium-chloride cotransporter type 2 (NKCC2) in the thick ascending limb, the distal nephron can compensate by reabsorbing a larger fraction of the delivered sodium [18,19].

The association between loop diuretic therapy and renin-angiotensin-aldosterone system activation is not straightforward. In a pooled biomarker analysis of patients enrolled in DOSE-AHF and CARRESS-HF, high-dose loop diuretic therapy did not produce greater renin-angiotensin-aldosterone system activation than low-dose therapy, whereas ultrafiltration was associated with a larger increase in plasma renin activity than stepped pharmacological care. This finding indicates that neurohormonal activation is shaped by the decongestive strategy and the patient's baseline haemodynamic and renal status, rather than by loop diuretic dose alone [20,21,22,23].

Arginine vasopressin also contributes to the pathogenesis of congestion and loop diuretic resistance. In AHF, non-osmotic vasopressin release may occur because of arterial underfilling and baroreceptor activation. Vasopressin increases water reabsorption in the collecting system through V2 receptor-mediated aquaporin activity. This pathway does not directly inhibit the natriuretic action of loop diuretics, but it contributes to dilutional hyponatraemia and persistent volume overload. When fluid retention exceeds urinary sodium excretion, clinical congestion can persist even when some natriuresis occurs.

Pharmacokinetic and pharmacodynamic mechanisms. Pharmacokinetic and pharmacodynamic factors help explain why loop diuretics may become less effective in AHF. Loop diuretics must reach the tubular lumen to inhibit the sodium-potassium-chloride cotransporter in the thick ascending limb. This process is influenced by absorption, plasma protein binding, renal blood flow, proximal tubular secretion and sufficient drug concentration at the luminal side of the nephron. Disturbance at any of these stages can weaken the natriuretic response even when the prescribed dose seems adequate [4,5].

Furosemide is the most widely used loop diuretic, but its oral bioavailability is variable. In patients with AHF, intestinal oedema, reduced splanchnic flow and delayed gastric emptying can further reduce oral absorption. This helps explain why intravenous administration is usually preferred during acute decompensation. Ferrari F. and colleagues reported that furosemide has lower and more variable oral bioavailability than torsemide or bumetanide, while intravenous administration allows a faster and more predictable pharmacological effect [4]. Consequently, attenuated response to oral furosemide during acute congestion may reflect poor absorption rather than genuine tubular resistance.

Once in the systemic circulation, loop diuretics must be actively secreted into the proximal tubule through organic anion transport systems. Because loop diuretics are strongly protein bound, only a small fraction undergoes free filtration through the glomerulus. Their therapeutic effect therefore relies mainly on active proximal tubular secretion. Lower renal blood flow, competition with endogenous organic anions, uraemic toxins or other medications can limit proximal tubular secretion and lower drug delivery to the luminal target site [5,8].

AHF often creates a setting that weakens drug transport to the nephron. Low forward cardiac output can reduce renal perfusion, whereas venous congestion raises renal interstitial pressure and reduces the effective filtration gradient. In this setting, the drug may circulate in plasma, but transport into the tubular lumen may remain inefficient. Decreased renal perfusion, impaired proximal tubular secretion, abnormal transporter function and neuroendocrine disturbances can therefore act together to weaken diuretic efficacy [8,24].

Pharmacodynamics is also central. Loop diuretics show a threshold-type effect. Below a required tubular concentration, natriuresis is minimal. After the threshold is exceeded, urinary sodium excretion increases rapidly until a plateau is reached. In AHF, the threshold dose is often higher because of renal dysfunction, enhanced sodium avidity and impaired tubular drug transport. Consequently, low or conventional doses may fail, not necessarily because the nephron is completely unresponsive, but because the drug concentration at the luminal target site fails to exceed the required threshold. This helps explain why patients with previous chronic loop diuretic exposure often require higher intravenous doses during hospitalization.

The short duration of action of loop diuretics creates an additional pharmacodynamic problem. When drug levels fall below the active threshold, sodium reabsorption may resume. This has traditionally been described as post-diuretic sodium retention. Nevertheless, newer evidence indicates that this mechanism should not be overemphasized in hypervolaemic ADHF. Cox Z. L. and colleagues reported that adaptive post-diuretic sodium reabsorption was not the main driver of attenuated diuretic response at a population level in AHF. Their analysis indicated that basal renal sodium avidity was more important than rebound sodium retention after a diuretic dose [25].

When maximal blockade of the sodium-potassium-chloride cotransporter is achieved, additional loop diuretic does not produce a proportional increase in sodium excretion. In such situations, additional dose escalation may increase adverse effects without a meaningful gain in sodium excretion. This pharmacological principle helps explain why combination therapy with diuretics acting on other nephron segments may be more rational than unrestricted loop diuretic escalation.

Renal adaptation and distal tubular sodium retention. Renal adaptation is an important mechanism that may reduce the clinical effect of loop diuretics during repeated or prolonged therapy. In heart failure, the kidney responds to reduced effective arterial filling, venous congestion, neurohormonal stimulation and changes in tubular sodium delivery. The natriuretic effect of a given dose therefore depends on renal perfusion, glomerular filtration, tubular transport capacity and the degree of sodium-retaining neurohormonal activation [3,6,8].

Loop diuretics act mainly in the thick ascending limb of the loop of Henle, where they inhibit sodium, potassium and chloride reabsorption. This blockade does not eliminate sodium reabsorption in the rest of the nephron. When more sodium reaches distal tubular segments, compensatory

reabsorption may increase downstream, particularly during repeated exposure. Attenuated response should therefore be interpreted not only as insufficient drug dose, but also as adaptive renal sodium handling [3,19,25].

Renal functional reserve is a key determinant of diuretic response. Reduced glomerular filtration and renal perfusion limit tubular delivery of loop diuretics and the capacity to excrete sodium. In AHF, these abnormalities often coexist with diabetes, anaemia, venous congestion and advanced heart failure, so impaired renal function usually reflects a broader cardiorenal phenotype rather than an isolated laboratory abnormality [6,8].

Renal laboratory markers provide useful information about the risk of a weak diuretic response. Higher blood urea nitrogen and creatinine or lower estimated glomerular filtration may identify reduced renal reserve, but baseline values alone are less informative than the early response to a defined loop diuretic dose. Dynamic assessment should therefore combine renal function with urine output and natriuresis [8,26].

Aldosterone-mediated sodium retention is another important adaptive pathway. Activation of the renin-angiotensin-aldosterone system promotes sodium conservation and potassium excretion, thereby counteracting the natriuretic effect of loop diuretics. This distal sodium-retaining response provides a mechanistic rationale for monitoring potassium and renal function and, in selected patients, for combining agents that act at different nephron segments [3,18].

Distal sodium retention is clinically important because it explains why combination therapy may be needed when loop diuretics alone are insufficient. If the distal nephron becomes more active in reclaiming sodium, increasing the loop diuretic dose may provide only partial benefit and may increase the risk of electrolyte disturbances. In such cases, adding a diuretic with another site of action may be pharmacologically reasonable if serum sodium, potassium, creatinine and blood pressure are monitored carefully. This is the basis of sequential nephron blockade [3,19].

Electrolyte and acid-base changes may indirectly reflect the intensity of renal adaptation. Hypokalaemia, metabolic alkalosis and changes in serum sodium or chloride can develop when distal sodium exchange is strongly activated during intensive diuretic therapy. Assessment of loop diuretic response should therefore include repeated evaluation of renal function and the electrolyte profile, not only urine volume and body weight [3,4,27].

Chloride homeostasis plays a regulatory role in renal salt handling and loop diuretic responsiveness. Hypochloraemia is associated with neurohormonal activation and a poorer diuretic response. Lower intracellular chloride can activate with-no-lysine kinase – STE20/SPS1-related proline–alanine-rich kinase/oxidative stress-responsive kinase 1 (WNK-SPAK/OSR1 signalling and increase sodium-chloride cotransporter activity in the distal nephron, thereby promoting compensatory sodium retention. These mechanisms provide a pathophysiological link between chloride depletion and loop diuretic resistance [19,27].

Influence of cardiorenal syndrome. Cardiorenal syndrome adds further complexity. In AHF, deterioration in renal function may result from low forward flow, high venous pressure, intra-abdominal hypertension, neurohormonal activation, inflammation and either insufficient or overly aggressive decongestion. Venous congestion can be transmitted to the renal veins, increasing interstitial and tubular hydrostatic pressure and lowering the effective filtration gradient [6,7,28].

The concept of congestive nephropathy further illustrates the relevance of venous congestion. Husain-Syed F. and colleagues described it as a potentially reversible form of renal dysfunction associated with declining renal venous outflow and increasing renal interstitial pressure, often in biventricular or right-sided heart failure and in states of elevated intra-abdominal pressure. Effective decongestion may therefore preserve or improve renal function, and a moderate creatinine increase during active decongestion should not automatically be interpreted as treatment failure [28].

Clinical predictors and diagnostic assessment of reduced diuretic response. Identification of reduced responsiveness to loop diuretics in AHF requires integration of bedside evaluation, laboratory follow-up and early assessment of renal sodium excretion. Clinical signs such as inadequate urine output, limited weight reduction, persistent oedema or lung congestion are useful but imprecise because they are influenced by fluid intake, baseline body weight, measurement error, renal function and timing. Current evidence therefore emphasizes response relative to a defined loop diuretic exposure and the adequacy of natriuresis, rather than urine volume alone [3,17,29].

Clinical and laboratory markers. Predictors of an attenuated response often reflect more advanced heart failure, reduced renal reserve and greater sodium avidity. Poorer response has been associated with lower blood pressure, renal impairment, diabetes, atherosclerotic disease and higher blood urea nitrogen. These factors indicate that reduced responsiveness is both a therapeutic problem and a marker of broader disease severity [6,26,30].

Clinical examination alone provides an incomplete assessment of diuretic response. Persistent dyspnoea, orthopnoea, peripheral oedema, pulmonary rales, hepatomegaly, ascites and elevated jugular venous pressure can suggest persistent congestion, but they do not directly quantify sodium excretion. Similarly, daily body weight and net fluid balance are useful but imperfect markers, because they are influenced by measurement accuracy, unmeasured losses, oral intake and the quality of fluid charting. Testani J. M. and colleagues introduced loop diuretic efficiency as a more quantitative metric, in which fluid removal is interpreted relative to the administered loop diuretic dose. This approach can distinguish patients who produce adequate urine only after very high doses from patients who have a more efficient renal response to smaller doses [29].

Laboratory and haemodynamic variables provide important information about renal reserve and disease severity, but their baseline predictive value is modest compared with the patient's early dynamic response to treatment *(Table 1)* [26].

In validation cohorts, higher scores on the clinical diuretic-efficiency score developed by M. W. Segar and colleagues were linked with lower urine output after standardized IV furosemide exposure, longer hospital stay, poorer patient-reported well-being, higher discharge natriuretic peptide concentrations and higher in-hospital mortality [26].

Urinary sodium and natriuretic response assessment. Urinary sodium is an important component of evaluating

Table 1. Clinical and laboratory markers used in the assessment of possible loop diuretic resistance in AHF

Marker	What it may indicate	Practical limitation
Low urine output after IV loop diuretic	Inadequate diuretic effect, reduced tubular response	Urine volume alone does not confirm adequate sodium excretion
Persistent oedema, rales, ascites or elevated jugular venous pressure	Residual systemic or pulmonary congestion	Clinical signs may lag behind intravascular changes
Low systolic or diastolic blood pressure	Reduced effective arterial filling and impaired renal perfusion	Hypotension may limit decongestive therapy
Elevated BUN	Neurohormonal activation, renal hypoperfusion	Not specific for diuretic resistance
High creatinine or low eGFR	Reduced renal reserve and impaired diuretic delivery	Creatinine may rise transiently during effective decongestion
Hyponatraemia	Water retention and severe neurohormonal activation	May reflect dilution rather than sodium depletion
Hypochloraemia or metabolic alkalosis	Chloride depletion and enhanced distal sodium reabsorption	May result from previous diuretic exposure
High NT-proBNP or BNP	Persistent haemodynamic stress and congestion	Influenced by age, renal function and obesity

the response to loop diuretics in AHF. The aim of therapy is not only to increase urine volume, but also to enhance renal sodium excretion. Urine output alone may therefore overestimate effective decongestion when water loss occurs without adequate natriuresis and total body sodium excess persists [3,17].

The use of urinary sodium is clinically relevant because it provides an early and relatively direct marker of diuretic effect. Post-diuretic urinary sodium may identify an insufficient natriuretic response earlier than changes in body weight or visible oedema, allowing treatment to be intensified during the first hours rather than after several days of residual congestion [3,17].

The most practical approach is measurement of sodium concentration in a spot urine sample after intravenous loop diuretic administration. A low value suggests persistent renal sodium avidity and may reflect reduced renal blood flow, impaired tubular drug delivery, neurohormonal activation or chronic nephron adaptation. Urinary sodium therefore functions as an early indicator of how effectively the kidney responds to decongestive therapy [3,17].

Several clinical recommendations and expert reviews support early reassessment after intravenous loop diuretic administration. If urinary sodium remains low or urine output is insufficient, the loop diuretic dose or the treatment strategy may need to be modified. Repeated early assessment can help distinguish delayed response from persistent insufficient natriuresis [3,17,31].

Urinary sodium interpretation should always consider kidney function. Chronic kidney disease and reduced glomerular filtration can impair sodium excretion and reduce delivery of loop diuretics to their tubular site of action. Creatinine, estimated glomerular filtration rate, serum sodium and potassium should therefore be monitored whenever urinary sodium is used to guide escalation [3,17,31].

The duration and pattern of natriuretic response are also important. Loop diuretics produce a strong but time-limited effect, and sodium excretion may decline after the peak period of drug action. Dividing doses, repeated intravenous administration or selection of a loop diuretic with more stable pharmacokinetic properties may prolong the effective natriuretic window in selected patients, with guidance from clinical response, renal function and electrolyte safety [3,4,31].

Urinary sodium assessment may also help identify the need for sequential nephron blockade. When compensatory distal sodium reabsorption contributes to an inadequate loop diuretic response, a thiazide or thiazide-like diuretic can increase sodium excretion by blocking distal tubular transport. This strategy requires close electrolyte and renal monitoring [3,14,19].

A modern diagnostic approach should therefore combine urinary sodium with urine volume, body weight, symptoms of congestion, serum electrolytes and renal function. If urinary sodium remains low after the first loop diuretic dose, treatment can be intensified earlier instead of waiting for several days of ineffective therapy. This model supports prompt recognition of insufficient natriuresis and individualized management of AHF with volume overload [3,17].

Prognostic significance in hospitalized patients. Poor diuretic response has consistent prognostic importance in AHF. In the RELAX-AHF analysis, suboptimal response was associated with a worse in-hospital course and poorer early post-discharge outcomes. Patients who fail to decongest efficiently are more likely to have persistent haemodynamic stress, renal dysfunction and residual congestion at discharge [32].

Valente M. A. and colleagues reported that worse diuretic response in AHF was associated with a more advanced heart failure phenotype, renal impairment, diabetes and atherosclerotic disease, and that poorer response independently predicted mortality and combined clinical outcomes. Low diuretic response should therefore be interpreted as both a therapeutic problem and a marker of long-term vulnerability [30].

Loop diuretic efficiency also has prognostic value. Testani J. M. and colleagues showed that lower efficiency was associated with adverse outcomes in ADHF. A patient who produces a given urine volume only after a very high loop diuretic dose may be at greater risk than a patient who achieves the same output with lower exposure, because low efficiency reflects greater renal and haemodynamic stress [29].

Urinary sodium-based studies have strengthened the prognostic role of natriuretic response. Xanthopoulos A. and colleagues reported that spot urinary sodium and chloride measured early during hospitalization were associated with mortality and heart failure rehospitalization during follow-up. Quantitative evidence also supports urinary sodium as a useful early marker of decongestive response, although thresholds and protocols remain heterogeneous [17,33].

Pharmacological strategies for managing reduced loop diuretic therapy response. The pharmacological management of loop diuretic resistance in AHF should follow the mechanism responsible for insufficient decongestion. Escalation should begin with adequate loop diuretic exposure

Table 2. Mechanism-based pharmacological strategies for overcoming loop diuretic resistance in AHF

Strategy	Mechanism of action	Clinical use	Main risks
IV loop diuretic optimization	Blocks NKCC2 in the thick ascending limb and increases natriuresis	First step when the response to standard loop diuretic therapy is insufficient	Hypokalaemia, renal dysfunction, hypotension
Higher loop dose or shorter dosing interval	Maintains drug concentration above the natriuretic threshold	Used when loop diuretic exposure is inadequate	Electrolyte imbalance, excessive diuresis, ototoxicity at very high doses
Thiazide or thiazide-like add-on therapy	Blocks sodium-chloride cotransporter in the distal convoluted tubule and limits distal sodium reabsorption	Used when distal nephron compensation reduces loop diuretic effect	Hyponatraemia, hypokalaemia, metabolic alkalosis
Acetazolamide	Inhibits proximal tubular carbonic anhydrase and reduces sodium bicarbonate reabsorption	Useful for early intensification of decongestion in volume-overloaded patients	Metabolic acidosis, hypokalaemia, worsening renal function
SGLT2 inhibitors	Reduce proximal sodium and glucose reabsorption	Adjunctive therapy after stabilization; may improve diuretic efficiency	Volume depletion, ketoacidosis in selected patients
Vasodilators	Reduce preload, afterload and filling pressures	Most useful in hypertensive AHF with pulmonary congestion	Hypotension, renal hypoperfusion
Ultrafiltration	Removes isotonic fluid extracorporeally	Reserved for refractory congestion when pharmacological therapy is ineffective or poorly tolerated	Vascular access complications, hypotension, renal dysfunction

and, when necessary, progress to combination therapy targeting additional nephron segments. Urine output, urinary sodium, renal function, arterial pressure, electrolytes and residual congestion should be assessed early and repeatedly [3,6].

Optimization of loop diuretic dosing and administration. The first pharmacological step is to verify sufficient dosing through an appropriate route. Intravenous administration is usually preferred in AHF because intestinal oedema and reduced perfusion can make oral absorption unreliable, especially for furosemide *(Table 2)*. Dosing should be adjusted for previous loop diuretic exposure, renal function and congestion severity [3,4,5,21].

As summarized in *Table 2*, overcoming threshold shifts requires early, monitored adaptation of the decongestive regimen rather than empirical dose escalation [3,6].

Continuous infusion has been proposed to maintain steadier tubular drug concentrations and reduce periods of post-dose sodium reabsorption. A meta-analysis reported greater body weight reduction with continuous furosemide infusion but no clear superiority for urine output, length of stay or electrolyte outcomes. A subsequent Cochrane review likewise found insufficient evidence of clinically important superiority over intermittent bolus dosing. Continuous infusion should therefore be selected according to response and logistics rather than assumed to be universally more effective [21,34,35].

Sequential nephron blockade. Among thiazide-type options, xipamide deserves consideration. Xipamide is a non-thiazide sulphonamide with thiazide-like diuretic activity. Evidence cited by L. H. Voronkov and colleagues indicates that its diuretic effect may be preserved in patients with severe renal dysfunction, including at creatinine clearance values of 10–15 mL/min. This makes xipamide a potential option for sequential nephron blockade in patients with heart failure, loop diuretic resistance and concomitant renal dysfunction [10].

The most common approach is the addition of a thiazide or thiazide-type diuretic to loop diuretic therapy. Hydrochlorothiazide, chlorothiazide and metolazone mainly act on the sodium-chloride cotransporter in the distal tubule. Through blockade of this segment, they reduce distal sodium reabsorption after a loop diuretic-induced sodium delivery. The CLOROTIC trial indicated that adding hydrochlorothiazide to IV furosemide improved diuretic response in patients hospitalized for AHF, supporting the clinical usefulness of distal tubular blockade [12].

Multi-segment nephron blockade is particularly useful when reduced responsiveness is driven by renal adaptation rather than insufficient loop diuretic exposure alone. In the Triple Therapy in Heart Failure (3T) trial, adding metolazone, intravenous chlorothiazide or tolvaptan produced marked weight loss in patients with AHF and loop diuretic resistance, with no clear advantage of one tested strategy over the others [11].

Combination therapy with thiazides and acetazolamide. The CLOROTIC trial showed that adding hydrochlorothiazide to intravenous furosemide improved diuretic response, body weight reduction and urine output in patients hospitalized for AHF. Later analyses suggested benefit across different ejection-fraction profiles and in patients with an attenuated response, while reinforcing the need for renal and electrolyte monitoring [12,36,37].

Metolazone is often used because it can be administered orally and may remain effective at lower glomerular filtration. Intravenous chlorothiazide may be preferred when rapid onset or reliable absorption is required, although it is more costly and less widely available. In the 3T trial, oral metolazone and intravenous chlorothiazide produced comparable decongestive effects; selection should therefore depend on clinical urgency, absorption, renal function, availability and local protocols [11].

Acetazolamide has received renewed attention after the ADVOR trial. By inhibiting proximal tubular carbonic anhydrase, it reduces sodium and bicarbonate reabsorption and increases sodium delivery to the loop of Henle. In ADVOR, intravenous acetazolamide added to standardized intravenous loop diuretics increased successful decongestion by day 3 from 30.5 % with placebo to 42.2 % *(Fig. 1)* [38].

A prespecified ADVOR analysis indicated that acetazolamide improved decongestion across the range of baseline renal function. Worsening renal function occurred more often during treatment with acetazolamide but was not associated with worse clinical outcomes. Creatinine, bicarbonate, potassium and acid-base status should nevertheless be monitored during therapy [39].

Role of SGLT2 inhibitors. SGLT2 inhibitors are now regarded as an important part of heart failure therapy, and their role in AHF is increasingly supported by clinical data. Their diuretic effect differs from the effect of loop and thiazide

diuretics. SGLT2 inhibitors reduce proximal tubular sodium and glucose reabsorption, producing mild sodium excretion, osmotic diuresis and potentially favourable effects on renal tubular metabolism. They usually do not produce the rapid and strong natriuretic response needed for rescue treatment of severe congestion, but they can improve decongestive efficiency when added to standard treatment.

The DAPA-RESIST trial was a randomized, open-label study that evaluated dapagliflozin (10 mg daily) versus oral metolazone (5–10 mg daily) for 3 days in 61 hospitalized patients with heart failure and loop diuretic resistance. The primary endpoint was change in body weight. At 96 hours, mean weight reduction was 3.0 (2.5) kg with dapagliflozin and 3.6 (2.0) kg with metolazone; the between-group difference was not statistically significant (p = 0.11). Comparable decongestion with dapagliflozin required a higher cumulative furosemide dose. Decreases in serum sodium and potassium and increases in urea and creatinine were smaller with dapagliflozin, although only the differences in sodium and urea were statistically significant. The proportions of patients meeting predefined thresholds for worsening kidney function, hyponatraemia or hypokalaemia, and the incidence of serious adverse events, did not differ significantly between groups [13]. Thus, SGLT2 inhibitors should not be regarded as a direct substitute for thiazide-type rescue therapy in marked attenuated diuretic response, but they may provide a useful adjunctive option with a different pharmacodynamic profile.

The timing of SGLT2 inhibitor initiation remains clinically important. Early initiation during hospitalization may be reasonable in patients without severe hypotension, ketoacidosis risk, critical illness or advanced renal instability. A contemporary review of early SGLT2 inhibitor initiation in AHF concluded that available evidence supports feasibility, acceptable safety and potential benefit when these agents are started before discharge or soon after stabilization [40].

Vasodilators and adjunctive pharmacotherapy. The GALACTIC randomized trial evaluated an early, intensive and sustained vasodilator strategy using individualized nitrates, hydralazine and renin-angiotensin system inhibitors. The strategy did not reduce the composite of all-cause mortality or heart failure rehospitalization compared with usual care, illustrating the limitations of routine comprehensive vasodilation in unselected AHF populations [41].

A systematic review and meta-analysis of randomized trials found that vasodilators in AHF did not reduce all-cause mortality, serious adverse events or length of hospital stay. Vasodilator use was associated with a lower risk of tracheal intubation, which may reflect symptomatic and haemodynamic benefit in selected patients with acute pulmonary congestion [42].

Other adjunctive pharmacological options include mineralocorticoid receptor antagonists and V2 receptor antagonists. The acute natriuretic effect of mineralocorticoid receptor antagonists is usually modest and their use is limited by hyperkalaemia risk, especially in renal impairment. Tolvaptan promotes aquaresis rather than natriuresis. In the 3T trial, it produced decongestive effects comparable to metolazone and chlorothiazide for the studied endpoints, although its mechanism differs from sodium-blocking diuretics [3,11].

