



**РОЗМЕЖУВАННЯ СТУПЕНІВ
ІШЕМІЧНОГО УШКОДЖЕННЯ
ПАРЕНХІМИ НИРКИ У ДІТЕЙ
ІЗ ВРОДЖЕНИМ
МІХУРОВО-СЕЧОВІДНИМ
РЕФЛЮКСОМ**

6

**ГІПОГОНАДИЗМ ЯК ФАКТОР
РИЗИКУ МЕТАБОЛІЧНОГО
СИНДРОМУ У ХВОРИХ
НА ГЕРМІНОГЕННІ ПУХЛИНИ
ЯЄЧКА ПІСЛЯ ЛІКУВАННЯ**

22

**НОРМАЛІЗАЦІЯ ФУНКЦІЇ
НИРОК У ХВОРИХ НА
АКТИВНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ**

54

**ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ
ВІДНОВЛЕННЯ ФУНКЦІЇ
СЕЧОВОГО РЕЗЕРВУАРА,
ЗАМІЩЕНОГО
ІМПЛАНТОМ ІЛЕУМУ
(ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ
ДОСЛІДЖЕННЯ)**

86

D₃ Декрістол®

НИМЕЦЬКИЙ
ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ
20 000 МО

*Вігтменер лише
1 капсула на тиждень!**

Зручні правила прийому:

**ПРОФІЛАКТИКА ДЕФІЦИТУ
ВІТАМІНУ D***

**1 капсула
на тиждень**

(незалежно від початкового рівня
у період з листопада по квітень)



**1 упаковка
на 5 місяців**

**ЛІКУВАННЯ ДЕФІЦИТУ
ВІТАМІНУ D***

**2 капсули
на тиждень**

(протягом 6–12 тижнів)

ПІТІМ

**1 капсула
на тиждень**

(протягом періоду до 6 місяців)



**2 упаковки
для подолання
дефіциту**

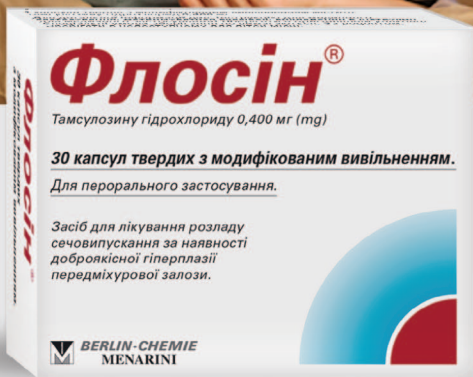
1 000 МО 2 000 МО 4 000 МО 5 600 МО 20 000 МО

* Інструкція для медичного застосування препарату Декрістол 20 000 МО. Круглі прозорі м'які капсули, по 20 капсул. Реєстраційне посвідчення № UA/17901/01/01, наказ МОЗ України від 30.07.2021 р. № 1605. Будь ласка, зверніть увагу! Більш детальна інформація викладена в інструкції з медичного застосування препарату, також її можна отримати у ТОВ «Мібе Україна». Склад: 1 капсула містить колекальциферолу 200 мкг, що відповідає 0,5 мкг, або 20 000 МО, вітаміну D₃. Показання: Лікування клінічно підтвердженого дефіциту вітаміну D у дорослих; профілактика дефіциту вітаміну D у пацієнтів з високим ризиком, як доповнення до специфічної терапії остеопорозу у пацієнтів із дефіцитом вітаміну D або з високим ризиком нестачі вітаміну D. Протипоказання: Підвищена чутливість до активної речовини, арахісу, сої або будь-яких інших допоміжних речовин, що містяться в лікарському засобі. Гіперкальціємія. Гіперкальціурія. Гіпервітаміноз D. Псевдогіпопаратиреоз. Нефролітіаз. Ниркова недостатність. Саркоїдоз. Туберкульоз. Додатковий прийом вітаміну D. Побічні реакції: зафіксовані на тлі прийому. Нечасто (від 1/1000 до < 1/100): Гіперкальціємія та гіперкальціурія. Детальна інформація про можливі побічні реакції міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Дата останнього перегляду інструкції – 30.07.2021 р. Категорія відпуску: За рецептом. Certificate of Free Sale Декрістол D₃ – 1000 МО, 18 грудня 2017 р.; 2000 МО, 14 серпня 2017 р.; 4000 МО, 4 грудня 2017 р.; 5600 МО, 14 серпня 2017 р.

mibe

Виробник: **mibe GmbH** Arzneimittel, Німеччина
www.dekristol.com.ua
Представник в Україні: ТОВ «МІБЕ УКРАЇНА»,
01021, м. Київ, Кловський узвіз, 13 Тел./факс: (044) 254 39 36

Інформація про лікарський засіб для розміщення у спеціалізованих
виданнях, призначених для медичних установ, лікарів та фармацевтич-
них працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конферен-
ціях, симпозиумах з медичної тематики.



Флосін®

тамсулозину гідрохлориду 0,4 мг

Лікування функціональних розладів з боку нижніх сечовивідних шляхів при доброякісній гіперплазії передміхурової залози¹

- Швидкий початок дії²
- Уроселективний³: не викликає клінічно значущого зниження АТ¹
- Діє цілодобово¹

СКРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу ФЛОСІН® (FLOSIN®)¹

ЛІКАРСЬКА ФОРМА. Капсули тверді з модифікованим вивільненням. **ПОКАЗАННЯ.** Лікування функціональних розладів з боку нижніх сечовивідних шляхів при доброякісній гіперплазії передміхурової залози. **ПРОТИПОКАЗАННЯ.** Підвищена чутливість до діючої речовини, включаючи медикаментозно-індукований ангіонабряк, або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу; наявність в анамнезі ортостатичної гіпотензії; тяжка печінкова недостатність. **СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ.** Одна капсула щодня, яку приймають після сніданку або першого живлення їжі за день. **ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ:** запаморочення, головний біль, неприємність, відчуття серцебиття, ортостатична гіпотензія; риніт; запор, діарея, нудота, блювання; висипання, свербіж, кропив'янка, ангіонабряк розлади еякуляції, включаючи ретроградну еякуляцію і недостатність еякуляції, пріапізмі; астенія та інші. **КАТЕГОРІЯ ВІДПУСКУ.** За рецептом.

ВИРОБНИК. Менаріні-Фон Хейден ГмбХ. **МІСЦЕЗНАХОДЖЕННЯ.** Лейпцігер штрассе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина.

¹Обов'язково уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу ФЛОСІН®, затвердженою наказом МОЗ України № 1635 від 07.09.2018, а саме з повним переліком побічних ефектів, особливостей застосування, способом застосування та дозами.

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ФЛОСІН®, затверджена наказом МОЗ України № 1635 від 07.09.2018, Р.П. № UA/8350/01/01. 2. Lepor H. Phase III multicenter placebo-controlled study of tamsulosin in benign prostatic hyperplasia. Tamsulosin Investigator Group//Urology. 1998. Jun; 51(6):892-900. 3. Lowe FC. Summary of Clinical Experiences With Tamsulosin for the Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia. Reviews in Urology. 2005;7(Suppl 4):S13-S21. 4. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ПРОСТАМОЛ® УНО, затверджена наказом МОЗ України № 2374 від 28.10.2021, Р.П. № UA/10417/01/01.

*Фармакологічні властивості.

За додатковою інформацією щодо лікарських засобів звертатися до Представництва «Берлін-Хемі / А. Менаріні Україна ГмбХ». м. Київ, 02098, вул. Березняківська, 29. Тел.: +38 (044) 494 33 88. Факс: +38 (044) 494 33 89. Інформація про лікарські засоби. Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. UA-Pro-25-2021-V1-Press. Останній перегляд 29.11.2021.