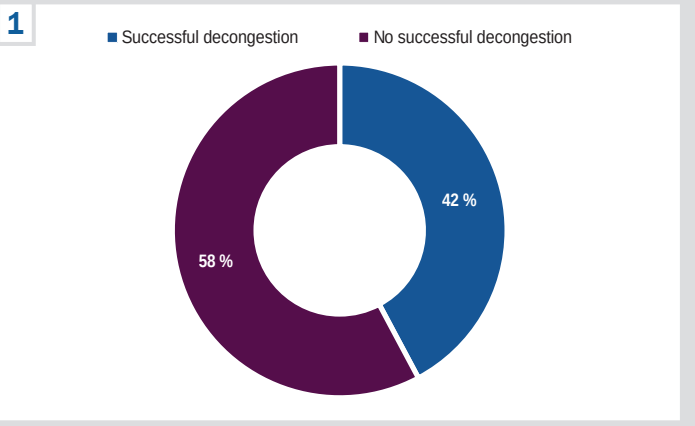


Fig. 1. Proportions of patients with successful and unsuccessful decongestion at day 3 in the ADVOR trial. Authors' construction based on data from W. Mullens et al. [38].

Non-pharmacological and advanced therapeutic approaches are considered when pharmacological intensification does not provide adequate decongestion or when persistent congestion is accompanied by renal dysfunction, electrolyte instability or poor tolerance of higher diuretic doses. In patients with AHF and loop diuretic resistance, these approaches should not be interpreted as alternatives to pharmacological therapy in every case. They are better understood as additional options that may help remove excess fluid, improve monitoring or individualize treatment intensity. The choice of these methods depends on the congestion severity, renal function, haemodynamic stability, response to loop diuretics and the presence of residual congestion before discharge.

Ultrafiltration and extracorporeal fluid removal. Ultrafiltration is an extracorporeal method for removing plasma water across a semipermeable membrane, allowing controlled removal of isotonic fluid without relying on tubular diuretic delivery. Its theoretical advantage in suboptimal response to loop diuretics is straightforward: when the kidneys fail to excrete sodium and water adequately despite escalating diuretic therapy, extracorporeal removal can bypass part of the renal tubular mechanism responsible for an attenuated diuretic response. This makes ultrafiltration particularly attractive in patients with severe volume overload, persistent systemic fluid overload and repeated failure of pharmacological decongestion [43].

Nevertheless, the clinical role of ultrafiltration in AHF is selective rather than universal. Earlier studies suggested that ultrafiltration could produce greater fluid and weight loss than standard intravenous diuretics in some patients, whereas subsequent trials and reviews showed diverse results regarding renal safety, rehospitalization and mortality. The Cochrane review by M. Srivastava and colleagues reported that ultrafiltration is a potential alternative for decongestion, but its overall benefits, effectiveness and safety remain uncertain when compared with usual diuretic therapy in AHF [44].

Recent meta-analytical evidence also supports cautious interpretation. Wang M. J. and colleagues reported that ultrafiltration may improve fluid removal in ADHF, but this did not establish it as routine first-line therapy. A later meta-analysis by Chen S. and colleagues found greater body

weight reduction with early ultrafiltration, accompanied by an increase in serum creatinine and no significant reduction in 30-day rehospitalization or mortality [45,46].

The timing of ultrafiltration remains debated. It may be reasonable in carefully selected patients with severe congestion and anticipated poor diuretic response, but premature use can expose patients to vascular access complications, hypotension, excessive intravascular volume removal and worsening renal function. Ultrafiltration is therefore best positioned as a rescue strategy rather than a replacement for optimized pharmacological decongestion [6,44].

Sodium and fluid restriction. Fluid restriction can be useful in selected patients with severe heart failure, dilutional hyponatraemia or marked fluid retention. Kato N. P. and colleagues reported that restriction to approximately 1.5–2.0 L/day may be considered in severe heart failure or hyponatraemia, but the broader evidence does not support routine strict restriction for all patients with heart failure [47]. In acute decompensation, excessively strict fluid limitation can worsen thirst, reduce quality of life and make adherence more difficult, while offering limited benefit if the main problem is sodium retention rather than free water excess.

Evidence for sodium restriction is also more complex than a simple low-salt recommendation. A clinical consensus statement on dietary sodium and fluid intake in heart failure highlighted substantial heterogeneity in study design and outcomes. The available evidence supports avoiding excessive sodium intake, while very strict restriction may worsen thirst, neurohormonal activation, hyponatraemia or treatment tolerability in selected patients [48].

This is particularly relevant in reduced responsiveness to loop diuretics because the relationship between sodium intake, intravascular volume and effective natriuresis may be nonlinear. The OSPREY pilot study evaluated oral sodium chloride coadministration with intravenous furosemide in hospitalized patients and showed that this strategy warrants further study rather than routine clinical adoption [49].

A rapid review by J. J. Cuthbert and colleagues concluded that oral sodium chloride supplementation in heart failure may be linked with better renal function and less neurohormonal activation, but also with greater fluid retention, which may offset potential diuretic benefits. The authors reported that available evidence remains limited and diverse, so sodium supplementation should not be recommended as a routine adjunct to diuretic therapy outside carefully selected clinical scenarios or research settings [50].

Personalized and biomarker-guided therapy. Bedside ultrasound is among the most promising tools for individualized decongestive management. Lung ultrasound can detect lung congestion through B-lines, while inferior vena cava ultrasound and venous Doppler methods can provide information on systemic venous congestion. A contemporary review of congestion assessment in decompensated heart failure reported that traditional methods such as physical examination, chest radiography and single biomarkers may be insufficient, especially among patients with obesity, comorbid lung disease or subclinical residual congestion [51].

Randomized and pilot studies suggest that ultrasound-guided therapy can reduce residual congestion in selected patients with AHF. In the CAVAL US-AHF pilot study, treatment guided by inferior vena cava and lung ultrasound reduced subclinical congestion at discharge. These findings support imaging-guided reassessment when symptoms or body weight may underestimate residual volume overload [52].

Circulating biomarkers can also help individualize treatment intensity. Natriuretic peptides are widely used for diagnosis and risk stratification, but they do not directly quantify urinary sodium excretion or distinguish intravascular from interstitial congestion. Consequently, newer congestion-related biomarkers have attracted interest. Carbohydrate antigen 125 has been introduced as a marker that reflects congestion and inflammation in heart failure and may be useful for monitoring changes in congestion during treatment [53].

Adrenomedullin-related biomarkers are another active research area. Beer B. N. and colleagues indicated that pro-adrenomedullin was associated with clinical congestion, in-hospital worsening heart failure and post-discharge mortality in patients with AHF. This indicates that vascular integrity and endothelial barrier dysfunction may be relevant to residual congestion and may provide information that is not fully captured by natriuretic peptides alone [54].

Biologically active adrenomedullin has also been investigated in relation to residual congestion after heart failure hospitalization. In an analysis related to STRONG-HF, higher bio-ADM concentrations were linked with a greater risk of death or heart failure rehospitalization, and bio-ADM correlated with several signs of congestion. Nevertheless, outcome discrimination was modest, and the combination of bio-ADM with NT-proBNP only modestly improved risk assessment [55].

Current clinical trials and future perspectives. The current evidence base for overcoming suboptimal response to loop diuretics in AHF is changing rapidly. Earlier decisions were often guided by clinical judgement, urine volume, body weight and local practice traditions. Recent studies have moved the field toward more objective evaluation of decongestive response, including urinary sodium, natriuretic efficiency, structured diuretic protocols and early use of disease-modifying therapies during hospitalization. This shift is clinically relevant because attenuated responsiveness to loop diuretics is not simply inability to produce urine. It reflects failure to achieve effective removal of sodium and fluid in a patient whose kidneys are affected by congestion, neurohormonal activation, renal venous pressure and variable drug transport.

Recent evidence from randomized clinical trials. Recent randomized trials have addressed several clinically important questions. One question is whether the choice of loop diuretic itself can meaningfully influence post-discharge outcomes. The TRANSFORM-HF randomized clinical trial compared torsemide with furosemide after hospitalization for decompensated heart failure. The study included 2859 patients and did not demonstrate superiority of torsemide over furosemide for all-cause mortality. Mortality occurred in 26.1 % of patients assigned to torsemide and 26.2 % of patients assigned to furosemide, suggesting that the selection of a specific oral loop diuretic after discharge may be less important than achieving adequate removal of excess fluid, appropriate dosing and follow-up titration [56].

Another important direction involves early SGLT2 inhibitor use during hospitalization for AHF. In DICTATE-AHF, dapagliflozin added to protocolized intravenous loop diuretic therapy did not significantly improve the primary endpoint of weight-based diuretic efficiency at 5 days, but it reduced cumulative loop diuretic requirements and improved exploratory measures of natriuresis and diuresis. Twenty-four-hour urinary sodium excretion was 50 mmol per 40 mg intravenous furosemide equivalent with dapagliflozin and 35 mmol per 40 mg with placebo *(Fig. 2)* [57].

The ENDORSE-HF randomized open-label clinical study further supports interest in early dapagliflozin as an add-on to intravenous loop diuretics. In this study, 98 patients with AHF were randomized to dapagliflozin plus structured IV furosemide therapy or structured IV furosemide therapy alone. The dapagliflozin group had higher 24-hour urinary sodium output, 248.03 ± 23.69 mmol/day compared with 173.83 ± 20.76 mmol/day in the control group, although worsening renal function was more frequent in the SGLT2 inhibitor group. These findings suggest that SGLT2 inhibitors may enhance natriuresis and pulmonary decongestion, but they should not be regarded as a fully established substitute for classical multi-segment nephron blockade in severe attenuated diuretic response [58].

Natriuresis-guided therapy has also become a major trial-based direction. The European Network for Acute Congestion Treatment in Heart Failure (ENACT-HF) showed that a standardized natriuresis-guided protocol was feasible and improved natriuresis, diuresis and length of stay [59]. EASY-HF demonstrated that nurse-led titration supported by a point-of-care urinary sodium sensor increased natriuresis [60]. A 2025 systematic review and meta-analysis of 933 patients found greater natriuresis and diuresis after 48 hours without significant differences in weight loss, rehospitalization or all-cause mortality [61].

Emerging therapeutic targets. The proximal nephron is an important target because SGLT2 inhibitors reduce proximal sodium and glucose reabsorption and influence intraglomerular pressure and cardiorenal physiology. These agents are disease-modifying therapy across heart failure phenotypes, although their role as direct rescue diuretics in severe resistance remains limited [2,15].

This is clinically relevant because loop diuretic resistance is not simply failure of the thick ascending limb to respond. Proximal tubular sodium reabsorption and metabolic renal stress may contribute to persistent sodium retention. SGLT2 inhibitors should therefore be considered part of a broader cardiorenal strategy rather than a substitute for rapid sequential nephron blockade [2,15].

Another important target is heart failure phenotype. Patients with preserved ejection fraction often have obesity, insulin resistance, diabetes, systemic inflammation, microvascular dysfunction and renal impairment. These mechanisms may influence congestion and reduce the predictability of diuretic response, supporting treatment adapted to the patient's phenotype rather than universal dose escalation [62].

Perspectives of personalized therapy. The future management of reduced responsiveness to loop diuretics should be based on a patient-specific interpretation of congestion rather than on a uniform escalation scheme. A single protocol may be useful during the earliest phase of AHF treatment, but it cannot fully account for differences in cardiac phenotype, renal reserve, venous congestion, tubular sodium avidity, electrolyte status and post-discharge vulnerability. In clinical practice, two patients may receive the same dose of intravenous loop diuretic and produce a similar urine volume, while their natriuretic response, residual pulmonary congestion and risk of recurrent decompensation remain markedly different. For this reason, personalized decongestion should combine early renal response assessment, objective congestion evaluation, risk stratification and structured follow-up [63].

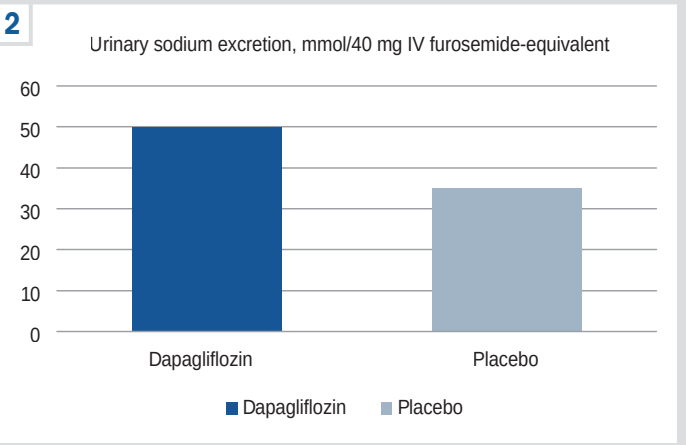


Fig. 2. DICTATE-AHF: 24-hour natriuresis per 40 mg intravenous furosemide equivalent. Authors' construction based on data from Z. L. Cox et al. [57].

A personalized strategy begins with recognition that congestion may be intravascular, interstitial, pulmonary, abdominal, renal venous or systemic venous, and that its distribution differs across heart failure phenotypes. Integrative assessment combines clinical findings and laboratory data with lung, cardiac and venous ultrasound to define residual congestion and guide treatment intensity [63,64].

Urinary chemistry remains one of the most practical tools for early personalization. Serial post-diuretic urinary sodium assessment can identify inadequate natriuresis before persistent congestion becomes clinically obvious. The Diuretic Treatment in Acute Heart Failure with Volume Overload Guided by Serial Spot Urine Sodium Assessment (DECONGEST) study was designed to evaluate a strategy in which repeated spot urinary sodium measurements guide diuretic treatment in volume-overloaded AHF [65].

Future personalization is also likely to involve biomarkers of congestion beyond natriuretic peptides. BNP and NT-proBNP are useful for diagnosis and prognosis but are influenced by age, renal function, obesity and atrial fibrillation and do not directly describe tissue congestion or renal sodium handling. Current research therefore evaluates markers of endothelial dysfunction, inflammation, extracellular fluid overload, myocardial stretch and organ congestion [66].

Lung ultrasound is another important component of individualized therapy. Residual B-lines before discharge may indicate persistent pulmonary congestion despite improvement in symptoms and body weight. A systematic review and meta-analysis by K. F. Suhardi and colleagues found that residual B-line burden has prognostic value in

AHF and may identify patients at higher risk of cardiovascular events after hospitalization [67].

Phenotype-based treatment may become more important than broad classification by ejection fraction alone. Machine learning approaches are increasingly used to identify congestion phenotypes. Rastogi T. and colleagues applied unsupervised machine learning to AHF data and showed that the resulting phenotypes differed in clinical characteristics, biological profiles and prognosis [68].

Clinical informatics may further improve early classification of AHF phenotypes. Chang P. H. and colleagues used natural language processing and random forest models to classify phenotypes during admission by combining clinical text and laboratory data [69].

Remote haemodynamic monitoring may also become part of personalised care for high-risk patients after discharge. Clephas P. and colleagues emphasized that changes in intracardiac filling pressures may be detected before overt symptoms or hospitalization, allowing earlier treatment adjustment [70].

Teleanu I. C. and colleagues reviewed characteristics of effective remote monitoring programmes and emphasized that successful implementation depends on technology, patient selection, clinical workflow, interpretation of alerts and integration with treatment pathways [71].

Wearable and multiparameter systems may provide additional information about early deterioration, but their current role remains exploratory. Herkert C. and colleagues studied a non-invasive multiparameter system using wrist-worn measurements after hospitalization for decompensated heart failure. The model showed high specificity but low sensitivity, illustrating both the promise and limitations of wearable-based prediction [72].

Grigore M. and colleagues provide a contemporary synthesis of congestion assessment in heart failure and a framework for clinical use of multimodal monitoring strategies [73].

A practical model of individualized therapy may therefore include early identification of inadequate natriuresis, definition of the dominant congestion phenotype, selection of a mechanism-based intervention and reassessment of residual congestion before discharge [63].

Discussion

Loop diuretic resistance in AHF should be regarded as a multidimensional condition rather than a simple inability of furosemide to increase urine production. Impaired renal reserve, venous congestion, altered drug delivery, distal sodium conservation and comorbidity frequently coexist, which explains the heterogeneity of treatment response and supports a mechanism-based approach [6,63].

The principal clinical implication is that an inadequate response should prompt early reassessment of dose exposure, natriuresis, renal function and residual congestion rather than reflexive dose escalation. Urinary sodium offers an early treatment signal, but it must be interpreted together with urine volume, blood pressure, renal function and electrolyte status [3,17].

Randomized evidence does not identify one universally superior adjunctive strategy. The 3T, CLOROTIC, ADVOR, DAPA-RESIST and DICTATE-AHF trials instead support selection according to the dominant nephron segment, the required speed of decongestion and the patient's metabolic and renal safety profile [11,12,13,38,57].

Laboratory monitoring remains essential during treatment intensification. Creatinine, estimated glomerular filtration rate, sodium, potassium, chloride and bicarbonate should be evaluated dynamically because both persistent congestion and excessive intravascular volume reduction can worsen clinical status [3,66].

Instrumental assessment complements laboratory monitoring. Lung ultrasound, inferior vena cava assessment and venous Doppler can identify residual pulmonary or systemic congestion that is not apparent from symptoms or body weight alone, supporting a multimodal evaluation before discharge [51,64,67].

The evidence base remains heterogeneous. Trials use different definitions of diuretic resistance, dosing protocols, endpoints and background therapy, while many studies are small or exploratory. These differences limit direct comparison and reinforce the need for standardized natriuretic-response criteria and harmonized clinical outcomes [14,23].

This review has limitations inherent to a structured narrative design. Although the search strategy and inclusion criteria were specified, the study did not use formal meta-analytic pooling or a systematic risk-of-bias assessment. The conclusions should therefore be interpreted as a critical synthesis of the available evidence rather than as quantitative comparative-effect estimates.

Advanced treatment options should be reserved for selected situations. Ultrafiltration may be considered in refractory congestion when optimized pharmacological therapy is ineffective or poorly tolerated, but current evidence does not support routine early use in all patients with an inadequate diuretic response [6,44].

Conclusions

1. Reduced responsiveness to loop diuretics is one of the major therapeutic challenges in AHF because it prevents effective removal of sodium and fluid, prolongs hospitalization and increases the risk of residual congestion. It develops through multiple interacting pathways, including neurohormonal activation, impaired renal perfusion, altered pharmacokinetics and pharmacodynamics of loop diuretics, distal tubular sodium retention, chronic renal impairment and cardiorenal syndrome.

2. The diagnostic evaluation of attenuated diuretic response should not be based solely on urine volume, body weight or clinical symptoms. Early assessment of urinary sodium and natriuretic response provides a more direct estimate of loop diuretic effectiveness and can help identify patients who require treatment intensification. Nevertheless, urinary sodium should be interpreted together with renal function, electrolyte status, arterial pressure, prior diuretic exposure and the degree of residual congestion.

3. The most rational pharmacological strategy is stepwise and mechanism based. It begins with optimization of intravenous loop diuretic dosing and administration. If response remains inadequate, multi-segment nephron blockade with thiazide or thiazide-type diuretics, acetazolamide or other adjunctive therapies may be used according to the presumed mechanism of resistance and treatment safety

profile. SGLT2 inhibitors may improve diuretic efficiency and support longer-term outcomes, but they do not replace rescue strategies for decongestion in severe resistance.

4. Non-drug and advanced approaches have a selective role. Ultrafiltration may be considered in refractory congestion when pharmacological therapy is ineffective or poorly tolerated, but it should not be used routinely in all patients. Sodium and fluid restriction should be individualized rather than applied aggressively to every patient. Multimodal evaluation before discharge is essential because residual congestion may persist despite clinical improvement.

5. The synthesis of current evidence underscores the need for standardized definitions of attenuated diuretic response, urinary sodium-guided treatment algorithms, phenotype-specific combination therapy and integration of biomarkers with imaging-based congestion assessment. Personalized decongestive therapy offers the most promising direction because it allows clinicians to match treatment intensity and drug selection to the patient's actual renal response, congestion profile and risk of adverse events.

AI statement

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

Funding

The study was performed without financial support.

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

Надійшла до редакції / Received: 16.06.2026
Після доопрацювання / Revised: 12.08.2026
Схвалено до друку / Accepted: 17.08.2026

Information about the authors:

Sokolova K. V., PhD, Associate Professor at the Department of Pharmacology, General and Clinical Pharmacy, Dnipro State Medical University, Ukraine.
ORCID ID: 0000-0001-5022-3227
Myrshavka A. A., Master's degree student, Department of Pharmacology, General and Clinical Pharmacy, Dnipro State Medical University, Ukraine.
ORCID ID: 0009-0006-8319-100X

Відомості про авторів:

Соколова К. В., канд. фарм. наук, доцент каф. фармакології, загальної та клінічної фармації, Дніпровський державний медичний університет, Україна.
Миршавка А. А., здобувач ступеня вищої освіти «магістр», каф. фармакології, загальної та клінічної фармації, Дніпровський державний медичний університет, Україна.

Kateryna Sokolova (Катерина Соколова)
cat@dmu.edu.ua

References

1. Mauro C, Chianese S, Cocchia R, Arcopinto M, Auciello S, Capone V, et al. Acute Heart Failure: Diagnostic-Therapeutic Pathways and Preventive Strategies-A Real-World Clinician's Guide. J Clin Med. 2023;12(3):846. doi: 10.3390/jcm12030846
2. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2023;44(37):3627-39. doi: 10.1093/eurheartj/ehad195
3. Mullens W, Damman K, Harjola VP, Mebazaa A, Brunner-La Rocca HP, et al. The use of diuretics in heart failure with congestion – a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail. 2019;21(2):137-55. doi: 10.1002/ejhf.1369
4. Ferrari F, Zanza C, Tesauro M, Longhitano Y, Planinsic R, Voza A, et al. Clinical Pharmacology of Loop Diuretics in Critical Care. Clin Pharmacokinet. 2025;64(7):987-97. doi: 10.1007/s40262-025-01524-1
5. Wu L, Rodriguez M, El Hachem K, Krittanawong C. Diuretic Treatment in Heart Failure: A Practical Guide for Clinicians. J Clin Med. 2024;13(15):4470. doi: 10.3390/jcm13154470
6. Cox ZL, Damman K, Testani JM. Decongestion in heart failure: medical and device therapies. Nat Rev Cardiol. 2025;22(12):961-77. doi: 10.1038/s41569-025-01152-z
7. Tran P, Khweir L, Kuehl M, Joshi M, Appunu K, Ayub W, et al. A Pragmatic Approach to Acute Cardiorenal Syndrome: Diagnostic Strategies and Targeted Therapies to Overcome Diuretic Resistance. J Clin Med. 2025;14(9):2996. doi: 10.3390/jcm14092996
8. Guo L, Fu B, Liu Y, Hao N, Ji Y, Yang H. Diuretic resistance in patients with kidney disease: Challenges and opportunities. Biomed Pharmacother. 2023;157:114058. doi: 10.1016/j.biopha.2022.114058
9. Parkhomenko OM, Irkin OI, Lutay YM, Stepura AO, Bilyi DO, Kordun AK. [Hyponatremia in heart failure: prevalence, clinical significance and treatment methods]. Ukrainian Journal of Cardiology. 2025;32(3):59-70. Ukrainian. doi: 10.31928/2664-4479-2025.3.5970
10. Voronkov LH, Tkach NA, Liashenko AV. [Comparison of clinical and metabolic effects of hydrochlorothiazide and xipamide in refractory edematous syndrome in hospitalized patients with heart failure and concomitant renal dysfunction]. Ukrainian Journal of Cardiology. 2025;32(4):42-9. Ukrainian. doi: 10.31928/2664-4479-2025.4.4249
11. Cox ZL, Hung R, Lenihan DJ, Testani JM. Diuretic Strategies for Loop Diuretic Resistance in Acute Heart Failure: The 3T Trial. JACC Heart Fail. 2020;8(3):157-68. doi: 10.1016/j.jchf.2019.09.012
12. Trullàs JC, Morales-Rull JL, Casado J, Carrera-Izquierdo M, Sánchez-Marteles M, Conde-Martel A, et al. Combining loop with thiazide diuretics for decompensated heart failure: the CLOROTIC trial. Eur Heart J. 2023;44(5):411-21. doi: 10.1093/eurheartj/ehac689
13. Yeoh SE, Osmanska J, Petrie MC, Brooksbank K, Clark AL, Docherty KF, et al. Dapagliflozin vs. metolazone in heart failure resistant to loop diuretics. Eur Heart J. 2023;44(31):2966-77. doi: 10.1093/eurheartj/ehad341
14. Fioretti F, Praderio A, Nodari S, Metra M, Butler J. Combination diuretic therapy in acute heart failure: A systematic review and meta-analysis. Eur J Heart Fail. 2025;27(12):3096-110. doi: 10.1002/ejhf.70094
15. Bianco M, Di Nora C, De Maria R, Mousavi AH, Carigi S, De Gennaro L, et al. SGLT2-is in Acute Heart Failure. J Clin Med. 2025;14(21):7799. doi: 10.3390/jcm14217799
16. Baethge C, Goldbeck-Wood S, Mertens S. SANRA-a scale for the quality assessment of narrative review articles. Res Integr Peer Rev. 2019;4:5. doi: 10.1186/s41073-019-0064-8
17. Kayani A, Garcia A, Rashid MA, Fretz T, Umar MF, Lemus-Zamora RE, et al. Urine sodium-guided diuresis in acute heart failure: a systematic review and meta-analysis of efficacy and safety. Heart Fail Rev. 2025;31(1):14. doi: 10.1007/s10741-025-10574-3
18. Manolis AA, Manolis TA, Manolis AS. Neurohumoral Activation in Heart Failure. Int J Mol Sci. 2023;24(20):15472. doi: 10.3390/ijms242015472
19. Nardone M, Sridhar VS, Yau K, Odutayo A, Cherney D. Proximal versus distal diuretics in congestive heart failure. Nephrol Dial Transplant. 2024;39(9):1392-403. doi: 10.1093/ndt/gfae058
20. Mentz RJ, Stevens SR, DeVore AD, Lala A, Vader JM, AbouEzzeddine OF, et al. Decongestion strategies and renin-angiotensin-aldosterone system activation in acute heart failure. JACC Heart Fail. 2015;3(2):97-107. doi: 10.1016/j.jchf.2014.09.003
21. Felker GM, Lee KL, Bull DA, Redfield MM, Stevenson LW, Goldsmith SR, et al. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. N Engl J Med. 2011;364(9):797-805. doi: 10.1056/NEJMoa1005419
22. Bart BA, Goldsmith SR, Lee KL, Givertz MM, O'Connor CM, Bull DA, et al. Ultrafiltration in decompensated heart failure with cardiorenal syndrome. N Engl J Med. 2012;367(24):2296-304. doi: 10.1056/NEJMoa1210357
23. Cannatà A, Anastasia G, De Marzo V, Caspi O, Bromage D, Porto I, et al. Diuretic strategies in acute heart failure: a systematic review and network meta-analysis of randomized clinical trials. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. 2026;12(1):6-14. doi: 10.1093/ehjcvp/pvaf067
24. Lameire N. Renal Mechanisms of Diuretic Resistance in Congestive Heart Failure. Kidney Dial. 2023;3(1):56-72. doi: 10.3390/kidneydial3010005

25. Cox ZL, Rao VS, Ivey-Miranda JB, Moreno-Villagomez J, Mahoney D, Ponikowski P, et al. Compensatory post-diuretic renal sodium reabsorption is not a dominant mechanism of diuretic resistance in acute heart failure. Eur Heart J. 2021;42(43):4468-77. doi: 10.1093/eurheartj/ehab620
26. Segar MW, Khan MS, Patel KV, Butler J, Ravichandran AK, Walsh MN, et al. A Phenomapping Tool and Clinical Score to Identify Low Diuretic Efficiency in Acute Decompensated Heart Failure. JACC Heart Fail. 2024;12(3):508-20. doi: 10.1016/j.jchf.2023.09.029
27. Hanberg JS, Rao V, Ter Maaten JM, Laur O, Brisco MA, Perry Wilson F, et al. Hypochloremia and Diuretic Resistance in Heart Failure: Mechanistic Insights. Circ Heart Fail. 2016;9(8):10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003180 e003180. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003180
28. Husain-Syed F, Gröne HJ, Assmus B, Bauer P, Gall H, Seeger W, et al. Congestive nephropathy: a neglected entity? Proposal for diagnostic criteria and future perspectives. ESC Heart Fail. 2021;8(1):183-203. doi: 10.1002/ehf2.13118
29. Testani JM, Brisco MA, Turner JM, Spatz ES, Bellumkonda L, Parikh CR, et al. Loop diuretic efficiency: a metric of diuretic responsiveness with prognostic importance in acute decompensated heart failure. Circ Heart Fail. 2014;7(2):261-70. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000895
30. Valente MA, Voors AA, Damman K, Van Veldhuisen DJ, Massie BM, O'Connor CM, et al. Diuretic response in acute heart failure: clinical characteristics and prognostic significance. Eur Heart J. 2014;35(19):1284-93. doi: 10.1093/eurheartj/ehu065
31. Novak JE, Ellison DH. Diuretics in States of Volume Overload: Core Curriculum 2022. Am J Kidney Dis. 2022;80(2):264-76. doi: 10.1053/j.ajkd.2021.09.029
32. Voors AA, Davison BA, Teerlink JR, Felker GM, Cotter G, Filippatos G, et al. Diuretic response in patients with acute decompensated heart failure: characteristics and clinical outcome--an analysis from RELAX-AHF. Eur J Heart Fail. 2014;16(11):1230-40. doi: 10.1002/ejhf.170
33. Xanthopoulos A, Christofidis C, Pantsios C, Magouliotis D, Bourazana A, Leventis I, et al. The Prognostic Role of Spot Urinary Sodium and Chloride in a Cohort of Hospitalized Advanced Heart Failure Patients: A Pilot Study. Life (Basel). 2023;13(3):698. doi: 10.3390/life13030698
34. Karedath J, Asif A, Tentu N, Zahra T, Batool S, Sathish M, et al. Continuous Infusion Versus Bolus Injection of Loop Diuretics for Patients With Congestive Heart Failure: A Meta-Analysis. Cureus. 2023;15(2):e34758. doi: 10.7759/cureus.34758
35. Rasoul D, Zhang J, Farnell E, Tsangarides AA, Chong SC, Fernando R, et al. Continuous infusion versus bolus injection of loop diuretics for acute heart failure. Cochrane Database Syst Rev. 2024;5(5):CD014811. doi: 10.1002/14651858.CD014811.pub2
36. Pandey A, Segar MW, Keshvani N, Llácer P, Casado J, Morales-Rull JL, et al. Diuretic resistance and the efficacy of hydrochlorothiazide in acute decompensated heart failure: A post-hoc analysis of the CLOROTIC trial. Eur J Heart Fail. 2025;27(12):3142-50. doi: 10.1002/ejhf.70002
37. Sánchez-Marteles M, Garcés-Horna V, Morales-Rull JL, Casado J, Carrera-Izquierdo M, Conde-Martel A, et al. Combining Loop and Thiazide Diuretics Across the Left Ventricular Ejection Fraction Spectrum: The CLOROTIC Trial. JACC Heart Fail. 2024;12(10):1719-30. doi: 10.1016/j.jchf.2024.05.006
38. Mullens W, Dauw J, Martens P, Verbrugge FH, Nijst P, Meekers E, et al. Acetazolamide in Acute Decompensated Heart Failure with Volume Overload. N Engl J Med. 2022;387(13):1185-95. doi: 10.1056/NEJMoa2203094
39. Meekers E, Dauw J, Martens P, Dhont S, Verbrugge FH, Nijst P, et al. Renal function and decongestion with acetazolamide in acute decompensated heart failure: the ADVOR trial. Eur Heart J. 2023;44(37):3672-82. doi: 10.1093/eurheartj/ehad557
40. Hammer A, Niessner A, Sulzgruber P. Early Initiation of SGLT2 Inhibitors in Acute Heart Failure: a Focus on Diuresis and Renal Protection. Cardiovasc Drugs Ther. 2025;39(3):687-90. doi: 10.1007/s10557-023-07512-6
41. Kozhuharov N, Goudev A, Flores D, Maeder MT, Walter J, Shrestha S, et al. Effect of a Strategy of Comprehensive Vasodilation vs Usual Care on Mortality and Heart Failure Rehospitalization Among Patients With Acute Heart Failure: The GALACTIC Randomized Clinical Trial. JAMA. 2019;322(23):2292-302. doi: 10.1001/jama.2019.18598
42. Lukoschewitz JD, Miger KC, Olesen A, Caidi N, Jørgensen CK, Nielsen OW, et al. Vasodilators for Acute Heart Failure – A Systematic Review with Meta-Analysis. NEJM Evid. 2024;3(6):EVIDoa2300335. doi: 10.1056/EVIDoa2300335
43. Kazory A. Ultrafiltration Therapy for Heart Failure: Balancing Likely Benefits against Possible Risks. Clin J Am Soc Nephrol. 2016;11(8):1463-71. doi: 10.2215/CJN.13461215
44. Srivastava M, Harrison N, Caetano A, Tan AR, Law M. Ultrafiltration for acute heart failure. Cochrane Database Syst Rev. 2022;1(1):CD013593. doi: 10.1002/14651858.CD013593.pub2
45. Wang MJ, Zheng YM, Jin HX. Ultrafiltration for patients with acute decompensated heart failure: A systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2021;100(50):e28029. doi: 10.1097/MD.0000000000028029
46. Chen S, Wang H, Ning B. Efficacy and safety of early ultrafiltration in patients with acute decompensated heart failure: a meta-analysis. Front Cardiovasc Med. 2023;10:1234092. doi: 10.3389/fcvm.2023.1234092
47. Kato NP, Nagatomo Y, Kawai F, Kitai T, Mizuno A. Fluid Restriction for Patients with Heart Failure: Current Evidence and Future Perspectives. J Pers Med. 2024;14(7):741. doi: 10.3390/jpm14070741
48. Mullens W, Damman K, Dhont S, Banerjee D, Bayes-Genis A, Cannata A, et al. Dietary sodium and fluid intake in heart failure. A clinical consensus statement of the Heart Failure Association of the ESC. Eur J Heart Fail. 2024;26(4):730-41. doi: 10.1002/ejhf.3244
49. Montgomery RA, Mauch J, Sankar P, Martyn T, Engelman T, Martens P, et al. Oral Sodium to Preserve Renal Efficiency in Acute Heart Failure: A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study. J Card Fail. 2023;29(7):986-96. doi: 10.1016/j.cardfail.2023.03.018
50. Cuthbert JJ, Ardiyanto DR, Amin O, Greenley S, Moe-Byrne T, Hilton A, et al. A rapid review and narrative synthesis of the evidence for oral sodium chloride supplements in the management of heart failure. Eur Heart J Open. 2026;6(2):oeag017. doi: 10.1093/ehjopen/oeag017
51. Ganapathy A, Dungu JN, Dimarco AD, Madu A, Li B, Langley S, et al. Advances in Congestion Assessment in Decompensated Heart Failure. Card Fail Rev. 2026;12:e02. doi: 10.15420/cfr.2025.52
52. Burgos LM, Baro Vila RC, Ballari FN, Goyeneche A, Costabel JP, Muñoz F, et al. Inferior vena CAVA and lung ultraSound-guided therapy in acute heart failure: A randomized pilot study (CAVAL US-AHF study). Am Heart J. 2024;277:47-57. doi: 10.1016/j.ahj.2024.07.015
53. Kumric M, Kurir TT, Bozic J, Glavas D, Saric T, Marcelius B, et al. Carbohydrate Antigen 125: A Biomarker at the Crossroads of Congestion and Inflammation in Heart Failure. Card Fail Rev. 2021;7:e19. doi: 10.15420/cfr.2021.22
54. Beer BN, Keshtkaran S, Kellner C, Besch L, Sundermeyer J, Dettling A, et al. Pro-adrenomedullin associates with congestion in acute heart failure patients. ESC Heart Fail. 2024;11(6):3598-606. doi: 10.1002/ehf2.15007
55. Voordes G, Davison B, Biegus J, Edwards C, Damman K, Ter Maaten J, et al. Biologically active adrenomedullin as a marker for residual congestion and early rehospitalization in patients hospitalized for acute heart failure: Data from STRONG-HF. Eur J Heart Fail. 2024;26(7):1480-92. doi: 10.1002/ejhf.3336
56. Mentz RJ, Anstrom KJ, Eisenstein EL, Sapp S, Greene SJ, Morgan S, et al. Effect of Torsemide vs Furosemide After Discharge on All-Cause Mortality in Patients Hospitalized With Heart Failure: The TRANSFORM-HF Randomized Clinical Trial. JAMA. 2023;329(3):214-23. doi: 10.1001/jama.2022.23924
57. Cox ZL, Collins SP, Hernandez GA, McRae AT 3rd, Davidson BT, Adams K, et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Patients With Acute Heart Failure. J Am Coll Cardiol. 2024;83(14):1295-306. doi: 10.1016/j.jacc.2024.02.009
58. Mocan D, Puschita M, Lungeanu D, Pop-Moldovan A, Pilat L, Darabantiu D, et al. Pulmonary congestion relief by adding dapagliflozin to intravenous loop diuretic in acute heart failure patients. ESC Heart Fail. 2025;12(5):3320-32. doi: 10.1002/ehf2.15356
59. Dauw J, Charaya K, Lelonek M, Zegri-Reiriz I, Nasr S, Paredes-Paucar CP, et al. Protocolized Natriuresis-Guided Decongestion Improves Diuretic Response: The Multicenter ENACT-HF Study. Circ Heart Fail. 2024;17(1):e011105. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.123.011105
60. Meekers E, Martens P, Dauw J, Gruwez H, Dhont S, Nijst P, et al. Nurse-led diuretic titration via a point-of-care urinary sodium sensor in patients with acute decompensated heart failure (EASY-HF): A single-centre, randomized, open-label study. Eur J Heart Fail. 2024;26(10):2129-39. doi: 10.1002/ejhf.3429
61. Prata AA, Prata AA, Coan A, Scardini PG, Fernandes JM, Neto WF, et al. Protocolized natriuresis-guided diuretic therapy in acute heart failure: a systematic review and meta-analysis. Crit Care. 2025;29(1):474. doi: 10.1186/s13054-025-05707-x
62. Sokolova AM, Pushkarev VV, Sokolova LK, Pushkarev VM, Kovzun OI, Tronko MD. [Heart failure with preserved ejection fraction and metabolic syndrome. Main factors of development, role of epicardial adipose tissue]. Endokrynologia. 2024;29(1):42-57. Ukrainian. doi: 10.31793/1680-1466.2024.29-1.42
63. Moreira GR, Villacorta H. A Personalized Approach to the Management of Congestion in Acute Heart Failure. Heart Int. 2023;17(2):35-42. doi: 10.17925/HI.2023.17.2.2
64. Di Fiore V, Del Punta L, De Biase N, Pellicori P, Gargani L, Dini FL, et al. Integrative assessment of congestion in heart failure using ultrasound imaging. Intern Emerg Med. 2025;20(1):11-22. doi: 10.1007/s11739-024-03755-9
65. Vanhentenrijk S, Verbeeck J, Kalpakos T, Vandoren V, Braeckeveldt L, L'hoyes W, et al. Rationale and Design of the DECONGEST (Diuretic

Treatment in Acute Heart Failure With Volume Overload Guided by Serial Spot Urine Sodium Assessment) Study. J Card Fail. 2025;31(4):651-60. doi: 10.1016/j.cardfail.2024.08.044
66. Parlati A, Madaudo C, Nuzzi V, Manca P, Gentile P, Di Lisi D, et al. Biomarkers for Congestion in Heart Failure: State-of-the-art and Future Directions. Card Fail Rev. 2025;11:e01. doi: 10.15420/cfr.2024.32
67. Suhardi KF, Prasetyo A, Malik R, Pauliana, Viazelda AT. Quantification of residual pulmonary congestion defined by B-line findings on lung ultrasound to predict cardiovascular events in acute heart failure: A systematic review and meta analysis. Indian Heart J. 2025;77(4):258-66. doi: 10.1016/j.ihj.2025.05.003
68. Rastogi T, Hutin O, Ter Maaten JM, Baudry G, Monzo L, Bresso E, et al. Identifying congestion phenotypes using unsupervised machine learning in acute heart failure. Eur Heart J Digit Health. 2025;6(5):907-18. doi: 10.1093/ehjdh/ztaf065
69. Chang PH, Liao FC, Wu YC, Sun FJ, Liu YY, Yeh HI, et al. Machine learning enhanced acute heart failure phenotype prediction using natural language processing and random forest. Front Artif Intell. 2025;8:1664627. doi: 10.3389/frai.2025.1664627
70. Clephas P, de Boer RA, Brugts JJ. Benefits of remote hemodynamic monitoring in heart failure. Trends Cardiovasc Med. 2024;34(7):468-76. doi: 10.1016/j.tcm.2023.12.003
71. Teleanu IC, Bejan GC, Poiană IR, Mîrșu-Păun A, Dumitrescu SI, Stănescu A. Remote Monitoring of Patients with Heart Failure: Characteristics of Effective Programs and Implementation Strategies. Vasc Health Risk Manag. 2025;21:489-503. doi: 10.2147/VHRM.S521952
72. Herkert C, van Leunen M, De Lathauwer I, van Es V, Tang J, Saeed A, et al. Noninvasive Multiparameter Monitoring for the Detection of Decompensated Heart Failure: Exploratory Study. JMIR Form Res. 2025;9:e59116. doi: 10.2196/59116
73. Grigore M, Nicolae C, Grigore AM, Balahura AM, Păun N, Uscoiu G, et al. Contemporary Perspectives on Congestion in Heart Failure: Bridging Classic Signs with Evolving Diagnostic and Therapeutic Strategies. Diagnostics (Basel). 2025;15(9):1083. doi: 10.3390/diagnostics15091083

УДК 616-056.257-053.2:613.2
DOI: 10.14739/2310-1210.2026.6.370191

Ожиріння внаслідок енергетичного дисбалансу у дітей: сучасні підходи до лікування

О. П. Волосовець[A,E,F], **С. П. Кривопустов**[C,E], **О. Ф. Черній**[C,D], **А. В. Купкіна**[B], **О. В. Ємець**[B], **І. А. Кузьменко**[B], **С. Д. Салтанова**[C,D]

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

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

Ключові слова: ожиріння, діти, батьки, харчування, харчова поведінка, лікування.

Запорізький медичний журнал. 2026. Т. 28, № 6(159). С. 602-610

Ожиріння внаслідок енергетичного дисбалансу у дітей є глобальною кризою громадського здоров'я XXI століття. Воно безпосередньо впливає на фізичне та психічне здоров'я дітей та визначене як провідний модифікований фактор ризику смерті та скоригованої на інвалідність тривалості життя.

Мета роботи – на основі узагальнення даних наукової літератури всебічно висвітлити сучасні підходи до лікування ожиріння внаслідок енергетичного дисбалансу у дітей.

Матеріали і методи. Оглядову статтю підготовлено з використанням бібліосемантичного методу, систематичного аналізу, порівняння й узагальнення наукових публікацій, присвячених сучасним технологіям лікування ожиріння внаслідок енергетичного дисбалансу у дітей.

Результати. Описано фактори, що впливають на реалізацію полігенного ризику ожиріння внаслідок енергетичного дисбалансу у дітей та підходи до його лікування, які нині використовують: нутритивні втручання, втручання щодо підвищення фізичної активності, поведінкові втручання (сімейно-орієнтовану поведінкову терапію із соціальною фасилітацією), фармакологічні втручання, баріатричну хірургію. Нутритивні втручання залишаються основою лікування ожиріння у дітей. Втручання щодо підвищення фізичної активності зменшують ступінь ожиріння, покращують кардіометаболічне здоров'я, академічну успішність і психічне благополуччя. Сімейно-орієнтовану поведінкову терапію із соціальною фасилітацією слід розглядати як стандартний варіант його лікування в умовах амбулаторного відділення з лікування ожиріння. Фармакологічне втручання показане лише у разі неефективності нутритивних втручань, втручань щодо підвищення фізичної активності та сімейно-орієнтованої поведінкової терапії з соціальною фасилітацією. Баріатрична хірургія є ефективним методом лікування ожиріння у дітей при тяжкому ступені захворювання та пов'язаними з ним ускладненнями. Розробка новітніх підходів до менеджменту ожиріння у дітей залишається актуальним напрямом, а їх впровадження в реальну клінічну практику буде ключовим чинником пом'якшення впливу цього захворювання на системи охорони здоров'я та економіку країн у всьому світі, з огляду на його зростання як глобальної проблеми людства.

Висновки. Ожиріння внаслідок енергетичного дисбалансу у дітей – це системне захворювання, яке виникає внаслідок взаємодії харчових, екологічних, поведінкових, генетичних і метаболічних факторів та потребує персоналізованого підходу до лікування. Сімейно-орієнтовану поведінкову терапію із соціальною фасилітацією слід визначати як стандартний варіант лікування в умовах амбулаторного відділення з лікування ожиріння у дітей. Необхідно розробляти новітні варіанти менеджменту ожиріння у дітей, впровадження яких в реальних умовах сприятиме зменшенню впливу глобальної загрози цього захворювання.

Keywords: obesity, child, parents, diet, feeding behavior, therapy.

Zaporozhye Medical Journal. 2026;28(6):602-610

Obesity due to energy imbalance in children: current treatment approaches

O. P. Volosovets, S. P. Kryvopustov, O. F. Chernii, A. V. Kupkina, O. V. Iemets, I. A. Kuzmenko, S. D. Saltanova

Childhood obesity, driven by chronic energy imbalance, represents a global public health crisis of the 21st century. It has documented adverse effects on both physical and mental health and is recognized as a leading modifiable contributor to mortality and disability-adjusted life years.

Aim. To review and synthesize current evidence-based treatment approaches for childhood obesity due to energy imbalance.

Materials and methods. This review conducted through a systematic search, incorporating systematic analysis, comparison, and synthesis of contemporary scientific literature on modern therapeutic strategies for managing pediatric obesity associated with energy imbalance.

Results. This review defines the factors influencing the expression of polygenic risk for obesity due to energy imbalance in children, as well as the treatment approaches currently in use, namely: nutritional interventions, physical activity programs, family-based behavioral treatment with social facilitation, pharmacological therapy and bariatric surgery. Nutritional interventions remain the cornerstone pediatric obesity management. Physical activity programs reduce obesity severity while improving cardiometabolic health, academic performance, and psychological well-being. Family-based behavioral treatment with social facilitation should be considered a standard treatment option in outpatient obesity clinics. Pharmacological therapy is indicated only when nutritional interventions, physical activity programs, and family-based behavioral treatment with social facilitation prove ineffective. Bariatric surgery is an effective treatment option for children with severe obesity and obesity-related comorbidities.

© The Author(s) 2026. This is an open access article under the Creative Commons CC BY 4.0 license

Conclusions. Childhood obesity due to energy imbalance is a chronic multifactorial disease resulting from the interaction of dietary, environmental, behavioral, genetic, and metabolic factors, requiring personalized management. Family-based behavioral treatment with social facilitation should be considered a standard treatment option in an outpatient obesity treatment setting. There is an urgent need to develop innovative strategies for the management of childhood obesity, the real-world implementation of which will be a key factor in reducing the impact of the growing global burden of this condition.

Ожиріння у дітей є однією з найскладніших проблем громадського здоров'я XXI століття та провідним модифікованим фактором ризику смерті та скоригованої на інвалідність тривалості життя [1,2]. Хоча його часто визначають як чинник ризику для здоров'я в майбутньому, нині ожиріння у дітей досліджують як захворювання, яке безпосередньо впливає на фізичне та психічне здоров'я педіатричної популяції та призводить до розвитку таких хвороб і станів, як цукровий діабет 2 типу, гіпертонічна хвороба, атеросклероз, метаболічно асоційована стеатотична хвороба печінки, синдром полікістозних яєчників, порушення менструального циклу, психічних та онкологічних захворювань у дорослому віці [3,4,5,6].

Згідно з останніми даними, надмірна маса тіла й ожиріння посідають четверте місце серед найпоширеніших факторів ризику неінфекційних захворювань у Європейському регіоні, поступаючись лише підвищеному артеріальному тиску, харчовим факторам ризику та курінню [7]. У метааналізі проспективних досліджень 25 типів раку, який здійснили E. L. Watts et al. (2026), було показано, що збільшення індексу маси тіла (ІМТ) позитивно корелює з ризиком розвитку 19 видів раку, зокрема колоректальним раком, лейкемією, раком молочної залози тощо [8].