Простамол® УНО

густого спиртового екстракту із плодів пальми піллоподібної (Serenoa repens) 320 мг

Лікування дорослих чоловіків із утрудненим сечовипусканням при доброякісній гіперплазії передміхурової залози I та II стадії за класифікацією Alken⁴

- Гальмування росту тканин передміхурової залози^{4*}
- Зменшення розладів сечовипускання⁴
- Протизапальна і протинабрякова дія^{4*}
- Не впливає на статеву функцію⁴

СКРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу ПРОСТАМОЛ® УНО (PROSTAMOL® UNO)⁴

ЛІКАРСЬКА ФОРМА. Капсули м'які. **ПОКАЗАННЯ.** Простамол® Уно застосовується для лікування дорослих чоловіків із утрудненим сечовипусканням при доброякісній гіперплазії передміхурової залози I та II стадії за класифікацією Alken. **ПРОТИПОКАЗАННЯ.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до інших допоміжних речовин. **СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ.** Дозування. Простамол® Уно приймають по 1 м'якій капсулі 1 раз на добу в один і той же час. **ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ:** нечасто – нудота, блювання, діарея, біль у животі (особливо при прийомі препарату натще); частота невідома – алергічні реакції або реакції гіперчутливості, головний біль. **КАТЕГОРІЯ ВІДПУСКУ.** Без рецепта.

ВИРОБНИК. БЕРЛІН-ХЕМІ АГ. **МІСЦЕЗНАХОДЖЕННЯ.** Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.

⁴Обов'язково уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу ПРОСТАМОЛ® УНО, затвердженою наказом МОЗ України № 2374 від 28.10.2021, а саме з повним переліком побічних ефектів, особливостей застосування, способом застосування та дозами.



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

ЗДОРОВ'Я ЧОЛОВІКА 1-2 (80-81)/2022

ЗАСНОВНИКИ

ДУ «ІНСТИТУТ УРОЛОГІЇ
НАМН УКРАЇНИ»

ЩЕРБІНСЬКА О.С.

*Наказом МОН України № 241 від 09.03.2016
журнал «Здоров'я чоловіка» включено
до переліку наукових фахових видань України
в галузі медичних наук.
У виданні можуть бути опубліковані основні
результати дисертаційних робіт*

*Згідно з Наказом Міністерства освіти і науки
України від 28.12.2019 № 1643 науково-практичний
журнал «Здоров'я чоловіка» включено до Категорії
«Б» Переліку наукових фахових видань України*

*Журнал «Здоров'я чоловіка» реферується
Інститутом проблем реєстрації інформації
НАН України*

*Журнал «Здоров'я чоловіка» включено
у реферативну базу «Україніка наукова»,
а також у міжнародні наукометричні
та пошукові бази.
Статтям журналу «Здоров'я чоловіка»
присвоюється DOI*

РЕКОМЕНДОВАНО

Вченою радою ДУ «Інститут урології імені академіка
О.Ф. Возіанова НАМН України»
Протокол № 3 від 06.06.2022.

Підписано до друку 30.06.2022.

Статті, що публікуються в журналі «Здоров'я чоловіка», –
рецензовані.
Відповідальність за достовірність фактів та інших
відомостей у публікаціях несуть автори.
Відповідальність за зміст реклами, а також за відповідність
наведених у рекламі відомостей вимогам законодавства
несуть рекламодавці.
Редакція і видавці не несуть відповідальності за достовірність
інформації, опублікованої в рекламних матеріалах.
Думка редакції може не збігатися з думкою авторів публікації.
Передрук матеріалів – тільки з письмового дозволу редакції.
При передруці посилання на журнал «Здоров'я чоловіка»
обов'язкове.

АДРЕСА ДЛЯ КОРЕСПОНДЕНЦІЇ, ТЕЛЕФОНІ РЕДАКЦІЇ ТА ВИДАВЦІВ

Україна, 03039, Київ, а/с № 4.
Тел.: +38(044) 257-27-27, +38(067) 233-75-91.
E-mail: alexandra@professional-event.com

НАШ ПЕРЕДПЛАТНИЙ ІНДЕКС: 01666

З питань передплати або придбання журналу звертатися
до поштових відділень зв'язку, до редакції або на сайт:
www.health-man.com.ua

Тираж – 3000 прим.
Періодичність видання – 4 номери на рік.

Свідоцтво про державну реєстрацію друкованого
засобу масової інформації
КВ 21040-10840ПР от 17.11.2014 г.