За даними ВООЗ, надмірну масу тіла й ожиріння нині визначають у майже 60 % дорослих і майже кожної третьої дитини (29 % хлопців і 27 % дівчат) у Європейському регіоні [7]. Діти з ожирінням мають вищий ризик розвитку психологічних порушень і розладів, як-от депресії, тривожності та зниження самооцінки, які можуть зберігатися і в дорослому віці. Слід зауважити, що пандемія COVID-19 ще більше ускладнила ці проблеми, призвівши до різкого зростання поширеності ожиріння серед дітей [1].

Ожиріння не лише негативно впливає на стан здоров'я через підвищення ризику розвитку асоційованих захворювань, але й створює значний соціально-економічний тягар, який, за прогнозами, перевищить 3 % світового валового внутрішнього продукту до 2060 року [9]. Якщо сучасні тенденції поширення ожиріння будуть зберігатися, очікують, що до 2050 року майже 1,6 % дітей віком 5–14 років матимуть ожиріння. Ці дані підтверджують значний тягар цієї проблеми, яка лише ускладняється, для систем громадського здоров'я в усьому світі [4].

Систематичний огляд та метааналіз, який здійснили X. Zhang et al., вивчивши 2033 дослідження зі 154 країн або регіонів, в яких загалом взяли участь 45 890 555 осіб, показав: загальна поширеність ожиріння серед дітей становила 8,5 % (95 % ДІ 8,2–8,8) [10]. Вищу поширеність ожиріння серед дітей зареєстровано в країнах і регіонах з індексом людського розвитку 0,8 або вище, а також у країнах / регіонах з високим рівнем доходу [10]. Порівняно з 2000–2011 роками, у період з 2012 до 2023 року відбулося 1,5-кратне збільшення поширеності ожиріння серед дітей [10]. За даними О. П. Волосовця та співавт. (2021), за останні два десятиріччя в Україні, починаючи з 1994 року, визначено вірогідне зростання у 1,65 раза показника захворюваності дітей на ожиріння, у 2 рази – на цукровий діабет. У 2017 році поширеність ожиріння в дітей України становила вже 14,53 на 1000 дітей або 101 657 зареєстрованих випадків [11]. Ці дані відповідають результатам Forecasting study for the Global Burden of Disease Study (2021) щодо подвоєння у період з 1990 до 2021 року сукупної поширеності надмірної маси тіла й ожиріння серед дітей та потроєння поширеності ожиріння [4].

За результатами першого в Україні сучасного дослідження поширеності ожиріння серед дітей COSI (Childhood Obesity Surveillance Initiative), проведеного в межах Європейської ініціативи ВООЗ, 21,9 % дітей віком 6–8 років мають надлишкову масу тіла й ожиріння, із них 8,0 % хворіють на ожиріння, а 2,3 % – на тяжке ожиріння [12].

У Європейському регіональному звіті ВООЗ з проблеми ожиріння 2022 року розглянуто новітні виклики, зокрема цифровий маркетинг, спрямований на дітей, та вплив пандемії COVID-19 на поширеність ожиріння. Окрему увагу приділено заходам щодо профілактики та контролю ожиріння на всіх етапах життя, а також усуненню чинників середовища, що зумовлюють його розвиток. Наведені у звіті результати досліджень, проведених у низці країн Європейського регіону, свідчать про збільшення під час пандемії COVID-19 поширеності надмірної маси тіла й ожиріння серед дітей та/або підвищення середнього значення ІМТ [7].

Повномасштабна російсько-українська війна, яка триває в нашій країні, є найпотужнішим стресовим фактором, що надзвичайно негативно впливає на психологічний і фізичний стан дітей, які є особливо вразливими до нього через фізіологічну незрілість дитячого організму та залежність від дорослих [13]. Постійний страх перед повітряними тривогами, обстрілами, невизначеність майбутнього тощо є причинами хронічного стресу, що асоційований із ризиком розвитку значного спектра захворювань. Діти, які переживають війну, можуть проявляти невмотивовану агресію, мають порушення сну, апетиту, що зрештою призводить до посилення страху, очікування негативних подій та іноді до асоціальної та саморуйнівної поведінки, підвищення рівня тривожності тощо [13]. Тривале перебування дитини у стані тривожності ускладнює процеси адаптації до змінених умов життя, призводить до затримки психологічного та інтелектуального розвитку. Тривожність, в свою чергу, може трансформуватись у психічні відхилення, низка яких асоційована зі збільшенням ІМТ. Крім того, в умовах війни визначають обмеження фізичної активності дітей, зумовлене відсутністю безпечного середовища, що також опосередковує виникнення надмірної маси тіла та ожиріння [14].

Для практичних цілей розроблено класифікацію ожиріння: моногенне, полігенне, синдромальне та

ендокринного походження [15]. Найбільш поширеною формою ожиріння у дітей є полігенне ожиріння (за Міжнародною класифікацією хвороб 11 – 5B81.0 «Ожиріння внаслідок енергетичного дисбалансу») [5]. Аналізу саме цього типу ожиріння присвячено представлений огляд наукової літератури.

Мета роботи

На основі узагальнення даних наукової літератури всебічно висвітлити сучасні підходи до лікування ожиріння внаслідок енергетичного дисбалансу у дітей.

Матеріали і методи дослідження

Оглядову статтю підготовлено з використанням бібліосемантичного методу, систематизованого аналізу, порівняння й узагальнення наукових публікацій, присвячених сучасним технологіям лікування ожиріння внаслідок енергетичного дисбалансу у дітей.

Пошук наукових джерел здійснено в міжнародних наукометричних і бібліографічних базах даних PubMed / MEDLINE, Scopus, Web of Science, ResearchGate, Wiley Online Library, Google Scholar, а також у повнотекстових репозитаріях відкритого доступу (PubMed Central, National Library of Medicine, MDPI, Nature Portfolio, ScienceDirect).

Додатково проаналізовано офіційні міжнародні та національну клінічну настанову України «Ожиріння у дітей» та консенсусні документи міжнародних організацій і професійних лікарських товариств: WHO European Regional Obesity Report 2022, The American Academy of Pediatrics Guideline for Obesity, Steering Committee for Updating Canada's Clinical Practice Guideline for Managing Pediatric Obesity та GBD 2021 Adolescent BMI Collaborators.

Пошук проведено за ключовими словами та комбінаціями англійською мовою: Pediatric Obesity, Childhood obesity, Children, Adolescents, Genetics of obesity, Obesity management in children and adolescents, Behavioural intervention, Family-based treatment for childhood obesity, Nutrition interventions for childhood obesity, Food Guide recommendations, Physical activity interventions for childhood obesity, Pharmacological interventions for childhood obesity, Surgical interventions for childhood obesity.

До аналітичного огляду залучали оригінальні наукові дослідження, систематичні огляди, метааналізи та аналітичні огляди, публікації в рецензованих міжнародних журналах. Відповідно до критеріїв виключення, не залучали до аналізу статті, що не містили оригінальних даних, тези конференцій, описи окремих клінічних випадків і нерецензовані публікації.

Отримані результати систематизовано за тематичними напрямами щодо лікування ожиріння у дітей. До цього огляду було включено 62 джерела (повнотекстові статті та консенсусні документи), з особливим акцентом на ті, що були опубліковані після 2020 року.

Результати

Ожиріння внаслідок енергетичного дисбалансу у дітей є результатом взаємодії способу життя, генетичних, епігенетичних і екологічних факторів, та визначається впливом сотень генетичних варіантів, кожен з яких робить свій внесок у ризик розвитку цього захворювання. Повногеномні асоціативні дослідження (Genome-wide association studies, GWAS) та мультиомні підходи виявили складну взаємодію молекулярних механізмів у нервовій, ендокринній і метаболічних системах, які разом регулюють енергетичний баланс і накопичення жирової тканини. Результати сучасних досліджень дали змогу встановити провідну роль регуляторних генетичних варіацій у центральній нервовій системі та периферичних метаболічних шляхах при формуванні схильності до ожиріння [1,16]. Однак дослідження генів, що зумовлюють і моно-, й полігенне ожиріння, показують, що вони мають загальні генетичні та біологічні основи. Встановлено також ключову роль головного мозку у контролі маси тіла. Генетичний внесок у варіабельність ожиріння визначають на рівні 40–75 %, а такі соціальні детермінанти, як освіта, рівень доходу та довкілля, а також несприятливий дитячий досвід, можуть суттєво порушувати метаболічні та епігенетичні процеси, що регулюють масу тіла [17,18].

Фактори довкілля впливають на реалізацію полігенного ризику розвитку ожиріння протягом усього життя. Епігенетичні модифікації, що виникають у відповідь на характер харчування, фізичну активність та особливості нутритивного статусу на ранніх етапах життя, можуть змінювати експресію генів у ключових метаболічних тканинах, потенційно посилюючи генетичну схильність. Стабільні зміни хроматину в адипоцитах та/або нейронних ланцюгах можуть лежати в основі формування стійких обезогенних фенотипів та ускладнювати процес підтримки досягнутого зниження маси тіла (так звана «епігенетична пам'ять»). Дослідження GWAS дали змогу ідентифікувати численні генетичні локуси, пов'язані з ожирінням, а полігенні показники ризику забезпечують кількісну оцінку генетичної схильності до його розвитку [19].

Дослідження, проведене А. Абатуровим та А. Нікуліною, показало, що вивчення однонуклеотидних поліморфізмів гена рецептора лептину (LEPR) на основі даних геномного секвенування наступного покоління стає дедалі важливішим аспектом діагностики, лікування та профілактики як метаболічно здорового, так і метаболічно нездорового фенотипів ожиріння. Встановлено, що діти з генотипом *rs3790435* гена *LEPR* частіше мали ознаки метаболічно нездорового фенотипу ожиріння [20].

Дотримання здорового способу життя може послаблювати генетично зумовлений ризик розвитку ожиріння, а нездоровий характер харчування та малорухливий спосіб життя спричиняють його посилення. За даними дослідження J. Van Uhm et al., полігенні показники ризику, які характеризують сукупний вплив численних генетичних варіантів із невеликим індивідуальним ефектом, можуть бути використані для стратифікації ризику розвитку ожиріння в дітей [19]. Крім того, аналіз взаємодії між генетичними чинниками та чинниками довкілля може стати підґрунтям для розроблення персоналізованих профілактичних і лікувальних стратегій, зокрема індивідуалізованих рекомендацій щодо харчування, модифікації поведінки та цілеспрямованих програм фізичної активності, розпочатих на ранніх етапах життя [19].

Відомо, що поведінкові стереотипи у дітей формуються шляхом наслідування дій батьків та однолітків, тому доступ до здорового харчування є ключовим чинником превенції ожиріння [21]. Взаємодія дітей із харчовим середовищем змінюється залежно від віку. У дітей молодшого віку прямий контакт із середовищем продажу харчових продуктів є обмеженим, оскільки доступ до їжі забезпечується переважно через домашнє харчове середовище та програми харчування у закладах дошкільної освіти [22]. Натомість діти шкільного віку мають певну купівельну спроможність і зазнають безпосереднього впливу нездорових харчових продуктів, наявних у закладах роздрібної торгівлі. Посилюється роль сервісів замовлення їжі на виніс та онлайн-доставки харчових продуктів, а також їхній потенційний вплив на харчову поведінку дітей і пов'язані з нею наслідки для здоров'я. Незалежно від віку, діти є вразливими до впливу маркетингу харчових продуктів, який може модифікувати їхню харчову та купівельну поведінку, що, безумовно, позначається на їхньому харчуванні та може зумовлювати розвиток ожиріння [23].

Вплив харчового середовища на розвиток ожиріння у дітей описано в систематичному огляді Y. Liu et al., до якого залучено 75 обсерваційних і 6 інтервенційних досліджень [21]. Встановлено, що основними індикаторами харчового середовища, які впливають на ІМТ у дітей, є споживання фруктів та овочів вдома та в закладах освіти, домашнє харчове середовище, розуміння батьками та дітьми принципів здорового харчування, доступність солодощів і солодких напоїв, кількість перекусів, шкільне харчове середовище, проведення у закладах освіти заходів зі сприяння здоровому харчуванню, доступ до нездорової їжі, наявність і відстань до магазинів, де продається здорова та нездорова їжа, щільність закладів швидкого харчування, телевізійна реклама харчових продуктів тощо [21].

Одним з основних факторів розвитку ожиріння внаслідок енергетичного дисбалансу є недостатня фізична активність [24]. У систематичному огляді, проведеному M. Georgoulis et al., проаналізовано етіологічний зв'язок між фізичною активністю та надлишковою масою тіла / ожирінням у дітей. До огляду включено 106 проспективних епідеміологічних і рандомізованих контрольованих досліджень, результати яких були опубліковані як оригінальні рецензовані звітів у період із 1 січня 2013 до 30 червня 2024 року та індексовані у базах даних MEDLINE і Scopus. До досліджень залучали дітей віком від 2 до 19 років, тривалість спостереження – не менше ніж 12 місяців. Встановлено, що фізична активність помірної та високої інтенсивності, модифікація малорухливого способу життя з підвищенням фізичної активності та тривала (понад 1 рік) підтримка високого рівня фізичної активності протягом дитинства є ключовими об'єктивно вимірюваними факторами, що мають позитивний вплив на зміну ІМТ [25].

Поєднання розладу нападоподібного переїдання (binge eating disorder, BED) та ожиріння у дітей є актуальною проблемою, яка потребує постійного моніторингу членами мультидисциплінарної команди. За даними A. M. Button et al., 26,3 % дітей із надлишковою масою тіла та/або ожирінням мають епізоди втрати контролю над прийомом їжі [26]. Поширеність розладу нападоподібного переїдання у педіатричній популяції, за даними досліджень, становить від 1,3 % до 5,0 % [26,27]. Зв'язок ожиріння та розладів харчової поведінки є двоспрямованим: поведінка переїдання пов'язана зі збільшенням ІМТ, а ожиріння підвищує імовірність розвитку розладів харчової поведінки. Крім того, клінічні прояви цих двох патологічних станів можуть трансформуватися один в одного протягом життя [28].

Фахівці Американської академії педіатрії (ААП) рекомендують проведення скринінгу розладів харчової поведінки перед початком лікування ожиріння, підкреслюючи, що раннє виявлення BED є запорукою ефективного менеджменту ожиріння у дітей в разі його поєднання з розладами харчової поведінки [29,30].

Ефективне лікування ожиріння у дітей починається з визначення основної причини за допомогою орієнтованого на пацієнта підходу, який поєднує модифікацію способу життя, поведінкові стратегії, фармакотерапію та, за потреби (для підлітків з тяжким ступенем захворювання та пов'язаним з ним ускладненнями), баріатричну хірургію [15,31,32,33].

Враховуючи складну, багатофакторну етіологію ожиріння внаслідок енергетичного дисбалансу у дітей, зокрема і генетичну схильність, поведінкові моделі, вплив навколишнього середовища та соціальні детермінанти здоров'я, жодне окреме втручання не є універсально ефективним [34,35]. Найбільш ефективними є багатокомпонентні поведінкові втручання [36,37]. Фізична активність і багатокомпонентні втручання сприяли значному покращенню показників якості життя дітей, їхніх кардіометаболічних та антропометричних параметрів [37]. Фахівці ААП наголошують на важливості початку інтенсивних втручань у спосіб життя та поведінку дитини якомога раніше (до шестирічного віку) для формування стійких поведінкових звичок, які запобігають прогресуванню ожиріння та розвитку коморбідних станів [34,35,38]. Ці втручання повинні відповідати етапу розвитку дитини, здійснюватися із залученням усіх членів родини та враховувати культурні традиції [35]. Система ухвалення рішень, яка враховує індивідуальні профілі ризику, готовність сім'ї, психосоціальний контекст та уподобання пацієнта, є центральною для планування лікування [35,39].

Нутритивні втручання залишаються основою лікування ожиріння у дітей. При цьому стійкий терапевтичний ефект можливо досягти завдяки структурованим, сімейним поведінковим підходам, а не конкретним призначенням чи обмеженням певних харчових продуктів [40,41]. Зокрема, важливо мати фіксовану кількість запланованих прийомів їжі протягом дня з фіксованим розкладом, який можна коригувати до 30 хвилин залежно від обставин. Дотримання режиму харчування має переваги щодо покращення ліпідного профілю натще та рівня інсуліну після прийому їжі [42]. Встановлено, що чим раніше буде встановлено регулярний графік прийомів їжі, тим легше його дотримуватися в підлітковому та дорослому віці.

Результати дослідження, проведеного N. O'Kane et al., показали, що перекуси забезпечують 231–565 ккал щодня, що може становити до 1/3 добової потреби дитини в калоріях [43]. Крім того, встановлено, що споживання напоїв із додаванням цукру та фастфуду

є основними дієтичними факторами ризику надмірної маси тіла та/або ожиріння в дітей [44].

Значення сніданку як першого прийому їжі складно переоцінити. Втім, за даними опитувань, його пропускають від 10 % до 30 % дітей [42]. Дослідження K. Wang et al. дало змогу встановити, що у дітей, які снідають, рідше виявляють надлишкову масу тіла й ожиріння, а також вони мають когнітивні функції вищого рівня [45]. За даними систематичного огляду N. Giménez-Legarre et al., діти, які зазвичай снідали, споживали більше клітковини, фруктів, овочів, кальцію порівняно з тими, хто пропускав сніданок [46].

Одним з ефективних підходів нутритивного втручання є застосування методу тарілки здорового харчування, за яким рекомендовані пропорції трьох груп продуктів (1/2 – овочі та фрукти, 1/4 – білкова їжа, 1/4 – цільнозернові та бобові), візуально представлені на тарілці [47]. Інша стратегія передбачає контроль кількості споживаних порцій продуктів із різних харчових груп [47]. Так, оптимально, якщо дорослі члени родини контролюють, щоб дитина щодня споживала 3 порції дозволених овочів, 1 порцію дозволених фруктів, 2 порції вуглеводних продуктів (зокрема цільнозернового хліба або зернових продуктів) та не більше 1 порції солодощів. Розміри порцій залежать від віку дитини. Ці обидва підходи, на відміну від методу підрахунку калорій, є менш складними та більш гнучкими, і тому підвищують шанси на довгострокові зміни в харчуванні, є визначальними у формуванні харчових звичок в дорослому віці [42].

Дітей не слід примушувати вживати їжу, яку вважають «здоровою». Показано, що при застосуванні обмежувальних методів харчування для контролю маси тіла, ризик розвитку ожиріння у дітей збільшується в 1,75 раза порівняно з тими, до яких не було застосовано такі методи [48]. Доведено, що харчова поведінка батьків має істотний вплив на споживання продуктів їхніми дітьми, і тому найефективнішим способом заохотити дітей (особливо дошкільного віку) їсти здорову їжу – це демонстрація того, що ці продукти охоче їдять інші члени сім'ї [49]. Залучення дітей старшого віку до планування сімейного меню та приготування їжі сприяє формуванню прихильності до здорового харчування [41].

У дітей з ожирінням залучення до фізичної активності обмежується зниженою кардіореспіраторною витривалістю, порушенням рухової компетентності, психосоціальними бар'єрами та супутніми захворюваннями [50]. Тому необхідним є впровадження початкового етапу фізичної підготовки, мета якого полягає у відновленні толерантності до фізичних навантажень перед переходом до тренувань більшої інтенсивності [50,51]. Відповідно до рекомендацій ААП, дітям з ожирінням необхідно займатися фізичною активністю помірної або високої інтенсивності щонайменше 60 хвилин щодня, й аеробна активність повинна становити більшу частину цього часу. Тренування високої інтенсивності рекомендовано проводити не менше ніж тричі на тиждень [31].

Контрольовані дослідження дали змогу встановити, що структуровані програми фізичних тренувань покращують кардіореспіраторну витривалість і зменшують ступінь ожиріння. Ефективними є як безперервне тренування помірної інтенсивності (тривалістю 30–60 хвилин із навантаженням 50–70 % від максимальної частоти серцевих скорочень), так і високоінтенсивне інтервальне тренування (тривалістю 20–45 секунд із навантаженням 80–95 % від максимальної частоти серцевих скорочень з відпочинком у формі низького навантаження 15–60 секунд або повного спокою, після чого 5 хвилин повільних рухів; повторювати10 разів) [52,53].

За даними J. H. Migueles et al., які провели вторинний аналіз рандомізованого клінічного дослідження, програма аеробних і силових вправ покращила кардіометаболічне здоров'я у дітей із надмірною масою тіла та/або ожирінням, але не вплинула на психічне здоров'я [53]. Такі програми, що поєднують аеробні та силові тренування, пов'язані з клінічно значущим покращенням когнітивних процесів, які забезпечують цілеспрямовану поведінку, що сприяє покращенню академічної успішності та психічного благополуччя [54].

Поведінкові втручання є основою лікування ожиріння внаслідок енергетичного дисбалансу у дітей [32]. В заяві Робочої групи з профілактичних послуг США (USPSTF) у 2024 році було наголошено на поведінкових втручаннях, що включають сімейне консультування щодо здорового харчування, фізичної активності, постановки цілей щодо грамотності з питань маркування харчових продуктів і самоконтроль поведінки, пов'язаної з харчуванням та активністю, вже з шестирічного віку для формування здорових звичок до початку періоду статевого дозрівання [38].

Ефективність застосування інтенсивної сімейної поведінкової терапії у лікуванні ожиріння тяжкого ступеня у дітей віком від 6 до 18 років в умовах амбулаторного відділення з лікування ожиріння вперше вивчено у рандомізованому контрольованому дослідженні FABO, проведеному H. F. Skjåkødegård et al. [55]. Під час цього дослідження оцінювали сімейно-орієнтовану поведінкову терапію із соціальною фасилітацією (family-based behavioral social facilitation treatment, FBSFT). Усі учасники дослідження отримали консультацію мультидисциплінарної команди, яка складалася з педіатра, нутриціолога, психолога та психотерапевта; у результаті складали план та домовлялися щодо зміни конкретних аспектів способу життя. У рамках FBSFT сім'ї брали участь у 17 щотижневих сесіях в амбулаторному відділенні з лікування ожиріння, під час яких кожна сім'я працювала над зміною поведінкових звичок у способі життя, використовуючи структурований когнітивно-поведінковий і соціально-екологічний підходи, спрямовані як на батьків, так і на дітей, із застосуванням стратегій підтримки поведінкових змін і сталого зниження маси тіла. Результати терапії оцінювали через 6, 12, 18 та 24 місяців за даними щодо ІМТ, показниками стандартного відхилення ІМТ, окружності талії, складу тіла (біоелектричний імпеданс та подвійна енергетична рентгенівська абсорбціометрія), лабораторного аналізу крові (загальний холестерин, холестерин ліпопротеїдів високої щільності, холестерин ліпопротеїдів низької щільності, тригліцериди, аспартатамінотрансфераза, аланінамінотрансфераза, креатинін, глікований гемоглобін, інсулін натще, С-пептид, глюкоза плазми крові натще, тиреотропний гормон, вільний тироксин та С-реактивний білок), артеріального тиску, рівня фізичної активності / неактивності та за відомостями щодо режиму сну (оцінений за допомогою акселерометра). Крім того,

проведено анкетування для оцінки депресії, загальної психологічної симптоматики, самооцінки та харчової поведінки. За допомогою анкет оцінювали також перешкоди для лікування та стилі виховання дітей [55].

FBSFT, за даними дослідників, характеризувалася вищою ефективністю щодо тривалого збереження досягнутої маси тіла порівняно зі стандартним лікуванням. FBSFT доцільно застосовувати як базовий підхід до лікування в амбулаторних умовах, а також включати до поетапної моделі надання допомоги, за якої пацієнтів із недостатньою ефективністю початкового лікування переводять на більш інтенсивну та цілеспрямовану терапію [56]. Згідно з даними досліджень, доцільним є отримання дитиною спільно з членами родини щонайменше 26 контактних годин інтенсивних поведінкових втручань у рамках модифікації способу життя. Лише такий обсяг терапії був ефективним щодо зниження маси тіла хворого та покращення кардіометаболічних маркерів [38].

Роль фармакологічного втручання в менеджменті ожиріння у дітей залишається недостатньо визначеною, особливо щодо впливу на результати, які виходять за межі зниження маси тіла, як-от якість життя та віддалені несприятливі наслідки [57,38]. Воно показане у випадках, коли при впроваджені програми інтенсивної зміни способу життя не вдається обмежити збільшення маси тіла або для контролю супутніх станів, враховуючи віддалені ризики ожиріння [57,58].

Застосування агоністів рецепторів GLP-1 у підлітків із тяжким ожирінням сприяло значній втраті маси тіла та покращенню метаболічних показників [59]. Використання цих підходів може ефективніше знижувати масу тіла та оптимізувати віддалені впливи на здоров'я дітей. Наведені факти обґрунтовують необхідність міждисциплінарної стратегії для вирішення цієї актуальної проблеми громадської охорони здоров'я [59]. Разом із тим слід наголосити, що фармакологічні можливості цих технологій для дітей молодшого віку залишаються обмеженими [60].

У клінічній практичній настанові з лікування ожиріння у дітей «Managing obesity in children: a clinical practice guideline» (2025), що розроблена канадською неприбутковою професійною організацією Obesity Canada у співпраці з мультидисциплінарною групою експертів, наведено рекомендації щодо фармакологічного лікування ожиріння у дітей. Зокрема, рекомендовано застосування агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (GLP-1) та бігуанідів. Показано, що агоністи рецепторів GLP-1 у поєднанні з поведінковими та психологічними втручаннями слід застосовувати для лікування ожиріння у дітей віком від 12 років. Втім, ця рекомендація умовна (дуже низька – низька визначеність доказів) [32].

Оцінювання фармакологічних втручань у дітей з ожирінням внаслідок енергетичного дисбалансу проведено у Кокранівському систематичному огляді, здійсненому C. Gerardi et al. (2026). До цього огляду залучено 37 рандомізованих контрольованих досліджень із загальною кількістю 4218 учасників [57]. У всіх дослідженнях пацієнтів рандомізували до груп фармакологічного лікування або контролю на тлі стандартних базових втручань (поведінкових, нутритивних, щодо фізичної активності). У 31 із 37 досліджень як контроль використовували плацебо, у 6 – лише базове лікування без додаткового втручання. Дослідження проведено у 17 країнах із високим рівнем доходу, 6 країнах із середнім рівнем доходу та 3 країнах із низьким рівнем доходу. Тривалість спостереження становила від 6 до 31 місяця. Залучали дослідження, у яких будь-який лікарський засіб застосовували в будь-якій дозі як монотерапію або в комбінації протягом щонайменше 3 місяців [57].

Порівняно з плацебо фармакологічні втручання із застосуванням агоністів рецепторів GLP-1, метформіну, орлістату, сибутраміну, топірамату та комбінації фентерміну з топіраматом забезпечували зниження ІМТ у середньому на 1,80 кг/м^2. Щодо безпеки лікування, то застосування агоністів рецепторів GLP-1, сибутраміну та комбінації фентерміну з топіраматом, імовірно, майже не впливало на ризик виникнення будь-яких побічних ефектів. Крім того, названі препарати майже не впливали на ризик припинення лікування через побічні ефекти, хоча в групах медикаментозної терапії цей ризик був дещо вищим. Застосування агоністів рецепторів GLP-1 та комбінації фентерміну з топіраматом, імовірно, практично не впливало на якість життя [57]. Порівняно з відсутністю додаткового втручання застосування метформіну може забезпечувати зниження ІМТ на 1,5 кг/м^2 та маси тіла на 3,2 кг. Водночас визначеність доказів щодо обох результатів є дуже низькою. Щодо безпеки лікування, то застосування метформіну та орлістату може підвищувати ризик припинення лікування через побічні ефекти, однак визначеність доказів щодо цього результату також є дуже низькою [57].

Отже, отримані дані свідчать, що фармакологічне втручання може сприяти невеликому зниженню ІМТ, яке в окремих випадках має клінічне значення, хоча вираженість ефекту залежить від конкретного препарату. Доказова база щодо ефективності та безпеки фармакотерапії у дітей залишається обмеженою. Невизначеними залишаються оптимальна тривалість лікування, наслідки його припинення, а також віддалені переваги й ризики, особливо зважаючи на фізіологічні особливості дитячого організму та вплив на процеси росту та розвитку дитини [61]. Вочевидь, необхідно продовжити дослідження з тривалішим періодом спостереження, які дадуть змогу оцінити результати, що виходять за межі змін ІМТ, зокрема потенційні наслідки припинення медикаментозної терапії [57].

Баріатрична хірургія є ефективним методом лікування ожиріння в дітей, особливо для підлітків із тяжким ступенем захворювання та пов'язаними з ним ускладненнями. Разом із тим, вона пов'язана з такими потенційними ризиками, як інтра- та післяопераційні, гастроінтестинальні ускладнення та дефіцит мікроелементів. Баріатрична хірургія спричиняє пожиттєву зміну дієти, чіткий контроль порцій і вживання вітамінних препаратів та мінеральних комплексів [32,34,59].

Згідно з клінічною настановою ААП (2023), направлення педіатром чи лікарем загальної практики – сімейної медицини хворого дитячого віку до спеціалізованого центру метаболічної та баріатричної хірургії для комплексного обстеження та вирішення питання щодо доцільності баріатричної операції здійснюють, якщо ІМТ пацієнта становить ≥35 кг/м^2 або ≥120 % від 95 перцентиля (залежно від того, яке значення є нижчим) та діагностовано коморбідність; ІМТ пацієнта ≥40 кг/м^2

або ≥140 % від 95 перцентиля (залежно від того, яке значення є нижчим), незалежно від наявності супутньої патології [31].

Розрізняють три основні типи баріатричних операцій: лапароскопічна рукавна гастректомія, шлункове шунтування за Ру та регульоване бандажування шлунка [15]. У дітей рекомендовано виконання лапароскопічної рукавної гастректомії та шлункового шунтування за Ру [32].

За результатами проспективного багатоцентрового обсерваційного когортного дослідження Teen-LABS, що проведене S. B. Ogle et al., спостерігали стійку та значну втрату маси тіла навіть через 5 років після баріатричної операції, що супроводжувалася високими показниками ремісії супутніх захворювань, пов'язаних із ожирінням [62]. Визначено також стійке покращення метаболічного профілю, незважаючи на певне відновлення маси тіла, хоча дослідники наголошують на необхідності постійного моніторингу дефіциту мікроелементів. Наведені дані підтверджують як ефективність, так і необхідність тривалого спостереження за дитиною після проведення баріатричної операції [59,62].

Висновки

1. Ожиріння внаслідок енергетичного дисбалансу у дітей – це системне захворювання, яке виникає внаслідок взаємодії харчових, екологічних, поведінкових, генетичних і метаболічних факторів, стрімко поширюється у світі та потребує персоналізованого підходу до лікування.

2. Сімейно-орієнтовану поведінкову терапію із соціальною фасилітацією слід розглядати як стандартний варіант його лікування в умовах амбулаторного відділення з лікування дитячого ожиріння.

3. Фармакологічне втручання та баріатрична хірургія показані лише при неефективності нутритивних втручань, втручань щодо підвищення фізичної активності та сімейно-орієнтованої поведінкової терапії.

4. Необхідно продовжити дослідження, що спрямовані на розробку новітніх варіантів менеджменту ожиріння в дітей. Впровадження цих заходів у реальних умовах буде ключовим фактором для зменшення впливу глобальної загрози ожиріння.

Перспективи подальших досліджень. Враховуючи стрімке поширення дитячого ожиріння та значний тягар цієї проблеми для систем громадського здоров'я в усьому світі, необхідно продовжити дослідження, спрямовані на розробку та впровадження ефективних програм його комплексного лікування з використанням мультидисциплінарного підходу.

Декларація щодо використання ШІ
Автори не використовували інструменти штучного інтелекту під час підготовки рукопису.

Фінансування
Дослідження здійснено без фінансової підтримки.

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

Надійшла до редакції / Received: 27.07.2026
Після доопрацювання / Revised: 21.09.2026
Схвалено до друку / Accepted: 30.09.2026

Відомості про авторів:
Волосовець О. П., д-р мед. наук, професор, зав. каф. педіатрії № 2, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна; член-кореспондент Національної академії медичних наук України.
ORCID ID: 0000-0001-7246-0768
Кривопустов С. П., д-р мед. наук, професор каф. педіатрії № 2, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.
ORCID ID: 0000-0001-8561-0710
Черній О. Ф., канд. мед. наук, доцент каф. педіатрії № 2, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.
ORCID ID: 0000-0003-2034-2115
Купкіна А. В., д-р філософії, асистент каф. педіатрії № 2, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.
ORCID ID: 0000-0002-7443-6929
Ємець О. В., канд. мед. наук, доцент каф. педіатрії № 2, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.
ORCID ID: 0000-0003-3521-0537
Кузьменко І. А., студентка V курсу Навчально-наукового інституту медицини, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.
ORCID ID: 0009-0003-6483-9358
Салтанова С. Д., канд. мед. наук, доцент каф. педіатрії № 2, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.
ORCID ID: 0000-0002-4828-9339

Information about the authors:
Volosovets O. P., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pediatrics No. 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine.
Kryvopustov S. P., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Pediatrics No. 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.
Chernii O. F., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pediatrics No. 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.
Kupkina A. V., MD, PhD, Assistant at the Department of Pediatrics No. 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.
Iemets O. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pediatrics No. 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.
Kuzmenko I. A., 5th year student, Educational and Scientific Institute of Medicine, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.
Saltanova S. D., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pediatrics No. 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.


Олександр Волосовець (Oleksandr Volosovets)
volosovec@ukr.net

References

1. Goel A, Reddy S, Goel P. Causes, Consequences, and Preventive Strategies for Childhood Obesity: A Narrative Review. Cureus. 2024;16(7):e64985. doi: 10.7759/cureus.64985
2. GBD 2021 Risk Factors Collaborators. Global burden and strength of evidence for 88 risk factors in 204 countries and 811 subnational locations, 1990-2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. Lancet. 2024;403(10440):2162-203. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00933-4
3. World Health Organization. Obesity and overweight [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2025. Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight

4. GBD 2021 Adolescent BMI Collaborators. Global, regional, and national prevalence of child and adolescent overweight and obesity, 1990-2021, with forecasts to 2050: a forecasting study for the Global Burden of Disease Study 2021. Lancet. 2025;405(10481):785-812. doi: 10.1016/S0140-6736(25)00397-6
5. Leung A, Wong A, Hon KL. Childhood Obesity: An Updated Review. Curr Pediatr Rev. 2024;20(1):2-26. doi: 10.2174/1573396318666220801093225
6. Fielder S, Nickkho-Amiry M, Seif MW. Obesity and menstrual disorders. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2023;89:102343. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2023.102343
7. World Health Organization. Regional Office for Europe. WHO European Regional Obesity Report 2022 [Internet]. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2022. Available from: https://www.who.int/europe/publications/i/item/9789289057738
8. Watts EL, Gonzalez-Feliciano A, Gunter MJ, Chatterjee N, Moore SC. Adiposity and cancer: systematic review and meta-analysis. Nat Metab. 2026;8(6):1426-39. doi: 10.1038/s42255-026-01542-8
9. Okunogbe A, Nugent R, Spencer G, Powis J, Ralston J, Wilding J. Economic impacts of overweight and obesity: current and future estimates for 161 countries. BMJ Glob Health. 2022;7(9):e009773. doi: 10.1136/bmjgh-2022-009773
10. Zhang X, Liu J, Ni Y, Yi C, Fang Y, Ning Q, et al. Global Prevalence of Overweight and Obesity in Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-Analysis. JAMA Pediatr. 2024;178(8):800-13. doi: 10.1001/jamapediatrics.2024.1576
11. Volosovets OP, Kryuchko TO, Marushko YV, Lezhenko GA, Volosovets TM, Kryvopustov SP, et al. Medical and environmental aspects evolution of diseases of the endocrine system in children of Ukraine. World of Medicine and Biology. 2023;(1):26-31. doi: 10.26724/2079-8334-2023-1-83-26-31
12. World Health Organization. Regional Office for Europe. European Childhood Obesity Surveillance Initiative (COSI) in Ukraine 2023-2024 [Internet]. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2025. 4 p. Available from: https://www.who.int/europe/publications/i/item/WHO-EURO-2025-11054-50826-77042
13. Slyusar NA, Saltanova SD. [The clinical course of functional gastrointestinal disorders accompanied by abdominal pain in children in martial law]. Bulletin of Problems Biology and Medicine. 2024;(3):374-85. Ukrainian. doi: 10.29254/2077-4214-2024-3-174-374-385
14. Rak LI, Kashina-Yarmak VL. [Adaptive capabilities of adolescents with obesity during wartime]. Ukrainian journal of pediatric endocrinology. 2025;(2):12-20. Ukrainian. doi: 10.30978/UJPE2025-2-12
15. Gad H, Dauleh H, Mohammed I, Malik RA, Hussain K. Management of Childhood Obesity. Int J Mol Sci. 2026;27(8):3528. doi: 10.3390/ijms27083528
16. Xu H, Gupta S, Dinsmore I, Kollu A, Cawley AM, Anwar MY, et al. Integrating genetic and transcriptomic data to identify genes underlying obesity risk loci. Int J Obes (Lond). 2025;49(11):2346-57. doi: 10.1038/s41366-025-01898-z
17. Loos R, Yeo G. The genetics of obesity: from discovery to biology. Nat Rev Genet. 2022;23(2):120-33. doi: 10.1038/s41576-021-00414-z
18. Yusuf ZI, Dongarwar D, Yusuf RA, Bell M, Harris T, Salihu HM. Social Determinants of Overweight and Obesity Among Children in the United States. Int J MCH AIDS. 2020;9(1):22-33. doi: 10.21106/ijma.337
19. van Uhm J, van Rossum E, van Haelst MM, Jansen PR, van den Akker E. Polygenic Childhood Obesity: Integrating Genetics and Environment for Early Intervention. Horm Res Paediatr. 2026;99(2):228-36. doi: 10.1159/000546951
20. Abaturov A, Nikulina A. Obesity in Children with Leptin Receptor Gene Polymorphisms. Acta Medica (Hradec Kralove). 2021;64(3):158-64. doi: 10.14712/18059694.2021.27
21. Liu Y, Yang Z, Deng T, Bi C, Li H, Qu P, et al. Food Environment and Childhood Overweight/Obesity: A Systematic Review. Adv Nutr. 2026;17(1):100564. doi: 10.1016/j.advnut.2025.100564
22. Poorolajal J, Sahraei F, Mohamdadi Y, Doosti-Irani A, Moradi L. Behavioral factors influencing childhood obesity: a systematic review and meta-analysis. Obes Res Clin Pract. 2020;14(2):109-18. doi: 10.1016/j.orcp.2020.03.002
23. Mc Carthy CM, de Vries R, Mackenbach JD. The influence of unhealthy food and beverage marketing through social media and advergaming on diet-related outcomes in children-A systematic review. Obes Rev. 2022;23(6):e13441. doi: 10.1111/obr.13441
24. Kang C, Li L, Huang X, Jia F. Physical activity, sedentary behavior, and adolescent health: a narrative review. Front Public Health. 2026;14:1809745. doi: 10.3389/fpubh.2026.1809745
25. Georgoulis M, Grapsa I, Arnaoutis G, Bountziouka V, Karachaliou A, Saltaouras G, et al. Association Between Physical Activity and Indicators of Overweight/Obesity and Metabolically Unhealthy Obesity Risk in Children and Adolescents: A Systematic Review of Prospective Epidemiological Studies and Randomized Controlled Trials in Western Countries. Obes Rev. 2026;27(1):1-28. doi: 10.1111/obr.70014
26. Button AM, Persaud A, Tanner AB, Balantekin KN, Tanofsky-Kraff M, Jebeile H, et al. Intersection between Eating Disorders and Obesity in Youth: Implications for Treatment. Curr Obes Rep. 2025;14(1):71. doi: 10.1007/s13679-025-00664-6
27. Kjeldbjerg ML, Clausen L. Prevalence of binge-eating disorder among children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. Eur Child Adolesc Psychiatry. 2023;32(4):549-74. doi: 10.1007/s00787-021-01850-2
28. Camacho-Barcia L, Giel KE, Jiménez-Murcia S, Álvarez Pitti J, Micali N, Lucas I, et al. Eating disorders and obesity: bridging clinical, neurobiological, and therapeutic perspectives. Trends Mol Med. 2024;30(4):361-79. doi: 10.1016/j.molmed.2024.02.007
29. Tanner AB, Williams L, Goldschmidt AB. Screening and Monitoring for Eating Disorders in Youth Presenting for Obesity Treatment. Pediatr Open Sci. 2025;1(1):10.1542/pedsos.2024-000333. doi: 10.1542/pedsos.2024-000333
30. Hooper L, Framson C, Donaldson A, Cifra N, Dave S, Weiss AL, et al. The American Academy of Pediatrics Guideline for Obesity: An Adolescent Health Perspective. J Adolesc Health. 2024;75(4):535-7. doi: 10.1016/j.jadohealth.2024.07.006
31. Hampl SE, Hassink SG, Skinner AC, Armstrong SC, Barlow SE, Bolling CF, et al. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Treatment of Children and Adolescents With Obesity. Pediatrics. 2023;151(2):e2022060640. doi: 10.1542/peds.2022-060640
32. Ball G, Merdad R, Birken CS, Cohen TR, Goodman B, Hadjiyannakis S, et al. Managing obesity in children: a clinical practice guideline. CMAJ. 2025;197(14):E372-89. doi: 10.1503/cmaj.241456
33. Wan KW, Lei EF, Liu Y, Taddese AA, Ip P, Torbahn G, et al. Obesity Management Pharmacotherapies and Lifestyle Treatment for Pediatric Obesity Management: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. JAMA Pediatr. 2026;180(9):961-74. doi: 10.1001/jamapediatrics.2026.2248
34. Wong G, Srivastava G. Obesity Management in Children and Adolescents. Gastroenterol Clin North Am. 2023;52(2):443-55. doi: 10.1016/j.gtc.2023.03.011
35. Matson KL, Fenn NE 3rd. Obesity management in the pediatric patient. Am J Health Syst Pharm. 2025;82(8):392-402. doi: 10.1093/ajhp/zxae236
36. Birken CS, Hale I, Ball G. A new Canadian clinical practice guideline for managing obesity in children: Some tried, some true and some very new. Paediatr Child Health. 2026;31(3):193-5. doi: 10.1093/pch/pxaf075
37. Henderson M, Moore SA, Harnois-Leblanc S, Johnston BC, Fitzpatrick-Lewis D, Usman AM, et al. Effectiveness of behavioural and psychological interventions for managing obesity in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis framed using minimal important difference estimates based on GRADE guidance to inform a clinical practice guideline. Pediatr Obes. 2025;20(3):e13193. doi: 10.1111/ijpo.13193
38. Nicholson WK, Silverstein M, Wong JB, Chelmow D, Coker TR, Davis EM, et al. Interventions for High Body Mass Index in Children and Adolescents: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA. 2024;332(3):226-32. doi: 10.1001/jama.2024.11146
39. Kelly AS, Armstrong SC, Michalsky MP, Fox CK. Obesity in Adolescents: A Review. JAMA. 2024;332(9):738-48. doi: 10.1001/jama.2024.11809
40. Zoellner JM, You W, Hill JL, Brock DP, Yuhas M, Price B, et al. Comparing two different family-based childhood obesity treatment programmes in a medically underserved region: Effectiveness, engagement and implementation outcomes from a randomized controlled trial. Pediatr Obes. 2022;17(1):e12840. doi: 10.1111/ijpo.12840
41. López-Contreras IN, Vilchis-Gil J, Klünder-Klünder M, Villalpando-Carrión S, Flores-Huerta S. Dietary habits and metabolic response improve in obese children whose mothers received an intervention to promote healthy eating: randomized clinical trial. BMC Public Health. 2020;20(1):1240. doi: 10.1186/s12889-020-09339-4
42. Kuźbicka K. Nutritional strategies for childhood obesity treatment and prevention without counting calories – A narrative review. Pediatr Discov. 2025;3(1):e2524. doi: 10.1002/pdi3.2524
43. O'Kane N, Watson S, Kehoe L, O'Sullivan E, Muldoon A, Woodside J, et al. The patterns and position of snacking in children aged 2-12 years: a scoping review. Appetite. 2023;188:106974. doi: 10.1016/j.appet.2023.106974
44. Jakobsen DD, Brader L, Bruun JM. Association between Food, Beverages and Overweight/Obesity in Children and Adolescents – A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. Nutrients. 2023;15(3):764. doi: 10.3390/nu15030764
45. Wang K, Niu Y, Lu Z, Duo B, Effah CY, Guan L. The effect of breakfast on childhood obesity: a systematic review and meta-analysis. Front Nutr. 2023;10:1222536. doi: 10.3389/fnut.2023.1222536
46. Giménez-Legarre N, Flores-Barrantes P, Miguel-Berges ML, Moreno LA, Santaliestra-Pasías AM. Breakfast Characteristics and Their Association with Energy, Macronutrients, and Food Intake in Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-Analysis. Nutrients. 2020;12(8):2460. doi: 10.3390/nu12082460

47. Ramuscak AV, Duncan AM, Ma D, Haines J; Guelph Family Health Study. Parents' knowledge of the 2019 Canada's Food Guide recommendations. Appl Physiol Nutr Metab. 2023;48(12):1015-18. doi: 10.1139/apnm-2023-0159
48. Werner LM, Mallan KM. Associations between restrictive feeding practices and children's dietary intake: Systematic review and meta-analyses. Appetite. 2024;200:107508. doi: 10.1016/j.appet.2024.107508
49. Dahal M, Adhikari P, Baral K, Vaka S. What shapes children's food consumption behavior? A comprehensive scoping review. J Public Health (Berl). 2025. doi: 10.1007/s10389-025-02618-7
50. Buytaert M, Vandekerckhove K, Vangampelaere M, Coomans I, Lefere S, Caen K, et al. Moving Forward Together: Physical Fitness Assessment among Children Living with Obesity: A Multi-Stakeholder Conference. J Pediatr. Published online June 17, 2026:115202. doi: 10.1016/j.jpeds.2026.115202
51. Raducha D, Ratajczak J, Jackowski T, Horodnicka-Józwa A, Szmit-Domagalska J, Walczak M, et al. Effects of 12-Month Interdisciplinary Interventions in 8- and 9-Year-Old Children with Excess Body Weight. Int J Environ Res Public Health. 2022;19(23):15899. doi: 10.3390/ijerph192315899
52. Su ZY, Yu WL, Yan ZW, Ding DD, Fang CC, Luo QL, et al. Comparison of high-intensity interval training and moderate-intensity continuous training on cardiopulmonary function, cardiac autonomic function and vascular function in adolescent boys with obesity: A randomized controlled trial. Eur J Sport Sci. 2024;24(12):1871-82. doi: 10.1002/ejsc.12207
53. Migueles JH, Cadenas-Sanchez C, Lubans DR, Henriksson P, Torres-Lopez LV, Rodriguez-Ayllon M, et al. Effects of an Exercise Program on Cardiometabolic and Mental Health in Children With Overweight or Obesity: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. JAMA Netw Open. 2023;6(7):e2324839. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.24839
54. Ortega FB, Mora-Gonzalez J, Cadenas-Sanchez C, Esteban-Cornejo I, Migueles JH, Solis-Urra P, et al. Effects of an Exercise Program on Brain Health Outcomes for Children With Overweight or Obesity: The Active Brains Randomized Clinical Trial. JAMA Netw Open. 2022;5(8):e2227893. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.27893
55. Skjåkødegård HF, Conlon RPK, Hystad SW, Roelants M, Olsson SJG, Frisk B, et al. Family-based treatment of children with severe obesity in a public healthcare setting: Results from a randomized controlled trial. Clin Obes. 2022;12(3):e12513. doi: 10.1111/cob.12513
56. Danielsen YS, Skjåkødegård HF, Wilfley D, Conlon R, Molde H, Skodvin VA, et al. Youth with severe obesity do not demonstrate increased eating disorder symptoms following family-based behavioral obesity treatment. Eat Weight Disord. 2026;31(1):38. 10.1007/s40519-026-01839-3
57. Gerardi C, Allocati E, Prutsky G, Carrano FM, Romano E, De Giorgi S, Metzendorf MI, Calcaterra V, Di Lorenzo N, Banzi R. Pharmacological interventions for the treatment of obesity in children and adolescents. Cochrane Database Syst Rev. 2026;5(5):CD015986. doi: 10.1002/14651858.CD015986
58. Marushko Y, Kryvopustov S, Khomych O, Dmytryshyn O, Pysariev A. [Modern problems of diagnosis and prevention of obesity in children]. Child`s health. 2025;20(1):70-6. Ukrainian. doi: 10.22141/2224-0551.20.1.2025.1792
59. Kumar S, Olson O, Kellogg TA. Are Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists and Bariatric Surgery the Answer to Childhood Obesity? Curr Atheroscler Rep. 2025;27(1):112. doi: 10.1007/s11883-025-01347-2
60. Salama M, Hassan D, Kumar S. Updates on Anti-Obesity Medications in Children and Adolescents. Children (Basel). 2025;12(10):1390. doi: 10.3390/children12101390
61. Ministry of Health of Ukraine. Ozhyrinnia u ditei: klinichna nastanova, zasnovana na dokazakh [Obesity in children: evidence-based clinical guideline]. Kyiv: State Expert Center of the Ministry of Health of Ukraine; 2022. 131 p. Available from: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/09/2022_08_29_kn_ozhyrinnya-u-ditej.pdf
62. Ogle SB, Dewberry LC, Jenkins TM, Inge TH, Kelsey M, Bruzoni M, Pratt J. Outcomes of Bariatric Surgery in Older Versus Younger Adolescents. Pediatrics. 2021;147(3):e2020024182. doi: 10.1542/peds.2020-024182

УДК 616.329-007.43-036.11-06:616.33-007.51-039.5-057.36
DOI: 10.14739/2310-1210.2026.6.373650

Клінічний випадок гігантської грижі стравохідного отвору діафрагми, ускладненої заворотом шлунка та синдромом Кемерона, у військовослужбовця

Ю. М. Степанов[A,F], **О. М. Бабій**[A,B,C,D,E], **Н. В. Пролом**[B,D], **О. В. Зеленюк**[B,D,E], **Г. В. Хохленко**[B]

ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро

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

Тривалі незвичні фізичні навантаження та щоденне носіння важкої амуніції підвищують частоту ускладнених форм грижі стравохідного отвору діафрагми (ГСОД) у військовослужбовців. Поєднання завороту шлунка та синдрому Кемерона рідкісне й небезпечне через ризик ішемії та прихованої кровотрати.