Фотовид і друк

«Наша друкарня» ФОП Симоненко О.І.
Київська обл. м. Бориспіль, вул. Київський шлях, 75, кв. 63.
Тел. +38(067) 172-86-37

© Інститут урології НАМН України, 2022
© Щербінська О.С., 2022
© Professional-Event, 2022

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ
МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ

ДУ «ІНСТИТУТ УРОЛОГІЇ НАМН УКРАЇНИ»
АСОЦІАЦІЯ СЕКСОЛОГІВ ТА АНДРОЛОГІВ УКРАЇНИ

ЗДОРОВ'Я ЧОЛОВІКА HEALTH OF MAN ЗДОРОВЬЕ МУЖЧИНЫ

Всеукраїнський науково-практичний журнал
Офіційне видання Асоціації сексологів та андрологів України

ВИДАЄТЬСЯ ЗА ПІДТРИМКИ
УКРАЇНСЬКОГО ІНСТИТУТУ СЕКСОЛОГІЇ
І АНДРОЛОГІЇ

Головний редактор

І.І. Горпинченко – доктор мед. наук, проф.,
генеральний директор Українського інституту сексології і андрології,
завідувач відділом сексопатології і андрології ДУ «Інститут урології
імені академіка О.Ф. Возіанова НАМН України»

Редакционная коллегия

С.О. Возіанов
Б.М. Ворнік
А.Ц. Боржівський
С.В. Головка
Ю.М. Гурженко
Ф.І. Костєв
Г.С. Кочарян
В.М. Лісовий
З.С. Маршанія (Грузія)
О.Д. Нікітін
С.П. Пасечніков
А.І. Сагалевиц
А.М. Ситенко
В.В. Спиридоненко
В.П. Стусь
О.С. Федорук
В.В. Черненко
С.М. Шамраєв
О.В. Шуляк
Dimitris Hatzichristou (Греція)
Juza Chen (Ізраїль)

ДИРЕКТОР ПРОЕКТУ

О.С. Щербінська, доктор мед. наук

ДИРЕКТОР З РЕКЛАМИ

І.М. Лукавенко

ВІДПОВІДАЛЬНИЙ СЕКРЕТАР

О.О. Попільнюк

РЕКЛАМА

К.О. Панова

ЛІТЕРАТУРНИЙ РЕДАКТОР

Л.В. Сухих

ДИЗАЙН ТА ВЕРСТКА

А.О. Бондаренко

HEALTH OF MAN 1-2 (80-81)/2022

FOUNDERS

SI «INSTITUTE OF UROLOGY NAMS OF UKRAINE»

SHCHERBINSKA O.S.

Journal «Health of man» is included into the list of scientific specialized Ukrainian editions in the field of medical sciences by the Order of the Ministry of Education and Science of Ukraine N241 from 09.03.2016. The main results of the dissertation researches can be published in the journal.

According to the order of the Ministry of Education and Science of Ukraine 28.12.2019 № 1643 scientific and practical journal «Health of man» is included in Category «B» of the List of scientific professional publications of Ukraine.

Journal «Health of man» is reviewed by the Institute of Information Recording of NAS of Ukraine

Journal «Health of man» is included in the abstracts database «Ukrainika naukova», in the international scientometric and search databases. Articles of the journal «Health of man» are assigned DOI.

RECOMMENDED BY

Academic Council of SI «Academician O.F.Vozianov Institute of Urology of NAMS of Ukraine» Protocol No 3 from 06.06.2022.

Passed for printing 30.06.2022.

Articles published in the journal «Health of man» – reviewed.

Authors are responsible for accuracy of the facts and other information in the publication. Advertisers are responsible for the content of advertising, as well as those appearing in the advertisement information requirements of the law. The editors and publishers are not responsible for the accuracy of the information published in promotional materials.

Editorial opinion may not coincide with the opinion of the authors of the publication.

Reprinting material only with the written permission of the publisher.

When reprinting reference to the journal «Health of man» is obligatory.