Мета роботи – описати клінічний випадок гігантської параезофагеальної ГСОД IV типу, ускладненої поєднанням хронічного мезентероаксіального завороту шлунка та синдрома Кемерона, у військовослужбовця, охарактеризувати діагностичні труднощі та результати хірургічного лікування.

Матеріали і методи. Пацієнта К. віком 45 років, військовослужбовця ЗСУ, госпіталізовано зі скаргами на слабкість, печію, дисфагію, біль в епігастрії та блювання. З 2023 року визначали повторні шлункові кровотечі, залізодефіцитну анемію I ступеня (гемоглобін – 101 г/л). Обстеження включало езофагогастродуоденоскопію (ЕГДС), рентгеноконтрастну флуороскопію, мультиспіральну комп'ютерну томографію (МСКТ), ендоскопічну ультрасонографію (ЕУС) та добову pH-імпедансметрію до операції та через 4–7 місяців після неї. Виконано лапароскопічну медіастинальну дисекцію з низведенням шлунка, задню крурорафію, імплантацію сітчастого протеза та модифіковану фундоплікацію за Ніссеном.

Результати. За даними ЕГДС виявлено лінійні ерозії в зоні грижового випинання (синдром Кемерона), а МСКТ і контрастна флуороскопія дали змогу верифікувати фіксовану ГСОД IV типу 14,0 × 11,0 см з мезентероаксіальним заворотом шлунка та компресійним ателектазом нижньої частки лівої легені. За даними ЕУС, діаметр стравохідного отвору діафрагми становив 57,8 мм. До операції – патологічний гастроезофагеальний рефлюкс (DeMeester 27,9; 112 рефлюксів). Після лікування заворот шлунка та компресію легені усунено, патологічний рефлюкс не визначено (DeMeester 3,0; 33 рефлюкси); через 7 місяців гемоглобін нормалізувався (підвищився до 155 г/л). Нові скарги на закрепи та здуття живота оцінено як прояви gas-bloat синдрому, призначено медикаментозне лікування.

Висновки. Поєднання завороту шлунка й синдрому Кемерона є рідкісним проявом гігантської ГСОД, який може залишатися нерозпізнаним за даними стандартної ендоскопії. До його розвитку у військовослужбовців призводять тривалі фізичні навантаження та носіння амуніції. Діагностика потребує мультимодального підходу, а лапароскопічна корекція з посиленням діафрагмального отвору сіткою та фундоплікацією забезпечує анатомічне та клінічне відновлення, усуває джерело кровотрати.

Ключові слова: грижа стравохідного отвору діафрагми, заворот шлунка, синдром Кемерона, діагностика, лікування, військовослужбовець.

Запорізький медичний журнал. 2026. Т. 28, № 6(159). С. 611-622

A clinical case of a giant hiatal hernia complicated by gastric volvulus and Cameron syndrome in a military serviceman

Yu. M. Stepanov, O. M. Babii, N. V. Prolom, O. V. Zeleniuk, G. V. Khokhlenko

Prolonged intensive physical exertion and the daily wearing of heavy gear among military servicemen are associated with a higher incidence of complicated hiatal hernia (HH). The combination of gastric volvulus and Cameron syndrome is rare and dangerous because of the risk of ischemia and occult blood loss.

Aim. To present a unique clinical case of the simultaneous combination of a giant paraesophageal type IV HH, chronic mesenteroaxial gastric volvulus, and Cameron syndrome in a serviceman, documenting the diagnostic challenges and the dynamics of surgical treatment outcomes.

Materials and methods. We describe a 45-year-old serviceman K. of the Armed Forces of Ukraine, who was hospitalized with weakness, heartburn, dysphagia, epigastric pain, and vomiting. Since 2023, the patient had experienced recurrent gastrointestinal bleeding and grade I iron deficiency anemia (hemoglobin 101 g/L). The examination included esophagogastroduodenoscopy (EGDS), contrast fluoroscopy, multidetector computed tomography (MSCT), endoscopic ultrasonography (EUS), and 24-hour pH-impedance monitoring before surgery and 4–7 months after it. The patient underwent laparoscopic mediastinal dissection with reduction of the stomach, posterior crurorrhaphy, implantation of a mesh prosthesis, and modified Nissen fundoplication.

Results. EGDS revealed only linear erosions in the area of the hernial protrusion (Cameron syndrome), whereas MSCT and contrast fluoroscopy verified a fixed type IV HH measuring 14.0 × 11.0 cm with mesenteroaxial gastric volvulus and compressive atelectasis of the lower lobe of the left lung. According to EUS, the diameter of the esophageal hiatus was 57.8 mm. Before surgery, pathological gastroesophageal reflux was recorded (DeMeester score 27.9; 112 reflux episodes). After treatment, the gastric

Keywords: hiatal hernia, gastric volvulus, Cameron syndrome, diagnosis, treatment, military personnel.

Zaporozhye Medical Journal. 2026;28(6):611-622

© The Author(s) 2026. This is an open access article under the Creative Commons CC BY 4.0 license

volvulus and lung compression were resolved, and pathological reflux was absent (DeMeester score 3.0; 33 reflux episodes). At 7 months, hemoglobin had normalized (from 101 g/L to 155 g/L). New complaints of constipation and abdominal bloating were attributed to gas-bloat syndrome and were managed conservatively.

Conclusions. The combination of gastric volvulus and Cameron syndrome is a rare manifestation of giant HH that may remain unrecognized during standard endoscopy; its development in servicemen is facilitated by prolonged physical exertion and the wearing of gear. Diagnosis requires a multimodal approach, and laparoscopic repair with mesh reinforcement of the hiatus and fundoplication may provide anatomical and clinical recovery and eliminates the source of blood loss.

Грижі стравохідного отвору діафрагми (ГСОД) належать до одних із найпоширеніших захворювань органів травлення, їм належить одне з найважливіших місць у сучасній гастроентерології [1,2]. В останні роки визначають стійке зростання захворюваності, що пов'язують як зі старінням населення, так і з поширенням чинників, що зумовлюють підвищення внутрішньочеревного тиску: ожиріння, хронічного кашлю, закрепів, вагітності тощо.

Особливого значення набуває своєчасна діагностика ГСОД, оскільки вони часто поєднуються з гастроезофагеальною рефлюксною хворобою і, як наслідок, рефлюкс-езофагітом, що ускладнює клінічний перебіг та призводить до розвитку морфологічних змін слизової оболонки стравоходу. Для діагностики використовують променеве й ендоскопічне дослідження та добову pH-метрію стравоходу [3,4].

Серед військовослужбовців ЗСУ, які перебувають у зоні бойових дій, на тлі щоденного носіння амуніції тривалі незвичні та значні фізичні навантаження збільшують частоту виявлення ускладнених форм ГСОД, які потребують хірургічної корекції.

Одним із рідкісних ускладнень перебігу ГСОД є заворот шлунка – патологічний стан, що характеризується обертанням органа навколо поздовжньої або поперечної осі більш ніж на 180°, що призводить до розвитку обструкції та порушення кровопостачання його стінки. Термін «заворот» походить від латинського *volvere*, що означає крутитися, обертатися. Перше успішне оперативне втручання з приводу цієї патології було виконано Дж. Бергом у 1897 році, що стало основою для подальшого розвитку хірургічних методів лікування [1].

Найчастіше заворот шлунка діагностують у пацієнтів віком понад 50 років. У хворих із параезофагеальними ГСОД його частота становить приблизно 4–30 %, а потреба в ургентному хірургічному лікуванні виникає майже у 1 % пацієнтів щорічно. Найбільш небезпечними наслідками є странгуляція та порушення перфузії стінки шлунка, що можуть призводити до некрозу, перфорації та гіповолемічного шоку [2,3,4].

Класифікації завороту шлунка ґрунтуються на кількох критеріях [5,6,7,8]:

– етіологічний принцип: первинний (ідіопатичний) і вторинний (внаслідок діафрагмальних гриж чи інших анатомічних змін);

– ступінь обертання: частковий (менше ніж 180°) або повний (понад 180°);

– перебіг: гострий або хронічний.

Крім того, за віссю обертання розрізняють *(рис. 1):*

1. Органоаксіальний заворот – найпоширеніший варіант (до 60 % випадків), коли шлунок обертається навколо лінії, що з'єднує кардію з пілоричним відділом; у результаті велика кривизна зміщується догори відносно малої. Часто асоціюється з параезофагеальними грижами;

2. Мезентероаксіальний заворот – характеризується ротацією навколо поперечної осі шлунка; при цьому антральний відділ і пілорус зміщуються краніально, вище рівня кардії;

3. Комбінований заворот – рідкісна форма, за якої відбувається обертання навколо двох осей одночасно.

Клінічні прояви завороту шлунка залежать від типу патології, ступеня перекруту та швидкості розвитку захворювання. Для гострого завороту характерні раптовий інтенсивний біль в епігастральній або загрудинній ділянці, нудота без можливості блювання, виражене здуття шлунка та неможливість проведення назогастрального зонда. Сукупність цих симптомів формує класичну тріаду Борхардта, яка має важливе діагностичне значення.

До додаткових клінічних проявів належать надсадна гикавка та блювання з домішками темного вмісту, що може свідчити про ішемічне ушкодження слизової оболонки або розвиток шлунково-кишкової кровотечі. У разі несвоєчасної діагностики та лікування можливий розвиток тяжких ускладнень, зокрема перфорації шлунка, масивної кровотечі, панкреонекрозу та відриву великого сальника.

Хронічний заворот шлунка зазвичай характеризується малоспецифічною симптоматикою та може проявлятися періодичним дискомфортом в епігастральній ділянці, відчуттям раннього насичення або переповнення після прийому їжі, печією, здуттям живота та дисфагією. Тривалий перебіг захворювання без належного лікування підвищує ризик розвитку ішемії та гангрени стінки шлунка [8,10,11,12].

Оптимальним методом інструментальної діагностики завороту шлунка нині є мультиспіральна комп'ютерна томографія (МСКТ), що дає змогу точно визначити тип завороту, ступінь ротації шлунка, локалізацію зони перекруту та оцінити наявність супутніх ускладнень. Висока просторово-анатомічна роздільна здатність МСКТ робить її ключовим методом передопераційного оцінювання стану пацієнтів. Разом із тим, рентгенологічне дослідження стравоходу та шлунка з контрастуванням залишається доступним та ефективним методом первинної діагностики, який дає змогу виявити характерні зміни топографії шлунка та порушення пасажу контрастної речовини [13,14,15].

Отже, заворот шлунка – рідкісна, але потенційно загрозлива для життя патологія, що потребує своєчасної діагностики та адекватного хірургічного лікування. Рання діагностика захворювання, належна оцінка ступеня ротації шлунка та своєчасне застосування сучасних методів візуалізації мають вирішальне значення для запобігання розвитку тяжких ускладнень, зниження післяопераційної захворюваності та летальності, а також покращення віддалених результатів лікування.

До найтяжчих ускладнень з боку слизової оболонки стравоходу та шлунка належать виразкові дефекти

слизової оболонки, пептичні стриктури та стравохід Барретта. За даними різних авторів, частота таких ускладнень становить 11–50 % [16,17]. Одним із характерних і недостатньо діагностованих ускладнень є синдром Кемерона – ерозивно-виразкові ураження слизової оболонки шлунка в ділянці грижового випинання, які можуть супроводжуватися як хронічною прихованою, так і гострою кровотечею з розвитком залізодефіцитної анемії [18,19]. Ураження слизової при цьому синдромі часто залишаються непоміченими під час стандартної езофагогастродуоденоскопії (ЕГДС), що підвищує ризик встановлення помилкового діагнозу та вибору неадекватної лікувальної тактики [20,21].

В огляді Американської гастроентерологічної асоціації зазначено, що синдром Кемерона є однією з найчастіших, але водночас пропущених причин кровотеч із верхніх відділів травного тракту при великих або гігантських ГСОД [22]. Незважаючи на клінічну значущість, синдром Кемерона недостатньо описано навіть у сучасній зарубіжній медичній літературі. У багатьох хірургічних посібниках і підручниках ГСОД описують як причину залізодефіцитної анемії лише у зв'язку з рефлюкс-езофагітом, а сам синдром Кемерона часто не представлено взагалі [16,23]. Ці фактори зумовлюють недостатню настороженість лікарів щодо цієї патології.

Патогенез синдрому Кемерона залишається остаточно не з'ясованим, його вивчають нині як мультифакторний процес [24,25]. Найбільш поширеними є три основні теорії: механічна, кислотно-рефлюксна та судинно-ішемічна. Імовірно, розвиток синдрому зумовлений поєднаною дією всіх трьох механізмів. Додатковими чинниками можуть бути гастростаз, лімфостаз і набряк слизової оболонки. Водночас клінічні спостереження дали змогу встановити, що консервативна терапія може сприяти загоєнню ерозій. Це підтверджує роль не лише механічного, але й кислотного компонента патології.

Діагностика синдрому Кемерона є складною через труднощі ендоскопічної верифікації [24,25]. Ураження слизової оболонки можуть бути невеликими, плоскими або прикритими слизом і залишками їжі. Крім того, при ковзних ГСОД грижа має інтермітуючий характер, через що патологічні зміни стають помітними лише в певні моменти. Серед основних причин низької ефективності ендоскопії визначають недостатній огляд грижового мішка, змінне положення шлунка, малопомітність ерозій, недостатню настороженість ендоскопіста.

Для підвищення точності діагностики рекомендують ретельний огляд ділянки стравохідного отвору діафрагми, використання різних положень пацієнта, інсуфляцію повітря та повторний огляд грижового мішка [25,26]. Розвиток синдрому Кемерона слід клінічно припускати у пацієнтів із великими ГСОД та залізодефіцитною анемією невстановленого походження. Навіть якщо ендоскопічні зміни не виявлено, діагноз не можна повністю виключати, оскільки синдром може мати інтермітуючий перебіг [26,27].

Лікування залежить від вираженості клінічних проявів і ступеня крововтрати. Консервативна терапія передбачає призначення інгібіторів протонної помпи, препаратів заліза та гемостатичних засобів. За даними окремих досліджень, було виявлено ефективність транексамової кислоти, яка може бути пов'язана з пригніченням локального фібринолізу в зоні ерозивних уражень [28,29]. Слід зазначити, що проведення ендоскопічного гемостазу при синдромі Кемерона часто є технічно складним через обмежений доступ до грижового мішка, його рухливість і труднощі стабільної візуалізації джерела кровотечі.

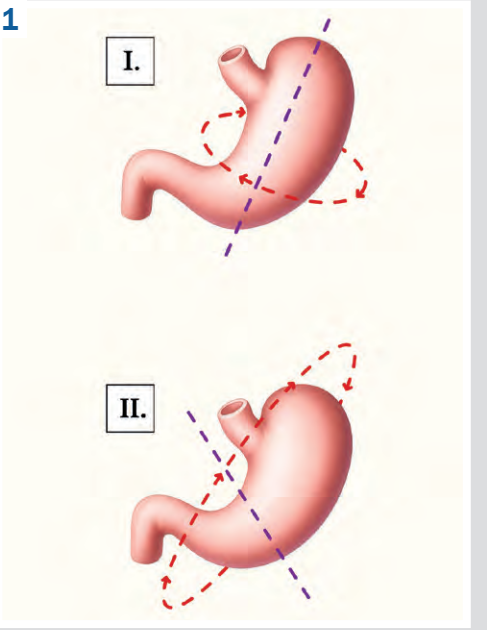


Рис. 1. Класифікація заворотів шлунка за C. Singleton. **I:** органоаксіальний заворот; **II:** мезентероаксіальний заворот [9].

Особливу клінічну проблему становить тяжка резистентна залізодефіцитна анемія, яку не вдається корегувати препаратами заліза або повторними гемотрансфузіями [30,31]. У таких випадках, особливо у молодих соматично компенсованих пацієнтів, доцільно розглядати хірургічне лікування як метод вибору.

Найчастіше виконують лапароскопічну або відкриту фундоплікацію, що дає змогу усунути анатомічний дефект, відновити нормальну анатомію стравохідного отвору діафрагми та запобігти рецидивам кровотеч [16,18]. Встановлено, що майже 5 % пацієнтів із синдромом Кемерона мають трансфузійно-залежну анемію, коли оперативне лікування є єдиним ефективним способом усунення хронічної крововтрати та стабілізації рівня гемоглобіну.

Отже, діагностика гігантських ГСОД, ускладнених заворотом шлунка та синдромом Кемерона, потребує мультимодального підходу. З огляду на обмежену інформативність ізольованої ендоскопії, верифікація патології повинна ґрунтуватися на даних комплексного оцінювання клініко-анамнестичних даних, лабораторних показників і результатів високоточної променевої діагностики (МСКТ, контрастна флуороскопія).

Високий рівень клінічної настороженості щодо поєднання названих станів є ключовим фактором своєчасного виявлення патології та профілактики декомпенсації залізодефіцитної анемії, а також розвитку ішемічно-некротичних ускладнень. Лікувальна тактика має бути індивідуалізованою, враховувати ступінь завороту шлунка, вираженість обструкції та резистент-

ність сидеропенічного синдрому. Такий підхід дає змогу своєчасно визначити показання до хірургічної корекції, знизити ризик рецидивних кровотеч і покращити віддалені клінічні результати та якість життя пацієнтів.

Мета роботи

Описати клінічний випадок гігантської параезофагеальної ГСОД IV типу, ускладненої поєднанням хронічного мезентероаксіального завороту шлунка та синдрома Кемерона, у військовослужбовця, охарактеризувати діагностичні труднощі та результати хірургічного лікування.

Матеріали і методи дослідження

Роботу виконано як опис клінічного випадку відповідно до рекомендацій CARE. Дослідження проведено з дотриманням принципів біоетики, що викладені в Гельсінській декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень із залученням людей». Матеріали статті розглянуто Комісією з питань біомедичної етики ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», порушень не виявлено (протокол від 28.09.2026 року № 5). Пацієнт надав письмову інформовану згоду на участь.

Проаналізовано дані клінічного спостереження за пацієнтом К. віком 45 років, військовослужбовцем ЗСУ, який проходив обстеження та лікування в ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України». Вивчено скарги, анамнез захворювання, а також лабораторні показники (гемоглобін, кількість еритроцитів, сироваткове залізо). Інструментальне обстеження проведено до операції та в динаміці після неї (через 4 та 7 місяців). Таке обстеження включало:

– езофагогастродуоденоскопію (ЕГДС) з оглядом стравохідно-шлункового переходу та дна шлунка в положенні ретрофлексії для оцінювання прохідності, стану слизової оболонки стравоходу, шлунка й дванадцятипалої кишки (ДПК) та ступеня кардіальної складки. Ступінь атрофії слизової оцінювали за класифікацією Кімура–Такемото, езофагіт – за Лос-Анджелеською класифікацією (LA);

– рентгенологічне дослідження стравоходу, шлунка та ДПК з контрастуванням на цифровому апараті OPERA T90 у вертикальному положенні та в позиції Тренделенбурга для оцінювання топографії шлунка, розмірів грижі, діаметра стравоходу та евакуації контрасту;

– мультиспіральну комп'ютерну томографію (МСКТ) органів грудної та черевної порожнин із внутрішньовенним контрастуванням для визначення типу завороту шлунка (за класифікацією Singleton) та анатомічних співвідношень органів середостіння й черевної порожнини.

– ендоскопічну ультрасонографію (ЕУС) на системі SonoScape UR-500 з вимірюванням діаметра стравохідного отвору діафрагми (норма – 20–30 мм), розмірів та об'єму грижового мішка, відстані між ніжками діафрагми, їхньої довжини та товщини;

– добову pH-імпедансметрію з визначенням загальної тривалості закислення стравоходу (норма – до 4,0 % часу), кількості рефлюксів (норма – до 40), композитного коефіцієнта DeMeester (норма – <14,7), індексу нічного базального імпедансу MNBI (норма – >2292 Ом) та зв'язку епізодів кашлю з рефлюксами.

Хірургічне лікування виконано лапароскопічним доступом. Воно передбачало медіастинальну дисекцію з мобілізацією та низведенням шлунка й нижньої третини стравоходу в черевну порожнину, задню крурорафію, імплантацію композитного сітчастого протеза Simbotex і модифіковану фундоплікацію за Ніссеном.

Результати

Пацієнт К. віком 45 років, військовослужбовець ЗСУ, 07.06.2025 року був направлений на консультацію до поліклінічного відділення ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» з попереднім діагнозом: ГСОД, параезофагеальна, фіксована; залізодефіцитна анемія I ступеня тяжкості невстановленої етіології. Після консультації хірурга пацієнта госпіталізовано у хірургічне відділення органів травлення для дообстеження та визначення тактики подальшого лікування.

Під час надходження пацієнт мав скарги на загальну слабкість, печію, відчуття гіркоти в роті, дисфагію, відчуття клубка за грудиною, періодичний спастичний біль у верхніх відділах живота, іноді – спонтанну блювоту після прийому їжі, періодичні запаморочення.

У лавах ЗСУ служить з березня 2022 року, регулярно виконує тяжкі незвичні фізичні навантаження. З анамнезу відомо, що з 2023 року у пацієнта виявляли епізоди шлунково-кишкових кровотеч, а у 2025 році – три випадки кровотечі. За даними лабораторних досліджень виявлено зниження рівня гемоглобіну до 101 г/л, кількості еритроцитів до 2,9 × 10^{12}/л та рівня сироваткового заліза до 2,8 мкмоль/л.

У цій статті представлено динамічне порівняння діагностичних методів обстеження до операції та у післяопераційному періоді – через 4 та 7 місяців.

Для визначення прохідності ендоскопа, оцінювання стану слизової оболонки стравоходу, шлунка та ДПК, особливостей стравохідно-шлункового переходу та дна шлунка в положенні ретрофлексія пацієнту К. виконано ендоскопічне дослідження *(рис. 2)*.

Езофагогастродуоденоскопію проведено 07.10.2025 року – до оперативного лікування. Стравохідно-шлункове з'єднання на 33 см від різців, Z-лінія – на 32 см, чітка, хіатус – на 37 см. CLE немає, нижній стравохідний сфінктер не змикається (в ретрофлексії – кардіальна складка IV ступеня) *(рис. 2А)*. Палісадні судини визначаються, збігаються з Z-лінією. Слизова стравоходу рожева, в дистальному відділі дещо потовщена. Нижня третина стравоходу деформована, можливо, внаслідок ГСОД. Шлунок каскадний, двокамерний.

У шлунку міститься помірна кількість прозорої рідини з домішками «кавової гущі». Слизова оболонка шлунка складчаста, еластична, в верхніх відділах рожева, в ділянці грижового випинання виявлено лінійні ерозії, в антральному відділі дрібноплямиста, з полями помірної атрофії. Воротар змикається. Слизова цибулини ДПК рожева, в просвіті – жовч; у позацибулинному відділі слизова рожева, складчата, в просвіті – жовч. Висновок: гастропатія з лінійними ерозіями шлунка в зоні грижового випинання, з ознаками помірної атрофії (Кімура–Такемото C1) (антральний відділ), каскадний шлунок, ознаки ГСОД великих розмірів, деформація нижньої третини стравоходу.

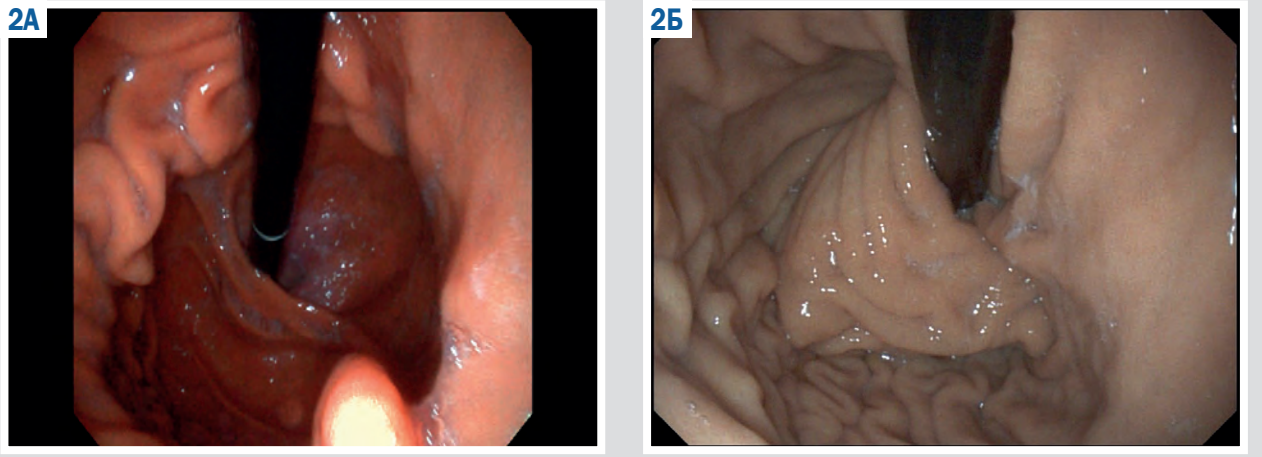


Рис. 2. Ендоскопічне дослідження при ГСОД IV типу пацієнта К. до та після лікування. **А:** до лікування – кардіальна складка IV ступеня при ГСОД (огляд стравохідно-шлункового переходу та дна шлунка в положенні ретрофлексії); **Б:** через 7 місяців після лікування – кардіальна складка I ступеня при ГСОД (огляд стравохідно-шлункового переходу та дна шлунка в положенні ретрофлексії).

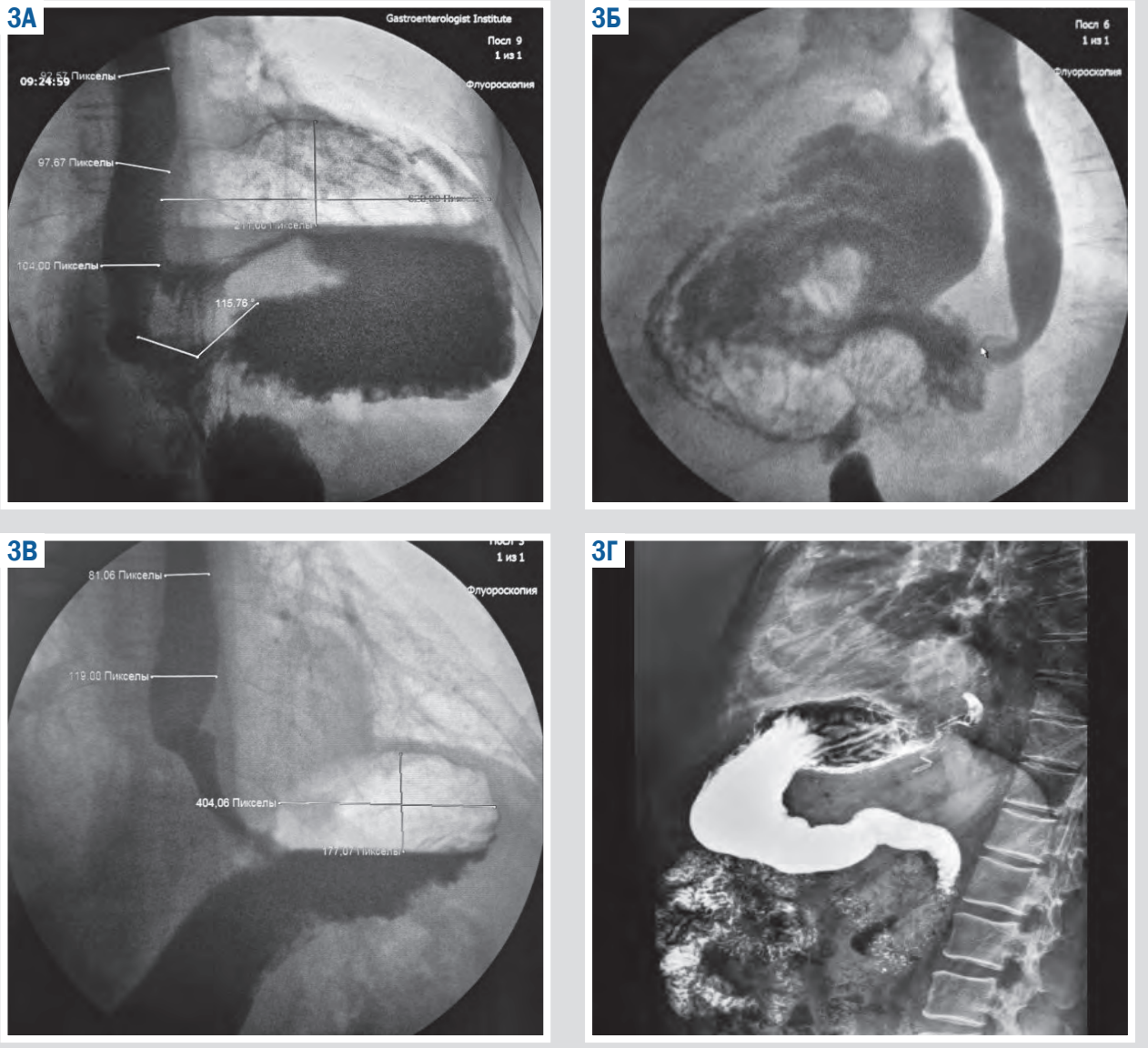


Рис. 3. Флуорографія при гігантській ГСОД IV типу пацієнта К. **А, Б:** до хірургічного лікування (пряма проєкція і в позиції Тренделенбурга); **В, Г:** через 7 місяців після хірургічного лікування (пряма проєкція і в позиції Тренделенбурга).

Езофагогастродуоденоскопію проведено 27.07.2026 року – через 7 місяців після оперативного лікування. Стравохід не розширений, не деформований у дистальному відділі, стравохідно-шлункове з'єднання (EGJ) – на 40 см від різців, Z-лінія – на 38 см, чітка, хіатус – на 40 см. CLE – немає; нижній стравохідний сфінктер змикається (в ретрофлексії – визначається манжета в типовому місці) *(рис. 2Б)*. Палісадні судини визначаються, збігаються з Z-лінією. Слизова стравоходу рожева, в дистальному відділі дещо потовщена. В шлунку – невелика кількість прозорої рідини з домішками жовчі. Складчатість добре виражена, перистальтика простежується. Слизова оболонка шлунка складчаста, в верхніх відділах рожева. В антральному відділі слизова має нерівномірне забарвлення. Воротар округлий, прохідний. Цибулина ДПК не деформована, роздувається повітрям, прохідна, містить жовч.

Для визначення анатомічних особливостей розташування та евакуаторної здатності стравоходу, шлунка, ДПК пацієнту К. виконано флуорографію та флуороскопію з контрастом *(рис. 3)*.

Рентгенологічне дослідження стравоходу, шлунка та ДПК виконано на цифровому рентгенологічному апараті OPERA T90 CEX (до операції, від 28.10.2025 року). При вертикальному положенні та положенні в позиції Тренделенбурга у грудній порожнині визначено склепіння шлунка, яке виконує компресію середньої третини стравоходу, який має типове розташування, діаметром від 2,5 см до 3,0 см, з чіткими, рівними контурами. Контраст повільно просувається по стравоходу. Шлунок каскадного типу, контури чіткі, перистальтика збережена, газовий міхур розміром 16,7 × 5,6 см. Евакуація контрасту зі шлунка сповільнена, але збережена *(рис. 3А)*. Цибулина ДПК розташована нетипово, підтягнута до діафрагми, з чіткими контурами. Виявлено ГСОД 14,0 × 11,0 см, яка не зміщується при зміні положення тіла *(рис. 3Б)*. Висновок: гігантська параезофагеальна ГСОД IV тип, фіксована.

Рентгенологічне дослідження стравоходу, шлунка та ДПК виконано на цифровому рентгенологічному апараті OPERA T90 (через 7 місяців після операції, від 05.08.2026 року). Контраст вільно просувається по стравоходу, який має типове розташування, діаметром від 1,4 см до 2,2 см, з чіткими, рівними контурами. В грудній порожнині в нижньодолевому полі ліворуч після видалення грижі виявлено округле затемнення розміром 5,0 × 4,5 см, що відповідає зоні анатомічної адаптації після низведення частини шлунка (анатомічний простір, звільнений від патологічного розташування шлунка). Шлунок має звичайне розташування, каскадного типу, газовий міхур розміром 10,7 × 4,7 см, контури чіткі, перистальтика збережена по обом кривинам *(рис. 3В)*. Евакуація контрасту зі шлунка збережена. Цибулина ДПК правильного розташування, з чіткими контурами. В позиції Тренделенбурга ознаки ГСОД не виявлено *(рис. 3Г)*.

Для визначення типу завороту шлунка, анатомічних особливостей взаєморозташування органів середостіння та черевної порожнини пацієнту К. виконано МСКТ органів грудної та черевної порожнин *(рис. 4)*.

МСКТ із внутрішньовенним контрастуванням від 27.08.2025 року – до оперативного лікування. У заднє середостіння зміщена більша частина шлунка *(рис. 4А)*. Чітко простежується мезентеро-аксіальний заворот, який зумовлений обертанням шлунка навколо своєї поперечної осі. У цьому положенні шлунок розташований у вертикальній площині, антральний і пілоричний відділи зміщені вперед і розташовані вище за гастроезофагеальний перехід. На сагітальному (боковому) знімку грижовий мішок виглядає як величезне округле утворення в середостінні, заповнене неоднорідним вмістом із чітким горизонтальним рівнем рідини та газу *(рис. 4Б)*.

За перевернутим шлунком у середостіння пролабують магістральні вісцеральні судини черевної порожнини. Візуалізується деформація та підтягування догори черевного стовбура (*truncus coeliacus*) та його гілок, насамперед лівої шлункової артерії (*a. gastrica sinistra*), яка інтимно пов'язана з малою кривизною шлунка. Судини натягнуті та йдуть у грижові ворота. Гігантський грижовий мішок, займаючи ліву половину середостіння, стискає та відтісняє навколишні тканини. Нижня частка лівої легені значно підібгана (компресійний ателектаз), її повітряність різко знижена через механічний тиск з боку зміщеного шлунка. Висновок: гігантська ГСОД, IV тип, фіксована, мезентеро-аксіальний заворот шлунка.

МСКТ з внутрішньовенним контрастуванням від 02.03.2026 року – через 4 місяці після оперативного лікування. Шлунок повністю низведений нижче рівня купола діафрагми та повернений у своє нормальне анатомічне ложе в черевній порожнині *(рис. 4В)*. Мезентеро-аксіальний заворот шлунка усунуто, форма та осі шлунка відновлені. На боковому знімку видно, що антральний відділ і тіло шлунка тепер вільно лежать під діафрагмою *(рис. 4Г)*. Після видалення грижового мішка ліва легеня повністю розправилася. Ліве легеневе поле симетричне з правим, повітряність легеневої тканини повністю відновилася, компресію ліквідовано *(рис. 4В)*. На знімку у проєкції стравохідного отвору діафрагми тепер візуалізується рівна, щільна симетрична структура – відновлений стравохідно-шлунковий перехід, зміцнений сформованою під час операції фундоплікаційною манжетою *(рис. 4Г)*. Манжета розташована під діафрагмою в черевній порожнині. Вище неї, у задньому середостінні, де раніше був заворот шлунка, визначено спалу преформу (порожнина, що спадається) колишнього грижового мішка, яка має вигляд незначного лінійного ущільнення та не спричиняє стиснення серця або великих судин. Висновок: порівняльний аналіз знімків до та після оперативного лікування показав позитивний анатомічний результат операції; мезентеро-аксіальний перекрут і грижовий мішок усунуто, стиснення судин черевного стовбура і лівої легені ліквідовано, шлунок зафіксовано в черевній порожнині в його природному положенні.

Для визначення стану грижового мішка, анатомічних особливостей стану стравохідного отвору діафрагми (СОД), структури його ніжок пацієнту К. до оперативного лікування виконано ЕУС *(рис. 5)*.

ЕУС проведено 07.10.2025 року – до оперативного лікування, з використанням системи SonoScape UR-500 *(рис. 5)*. При ЕУС-скануванні встановлено: розмір СОД розширений до 57,8 мм (норма – 20–30 мм); грижовий мішок візуалізується вище діафрагми, з площею зрізу 224 см^2, що становить 700–900 см^3 (мл). Візуалізуються

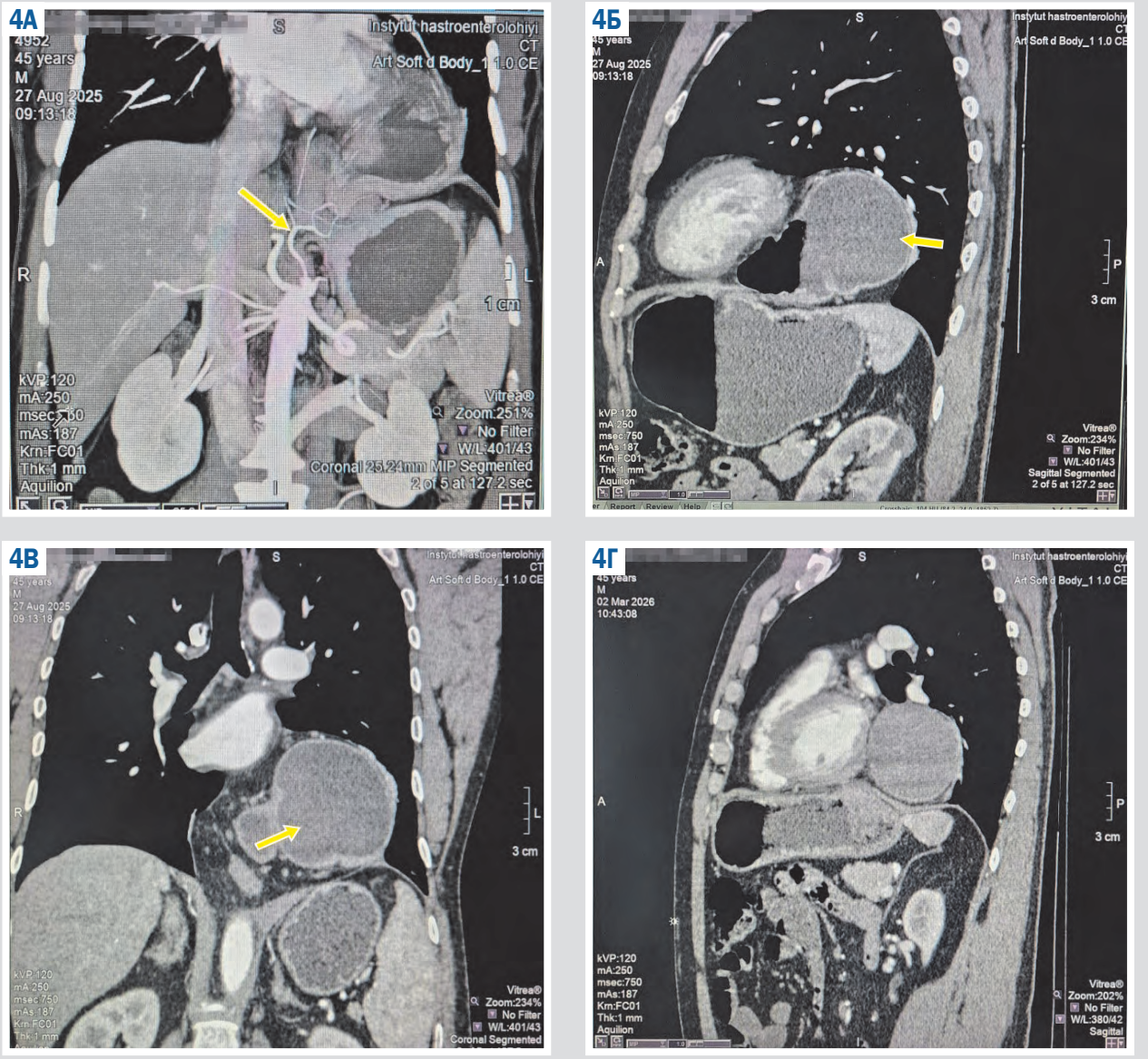


Рис. 4. МСКТ органів грудної та черевної порожнин із внутрішньовенним контрастуванням при гігантській ГСОД IV типу пацієнта К. **А, Б:** до хірургічного лікування (пряма і бокова проєкції); **В, Г:** через 4 місяці після хірургічного лікування (пряма і бокова проєкції).

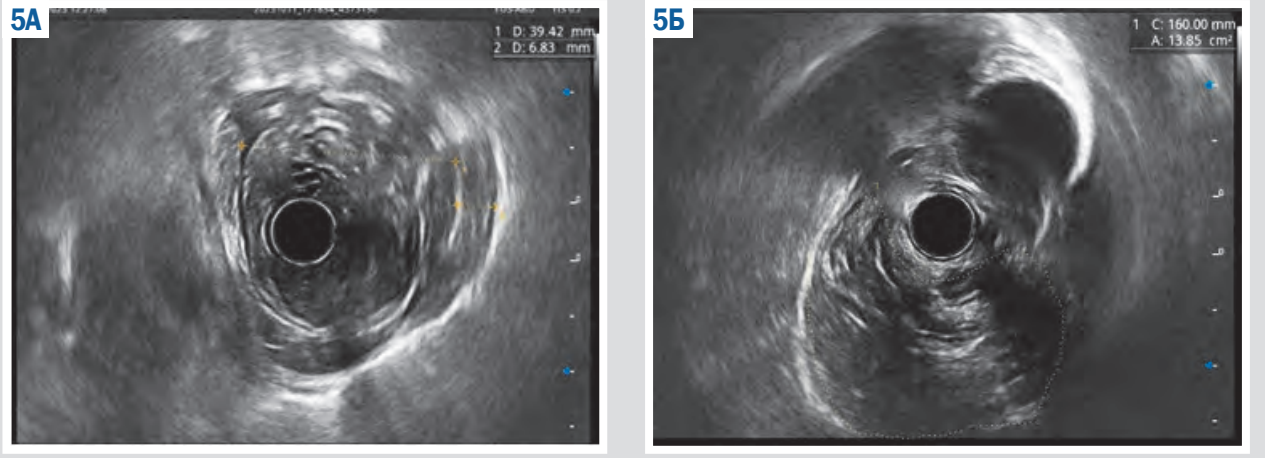


Рис. 5. ЕУС при гігантській ГСОД IV типу до оперативного лікування пацієнта К. **А:** збільшення відстані між ніжками стравохідного отвору діафрагми та витончення медіальної ніжки при параезофагеальній ГСОД; **Б:** неконцентричне розміщення параезофагеальної ГСОД навколо датчика.

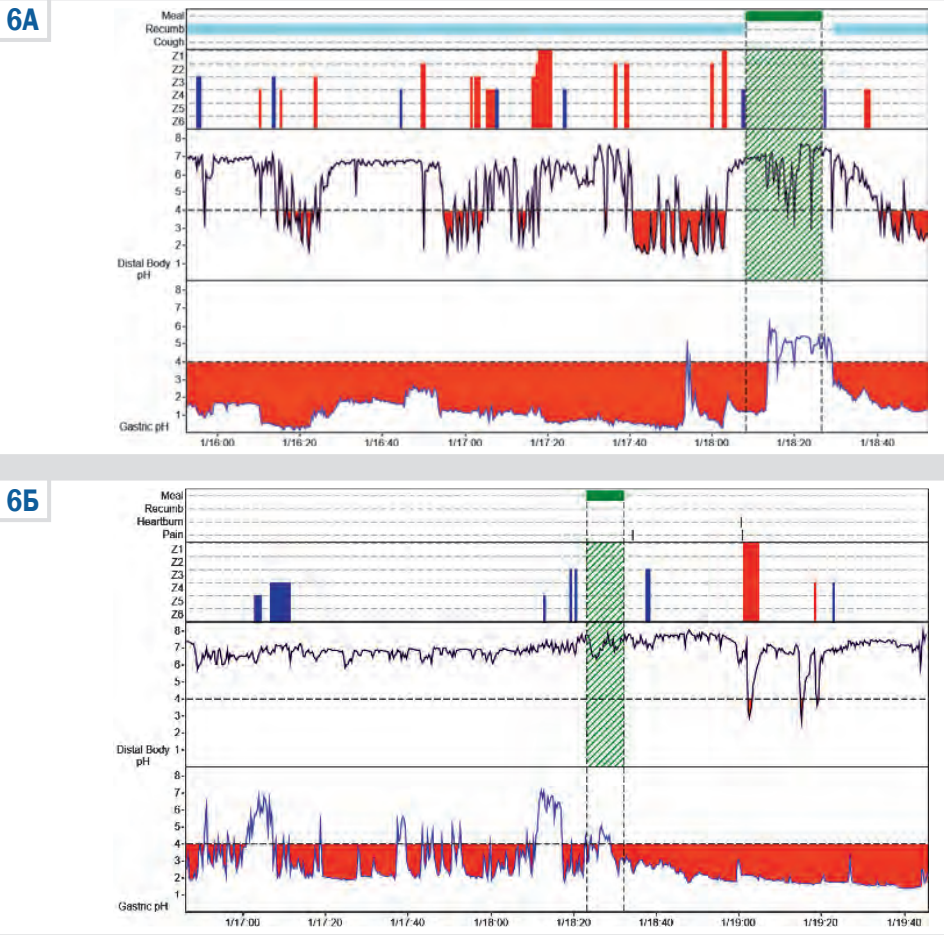


Рис. 6. Добова pH-імпедансметрія при гігантській ГСОД IVтипу пацієнта К. **А:** до оперативного лікування; **В:** після оперативного лікування через 4 місяці після оперативного лікування.

ніжки СОД з максимальною відстанню між ними 39,5 мм; ніжки СОД розтягнуті, довжина медіальної ніжки становить 45,6 мм, латеральної ніжки СОД – 31,5 мм; товщина їх зменшена, медіальної – до 4,2 мм, латеральної – до 5,0 мм. Висновок: ознаки гігантської параезофагеальної ГСОД, із вираженим і фіксованим грижовим мішком в середостінні, з розширеним СОД, збільшеною відстанню між його ніжками, розтягнутими та витонченими ніжками СОД.

Для визначення порушень антирефлюксного механізму пацієнту проведено динамічну добову pH-імпедансметрію *(рис. 6)*.

До операції (від 26.10.2025 року): загальна тривалість закислення стравоходу – 95,0 хвилини – 6,9 % загального часу дослідження (норма – до 4,0 %). В шлунку впродовж 69,5 % тривалості дослідження pH <4. Кількість рефлюксів – 112 (норма – до 40): кислі – 62 (13 – у вертикальному положенні, 49 – у горизонтальному), некислі – 50 (11 – у вертикальному положенні, 39 – у горизонтальному). Композиційний коефіцієнт DeMeester – 27,9 (норма – <14,7). Індекс нічного імпедансу MNBI – 2101 Ом (норма – >2292 Ом). Епізоди кашлю (n = 3) пов'язані з рефлюксами в 33,3 % випадків.

Отримані дані свідчать про наявність патологічного гастроезофагеального рефлюксу: збільшення тривалості закислення стравоходу, збільшення кількості епізодів рефлюксів, знижений індекс нічного імпедансу MNBI, підвищення коефіцієнта DeMeester.