EDITORIAL OFFICES ADDRESS AND TELEPHONE OF PUBLISHERS

Ukraine, 03039, Kyiv, p/b 4
Tel.: +38(044) 257-27-27, +38(067) 233-75-91.
E-mail: alexandra@professional-event.com

OUR SUBSCRIPTION INDEX: 01666

To subscribe or purchase – please contact post offices, journal office or site : www.health-man.com.ua

Circulation – 3000 copies
Periodicity – 4 issues per year

Certificate of Registration
KB N21040-10840 IIP from 17.11.2014

Imagewriter and Printing

“OUR PRINTING” FOP Simonenko OI
Kyiv region Boryspil, street Kyivsky Shliakh, 75, apt. 63.
Tel. +38 (067) 172-86-37

© SI «Institute of Urology NAMS of Ukraine», 2022

© Shcherbinska O. S., 2022

© Professional-Event, 2022

NATIONAL ACADEMY OF MEDICAL SCIENCE OF UKRAINE
SI “INSTITUTE OF UROLOGY NAMS OF UKRAINE”
ASSOCIATION OF SEXOLOGISTS AND ANDROLOGISTS OF UKRAINE

HEALTH OF MAN ЗДОРОВ'Я ЧОЛОВІКА ЗДОРОВЬЕ МУЖЧИНЫ

Ukrainian scientific and practical journal

Official journal of the Association of Sexologists and Andrologists of Ukraine

PUBLISHED WITH THE SUPPORT OF UKRAINE INSTITUTE OF SEXOLOGY AND ANDROLOGY

Editor-in-chief

I.I. Gorpynchenko – Dr. med. Sciences, professor, Chief Executive Officer of the Ukrainian Institute of Sexology and Andrology, head of the Department of Sexopathology and Andrology of State Institution “Institute of Urology named by Acad. O.F. Vozianov of the NAMS of Ukraine”

Editorial board

S.O. Vozianov
B.M. Vornik
A.Ts. Borzhievsky
S.V. Golovko
Yu.M. Hurzhenko
F.I. Kostiev
G.S. Kocharyan
V.M. Lisovyi
Z.S. Marshania (Georgia)
O.D. Nikitin
S.P. Pasechnikov
A.I. Sahalevych
A.M. Sytenko
V.V. Spyrndonenko
V.P. Stus
O.S. Fedoruk
V.V. Chernenko
S.M. Shamraiev
O.V. Shuliak
Dimitris Hatzichristou (Greece)
Juza Chen (Israel)

PROJECT DIRECTOR

O.S. Shcherbinska, Dr. med. Sciences

ADVERTISING DIRECTOR

I.M. Lukavenko

RESPONSIBLE SECRETARY

O.O. Popilniuk

ADVERTISING

K.O. Panova

LITERARY EDITOR

L.V. Sukhykh

DESIGN AND LAYOUT

A.O. Bondarenko

TABLE OF CONTENTS №1-2 (80-81)/2022

TOPICAL ISSUES

Distinction of degrees of ischemic kidney parenchymal injury in children with congenital vesicoureteral reflux (according to enzymological criteria)
G.G. Nikulina, L.Ya. Migal, V.F. Petersburgsky, O.A. Kalishchuk, I.Ye. Serbina 6

Rationale for the use of Serenoa repens extract for inflammatory processes in the prostate
Yu.M. Gurzhenko, V.V. Spirydonenko 10

FOR PRACTICING PHYSICIANS

Dustarin in the treatment of patients with dustarin in the treatment of patients with benign prostatic hyperplasia
V.A. Slobodyanyuk 16

Hypogonadism as a risk factor for metabolic syndrome and vascular diseases in patients with germ cell tumors of the testis after treatment
A.V. Sakalo, I.I. Khimich, V.S. Sakalo, Yu.Yu. Kuranov, M.V. Diatel, B.M. Navrotskyi, A.M. Valchishin 22

Frequency and consequences of lymphocele formation after extended lymphdissection in patients undergoing open retropubic prostatectomy
S.V. Golovko, V.R. Balabanyk 27