Через 4 місяці після операції через (від 02.03.2026 року): загальна тривалість закислення стравоходу – 1,2 хвилини – 0,1 % загального часу дослідження (норма – до 4,0 %). В шлунку впродовж 63,2 % тривалості дослідження pH <4. Кількість рефлюксів – 33 (норма – до 40): кислі – 3 (усі – у вертикальному положенні), некислі – 30 (11 – у вертикальному положенні, 19 – у горизонтальному). Композиційний коефіцієнт DeMeester – 3,0 (норма – <14,7). Індекс нічного імпедансу MNBI – 1956 Ом (норма – >2292 Ом). Епізоди кашлю не зареєстровані.

Отримані дані свідчать про відсутність патологічного гастроезофагеального рефлюксу, однак залишається дещо зниженим індекс нічного імпедансу MNBI.

Отже, у пацієнта К. встановлено основний діагноз: гігантська ГСОД IV типу (параезофагеальна), фіксована. Ускладненнями основного захворювання були ерозивний рефлюкс-езофагіт ступеня LA-A, хронічний мезентеро-аксіальний заворот шлунка, асоційований із компресійним ателектазом нижньої долі лівої легені та синдром Кемерона, пов'язаний із постгеморагічною анемією I ступеня.

З огляду на клінічну симптоматику, дані анамнезу, результати лабораторних та інструментальних методів

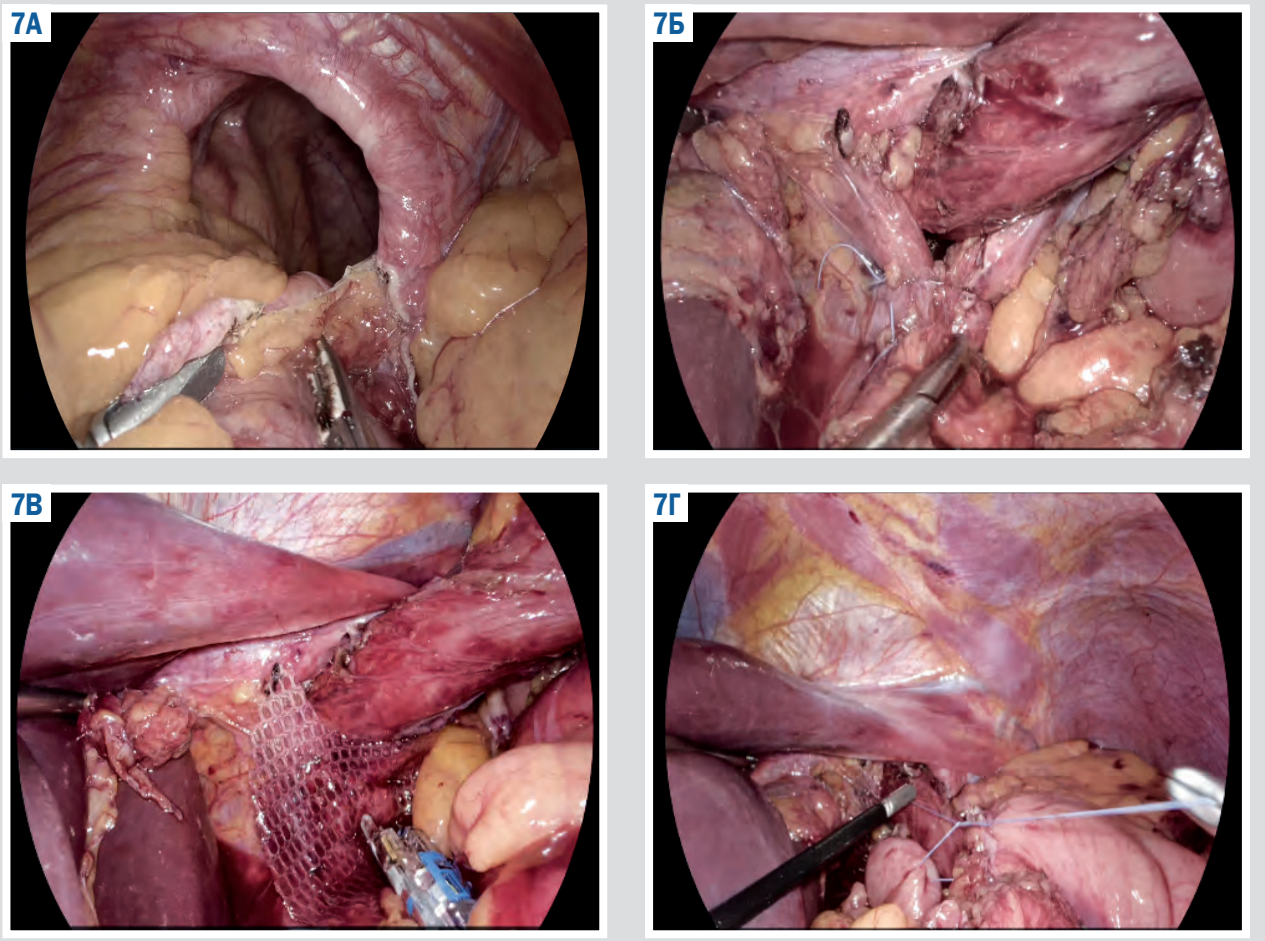


Рис. 7. Етапи виконання антирефлюксної операції. **А:** медіастинальна дисекція з низведенням шлунка та нижньої третини стравоходу; **Б:** задня крурорафія; **В:** імплантація композитного сітчастого протеза; **Г:** модифікована фундоплікація за Nissen.

досліджень пацієнту було проведено курси консервативної терапії, спрямовані на корекцію анемічного синдрому та запальних змін слизової оболонки верхніх відділів шлунково-кишкового тракту. Після досягнення стабілізації клінічного стану, покращення лабораторних та ендоскопічних показників хворого направлено на планове оперативне лікування.

Пацієнту К. виконано планове оперативне втручання 10.12.2025 року: лапароскопічну медіастинальну дисекцію з мобілізацією та низведенням шлунка і нижньої третини стравоходу в черевну порожнину, задню крурорафію, імплантацію композитного сітчастого протеза Simbotex і модифіковану фундоплікацію за Nissen *(рис. 7)*.

У ранньому післяопераційному періоді діагностовано ускладнення, а саме двосторонню нижньодолеву пневмонію. Пацієнту було призначено антибактеріальну терапію.

Клінічно через 7 місяців після оперативного лікування пацієнт не мав скарг на евакуаторні порушення, печію, дисфагію, запаморочення. Однак з'явились нові скарги, яких не було до операції, зокрема на здуття живота після прийому їжі через 15–20 хв та закрепи, що коригуються медикаментозно. Такий стан можна пояснити самою конструкцією фундопластики за Nissen, яка може бути пов'язана з розвитком gas-bloat syndrome з різноманіттям його проявів. За даними лабораторного дослідження визначено стійку нормалізацію рівня гемоглобіну до 155 г/л, кількості еритроцитів до 5,5 × 10^{12}/л та рівня сироваткового заліза до 26,2 мкмоль/л.

Обговорення

Залежно від етіології розрізняють первинний і вторинний заворот шлунка. Приблизно у 30 % випадків первинний заворот шлунка виникає внаслідок порушення функції або слабкості шлункових зв'язок (гастроколічної, гастроспленічної, гастрофренічної та гастрогепатичної), а також спайкового процесу. Вторинний заворот шлунка частіше виникає на тлі параезофагеальної ГСОД, випинання діафрагми, спайок черевної порожнини або паралічу діафрагмального нерва [5].

Клінічні прояви завороту шлунка залежать від його типу, ступеня обструкції та швидкості розвитку патологічного процесу. Для гострого завороту шлунка характерна тріада Борхардта: інтенсивний біль в епігастрії, безрезультатні блювотні позиви та неможливість проведення назогастрального зонда, яка характерна для майже 70 % пацієнтів [2]. Додатковими симптомами можуть бути нудота, блювання з домішками крові та гикавка. Кровотеча зазвичай пов'язана з ішемічним ушкоджен-

ням або розривом слизової оболонки під час блювання. Хронічний перебіг частіше діагностують за дисфагією, постпрандіальним болем, блюванням і задишкою [6]. Серед найнебезпечніших ускладнень описано перфорацію, перитоніт, шок і настання летального наслідку [4].

Діагностика хронічного завороту шлунка нерідко є складною через неспецифічність клінічної симптоматики. Ендоскопічне дослідження дає змогу оцінити стан слизової оболонки, проте не завжди характеризує повний обсяг анатомічних змін. Найбільш інформативним методом є мультиспіральна комп'ютерна томографія з контрастуванням, що дає змогу виявити ротацію шлунка, визначити ступінь обструкції та супутні патологічні зміни. Через відсутність специфічних симптомів встановлення діагнозу часто потребує поєднання даних анамнезу та результатів візуалізаційних методів дослідження [7]. На рентгенограмі грудної клітки може бути визначене ретрокардіальне газорідинне утворення, а на оглядовій рентгенографії черевної порожнини – дилатований шлунок із рідинним вмістом [2]. МСКТ також дає змогу виявити ознаки перфорації, пневматоз стінки шлунка та виключити іншу патологію.

Блювання та тривале порушення пасажу їжі можуть призводити до дегідратації, недостатнього харчування та електролітних розладів. Ендоскопія верхніх відділів шлунково-кишкового тракту виконує не лише діагностичну, але й лікувальну функцію. При гострому завороті шлунка виявляють гіперемію, виразкові дефекти або кровотечу, а також визначають труднощі проходження ендоскопа через пілорус. В окремих випадках ендоскопічна деторсія є ефективним методом лікування, однак якщо припускають перфорацію, проведення ендоскопії не рекомендоване через ризик погіршення стану [8].

Тактика лікування визначається ступенем обструкції, наявністю ішемії та загальним станом пацієнта. Хворі з незначними симптомами можуть бути прооперовані в плановому порядку, але повна обструкція шлунка, ознаки ішемії або перфорації, гемодинамічна нестабільність потребують невідкладного втручання. Особливо високий ризик защемлення визначають при органоаксіальному завороті та перекруті шлунка понад 180°; затримка лікування у таких випадках асоційована з підвищенням летальності до 30–50 % [10].

Аналіз даних наукової літератури щодо синдрому Кемерона свідчить про наявність прямого зв'язку між розмірами ГСОД та частотою ушкоджень слизової оболонки шлунка. За даними A. J. Cameron (1976), переміщення значної частини шлунка в грудну порожнину призводить до механічної травматизації слизової оболонки в зоні діафрагмального кільця та підвищує ризик розвитку анемії у 18 разів порівняно з пацієнтами без діафрагмальних дефектів [1].

Поширеність синдрому Кемерона серед пацієнтів із ГСОД становить близько 5 %, проте його реальна частота може бути вищою через складність ендоскопічної верифікації та недостатню настороженість лікарів. Транзиторний характер ерозивно-виразкових змін і труднощі їх візуалізації зумовлюють гіподіагностику цих станів. За наявності великих ГСОД частота ушкоджень слизової оболонки досягає 10–20 %, нерідко вони мають множинний характер. За даними дослідження, проведеного D. M. Gray et al., підтверджено доцільність застосування рентгеноконтрастної езофагографії для точнішої оцінки анатомічних змін [21].

Встановлено, що приблизно у 20 % пацієнтів із синдромом Кемерона виявляють рецидиви кровотеч і персистування залізодефіцитної анемії. Хірургічна корекція ГСОД сприяє усуненню ерозивно-виразкових змін і запобігає їх повторному виникненню [16,18].

Сучасні рекомендації щодо консервативного лікування, наведені D. Bisogni et al., передбачають корекцію анемії препаратами заліза або гемотрансфузіями при тяжкому перебігу. Додатково застосовують інгібітори протонної помпи, які сприяють загоєнню слизової оболонки та зменшують ризик повторних кровотеч до оперативного лікування [25].

Поєднання завороту шлунка та синдрому Кемерона в одного пацієнта має спільну патогенетичну основу – гігантську параезофагеальну ГСОД. Значна інтраторакальна міграція шлунка та недостатність його зв'язкового апарату створюють умови для розвитку органоаксіального або мезентеріоаксіального завороту. Одночасно хронічна механічна травматизація слизової оболонки в ділянці діафрагмального кільця призводить до формування ерозій і виразок Кемерона. Поєднання завороту шлунка та синдрому Кемерона може супроводжуватися симптомами шлункової обструкції та тяжкою залізодефіцитною анемією, зумовленою хронічною прихованою крововтратою. Це обґрунтовує необхідність своєчасної діагностики та хірургічної корекції анатомічного дефекту.

Висновки

1. Серед військовослужбовців ЗСУ, які перебувають у зоні бойових дій, на тлі щоденного носіння амуніції наявність тривалих незвичних тяжких фізичних навантажень збільшує частоту виявлення ускладненого перебігу ГСОД, який потребує своєчасної діагностики та хірургічної корекції.

2. Гігантські параезофагеальні ГСОД є провідним анатомічним дефектом, який створює умови для розвитку завороту шлунка внаслідок порушення його фіксації та патологічної інтраторакальної міграції.

3. Хронічна механічна травматизація слизової оболонки в ділянці грижового кільця призводить до формування синдрому Кемерона, що супроводжується прихованою крововтратою та розвитком залізодефіцитної анемії.

4. Поєднання завороту шлунка та синдрому Кемерона слід досліджувати як єдиний патогенетично пов'язаний процес, зумовлений гігантською ГСОД. Це обґрунтовує необхідність раннього хірургічного втручання з репозицією шлунка, усуненням грижового дефекту та виконанням антирефлюксної пластики. Такі заходи дадуть змогу розірвати патологічне коло та запобігти розвитку тяжких ускладнень.

Декларація щодо використання ШІ
Автори не використовували інструменти штучного інтелекту під час підготовки рукопису.

Фінансування
Роботу здійснено відповідно до плану наукових досліджень відділу хірургії органів травлення Державної установи «Інститут гастроентерології НАМН України».

Конфлікт інтересів
Юрій Степанов є членом редакційної колегії «Запорізького медичного журналу», але не брав участі в рецензуванні та ухваленні рішення щодо публікації цієї статті й не мав доступу до інформації про особи рецензентів.
Редакційний супровід рукопису здійснював незалежний відповідальний редактор.
Інших потенційних конфліктів інтересів автори не задекларували.

Conflicts of interest
Yuriy Stepanov is a member of the Editorial Team of Zaporozhye Medical Journal but was not involved in the peer review process or the decision to publish this article and had no access to information about the identities of the reviewers.
The manuscript was handled by an independent handling editor.
The authors declared no other potential conflicts of interest.

Надійшла до редакції / Received: 17.08.2026
Після доопрацювання / Revised: 30.09.2026
Схвалено до друку / Accepted: 14.10.2026

Відомості про авторів:
Степанов Ю. М., д-р мед. наук, професор, в. о. директора ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро; академік НАМН України.
ORCID ID: 0000-0002-6721-2468
Бабій О. М., д-р мед. наук, старший науковий співробітник, керівник відділу хірургії органів травлення, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро.
ORCID ID: 0000-0001-7482-684X
Пролом Н. В., д-р мед. наук, старший науковий співробітник, зав. відділу міні-інвазивних ендоскопічних втручань та інструментальної діагностики, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро.
ORCID ID: 0000-0001-8134-8735
Зеленюк О. В., канд. мед. наук, зав. відділення хірургії органів травлення, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро.
ORCID ID: 0000-0002-3703-7064
Хохленко Г. В., лікар-рентгенолог, рентгенологічне відділення, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро.
ORCID ID: 0009-0009-7234-9125

Information about the authors:
Stepanov Yu. M., MD, PhD, DSc, Professor, Acting Director of the State Institution "Institute of Gastroenterology of the NAMS of Ukraine", Dnipro; Academician of the National Academy of Sciences of Ukraine.
Babii O. M., MD, PhD, DSc, Senior Researcher, Head of the Department of Surgery of Digestive Organs, SI "Institute of Gastroenterology of the NAMS of Ukraine", Dnipro.
Prolom N. V., MD, PhD, DSc, Senior Research Fellow, Head of the Department of Miniinvasive Endoscopic Interventions and Instrumental Diagnostics, SI "Institute of Gastroenterology of the NAMS of Ukraine", Dnipro.
Zeleniuk O. V., MD, PhD, Head of the Department of Surgery of Digestive Organs, SI "Institute of Gastroenterology of the NAMS of Ukraine", Dnipro.
Khokhlenko G. V., MD, Radiologist at the X-ray department, SI "Institute of Gastroenterology of the NAMS of Ukraine", Dnipro.

Олександр Бабій (Oleksandr Babii)
Aleksandr_babiy@ukr.net

References

1. El Mouhafid F, Yaka M, Bounaim A, Moujahid M. Gastric Volvulus: A Challenge to Diagnosis and Management. World J Surg Surgical Res. 2020;3:1236. Available from: https://www.surgeryresearchjournal.com/open-access/gastric-volvulus-a-challenge-to-diagnosis-and-management-7390.pdf
2. Malik TF, Desai S, Shah P. S3651 Perforated gastric volvulus: A rare life-threatening complication of paraesophageal hernia. Am J Gastroenterol. 2022;117(10S):e2289-90. doi: 10.14309/01.ajg.0000871244.32613.08
3. Daly S, Kumar SS, Collings AT, Hanna NM, Pandya YK, Kurtz J, et al. SAGES guidelines for the surgical treatment of hiatal hernias. Surg Endosc. 2024;38(9):4765-75. doi: 10.1007/s00464-024-11092-3
4. Chinnappan J, Hussain MS, Deliwala SS, Bachuwa G. Acute organoaxial gastric volvulus-A dangerous twist. Clin Case Rep. 2022;10(4):e05785. doi: 10.1002/ccr3.5785
5. Balzano RF, Testini V, Lattanzio F, Guglielmi G. Mesentero-axial gastric volvulus in an old woman: a case report of a diagnostic challenge. Acta Biomed. 2022;93(S1):e2022339. doi: 10.23750/abm.v93iS1.13083
6. Rodrigues C, Taveira I, Deus A, Rita H. Gastric Volvulus: A Multidisciplinary Approach and Conservative Treatment. Cureus. 2021;13(2):e13285. doi: 10.7759/cureus.13285
7. Rajwana Y, Ezeh KJ, Ott W, Spira E. Gastric Volvulus, An Important Yet Commonly Overlooked Etiology of Upper Gastrointestinal Bleeding: A Case Study. Cureus. 2022;14(7):e26976. doi: 10.7759/cureus.26976
8. Kaoukabi AE, Menfaa M, Hasbi S, Sakit F, Choho A. Acute Gastric Volvulus on Hiatal Hernia. Case Rep Surg. 2020;2020:4141729. doi: 10.1155/2020/4141729
9. Singleton AC. Chronic Gastric Volvulus. Radiology. 1940;34(1):53-61. doi: 10.1148/34.1.53
10. Khalifa A, Tawadros A, Broder A. Chronic Intrathoracic Gastric Volvulus Management: Could Less Be More? J Investig Med High Impact Case Rep. 2023;11:23247096231173400. doi: 10.1177/23247096231173400
11. Qader AQ, Abdul Hamid H. A case report of gastric volvulus, a rare cause of acute abdomen. Radiol Case Rep. 2021;16(7):1907-11. doi: 10.1016/j.radcr.2021.04.059
12. Longchamp G, Andres A, Abbassi Z. Gastric necrosis following a hiatal hernia: A case report. Int J Surg Case Rep. 2021;79:108-11. doi: 10.1016/j.ijscr.2020.12.092
13. Láinez Ramos-Bossini AJ, Ruiz Carazo E, Rabadán Caravaca MD. 'Back-and-Forth Stomach' CT Imaging Findings of a Pathophysiologic Entity Causing Acute Gastric Volvulus. Tomography. 2022;8(1):245-56. doi: 10.3390/tomography8010019
14. Comune R, Guida F, Marte G, Diglio D, Nicola R, Bonito G, et al. Gastric outlet obstruction in uncomplicated mesentero-axial gastric volvulus associated to hiatal hernia. Radiol Case Rep. 2024;19(7):2698-2702. doi: 10.1016/j.radcr.2024.03.023
15. Giuffrida M, Perrone G, Abu-Zidan F, Agnoletti V, Ansaloni L, Baiocchi GL, et al. Management of complicated diaphragmatic hernia in the acute setting: a WSES position paper. World J Emerg Surg. 2023;18(1):43. doi: 10.1186/s13017-023-00510-x
16. Shevchenko BF, Prolom NV, Babii OM, Zeleniuk OV, Tarabarov SO, Galinsky OO. [Diagnosis and surgical correction of insufficiency of physiological cardia in hiatal hernia]. Gastroenterology. 2022;56(1):48-53. Ukrainian. doi: 10.22141/2308-2097.56.1.2022.487
17. Dias P, Neto R, Herbella F, Zugman A, Schlottmann F, Patti MG. Psychiatric symptoms and the upper esophageal sphincter. Surg Gastroenterol Oncol. 2020;25(3):121-4. doi: 10.21614/sgo-25-3-121
18. Andolfi C, Plana A, Furno S, Fisichella PM. Erratum to: Paraesophageal hernia and reflux prevention: Is one fundoplication better than the other? World J Surg. 2017;41(10):2572. doi: 10.1007/s00268-017-4062-z
19. Cameron AJ, Higgins JA. Linear gastric erosion. A lesion associated with large diaphragmatic hernia and chronic blood loss anemia. Gastroenterology. 1986;91(2):338-42.
20. Iliev IE, Loidl A. A 61-Year-Old Woman with Chronic Iron-Deficiency Anemia Due to a Cameron Lesion and a Response to Oral Application of Combined Poloxamer 407 with Hyaluronic Acid and Chondroitin Sulfate Following Single Treatment with Pantoprazole: A Case Report. Am J Case Rep. 2021;22:e928021. doi: 10.12659/AJCR.928021
21. Gray DM, Kushnir V, Kalra G, Rosenstock A, Alsakka MA, Patel A, et al. Cameron lesions in patients with hiatal hernias: prevalence, presentation, and treatment outcome. Dis Esophagus. 2015;28(5):448-52. doi: 10.1111/dote.12223
22. Kanani Z, Gould JC. Laparoscopic fundoplication for refractory GERD: a procedure worth repeating if needed. Surg Endosc. 2021;35(1):298-302. doi: 10.1007/s00464-020-07396-9
23. Kaneyama H, Kaise M, Arakawa H, Arai Y, Kanazawa K, Tajiri H. Gastroesophageal flap valve status distinguishes clinical phenotypes of large hiatal hernia. World J Gastroenterol. 2010;16(47):6010-5. Available from: https://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v16/i47/6010.htm
24. Siegal SR, Dolan JP, Hunter JG. Modern diagnosis and treatment of hiatal hernias. Langenbecks Arch Surg. 2017;402(8):1145-51. doi: 10.1007/s00423-017-1606-5
25. Bisogni D, Valeri A, Talamucci L, Manetti R, Giordano A, Ardu M, et al. Life-threatening bleeding for a large cameron ulcer. A novel description of a tailored-surgical strategy: report of a case and literature overview. G Chir. 2019;40(5):398-404.
26. Dietrich CG, Hübner D, Heise JW. Paraesophageal hernia and iron deficiency anemia: Mechanisms, diagnostics and therapy. World J Gastrointest Surg. 2021;13(3):222-30. doi: 10.4240/wjgs.v13.i3.222

27. Dhar J, Samanta J. The expanding role of endoscopic ultrasound elastography. Clin J Gastroenterol. 2022;15(5):841-58. doi: 10.1007/s12328-022-01662-0
28. Girgis K, Gaetani S, O'Gurek DT, Greenberg MR. Symptomatic Anemia Due to Cameron Lesions: A Case Report. Cureus. 2024;16(11):e73131. doi: 10.7759/cureus.73131
29. Le P, Nguyen HT, Dang C, Tran KN, Vo QC. A Case of Cameron Lesions: An Overlooked Cause of Anemia in Patients With Gastrointestinal Bleeding and Hiatal Hernia. Cureus. 2024;16(7):e65510. doi: 10.7759/cureus.65510
30. Li WF, Lei XP, Yu XQ, Lv L, Li XD. A case report of occult Cameron ulcer and a systematic review of the literature. Front Med (Lausanne). 2025;12:1677344. doi: 10.3389/fmed.2025.1677344
31. Singhai A, Bose R, Manoria P. Cameron lesion with severe iron deficiency anemia and review of literature. Caspian J Intern Med. 2022;13(3):639-41. doi: 10.22088/cjim.13.3.639