SEXOLOGY AND ANDROLOGY

Hypoactive libido: neurohumoral characteristics, regions of the brain regulating sexual desire, and its reactions to erotic stimuli
G. S. Kocharyan 33

Clinical and laboratory characteristics of chronic prostatitis / chronic pelvic pain syndrome
K.R. Nurimanov, O.A. Nedogonova, M.A. Shcherban 42

Pathological sexual stereotype caused by masturbation using porn videos with participation of transsexuals/transvestites
G. S. Kocharyan 49

UROLOGY

Normalization of kidney function in patients with active tuberculosis
S.O. Vozianov, S.P. Pasechnikov, S.M. Shamrayev, P.I. Stepanov 54

Dexmedetomidine in the program of multimodal low-opioid anesthesia during laparoscopic surgery in urology
T.V. Ovsienko 62

LECTURES AND REVIEWS

Current assessment of the use of angioembolization in radical and palliative surgical treatment of kidney cancer (Literature review)
S.V. Golovko 68

Thromboprophylaxis in Urological and Andrological Surgery (Review article)
V.I. Zaitsev 74

Treatment of patients and mechanisms of development of combined of urolithiasis and kidney tumors (Literature review)
V.A. Slobodyanyuk 80

EXPERIMENTAL MEDICINE

Pathogenetic features of restoring of urinary reservoir function, which was replaced by an ileum implant (Experimental study)
R.V. Savchuk, F.I. Kostyev, O.N. Kolosov, A.I. Zadorognuk, R.V. Bakhchiev, S.S. Shataliuk, S.V. Bohatskyi 86

ЗМІСТ №1-2 (80-81)/2022

АКТУАЛЬНІ ТЕМИ

Розмежування ступенів ішемічного ушкодження паренхіми нирки у дітей з вродженим міхурово-сечовідним рефлюксом (за ензимологічними критеріями)
Г.Г. Нікуліна, Л.Я. Мигаль,
В.Ф. Петербургський, О.А. Каліщук,
І.Є. Сербіна..... 6

Обґрунтування використання екстракту *Serepoa repens* при запальних процесах у передміхуровій залозі
Ю.М. Гурженко, В.В. Спиридоненко 10

НА ДОПОМОГУ ЛІКАРЮ-ПРАКТИКУ

Дустарін у лікуванні хворих на доброякісну гіперплазію передміхурової залози
В.А. Слободянюк 16

Гіпогонадизм як фактор ризику метаболічного синдрому у хворих на герміногенні пухлини яєчка після лікування
А.В. Сакало, І.І. Хіміч, В.С. Сакало,
Ю.Ю. Куранов, М.В. Дятел,
Б.М. Навроцький, А.М. Вальчишин 22

Частота та наслідки формування лімфоцеле після розширеної лімфодисекції при виконанні відкритої позадулонної простатектомії
С.В. Головка, В.Р. Балабаник..... 27

СЕКСОЛОГІЯ ТА АНДРОЛОГІЯ

Гіпоактивний статевий потяг: нейрогуморальні характеристики, ділянки головного мозку, що регулюють сексуальне бажання, і його реакції на еротичні стимули
Г.С. Кочарян..... 33

Клініко-лабораторна характеристика хронічного простатиту / синдрому хронічного тазового болю
К.Р. Нуріманов, О.А. Недогонова,
М.А. Щербань 42

Патологічний сексуальний стереотип, зумовлений мастурбацією з використанням порнографічних відеосюжетів за участю транссексуалів/трансвеститів
Г.С. Кочарян..... 49

УРОЛОГІЯ

Нормалізація функції нирок у хворих на активний туберкульоз
С.О. Возіанов, С.П. Пасечніков,
С.М. Шамраєв, П.І. Степанов..... 54

Дексмететомідин у програмі мультимодальної малоопіюдної анестезії під час проведення лапароскопічних оперативних втручань в урології
Т.В. Овсієнко 62

ЛЕКЦІЇ ТА ОГЛЯДИ

Сучасна оцінка застосування ангіоемболізації в радикальному та паліативному хірургічному лікуванні раку нирки (Огляд літератури)
С.В. Головка 68

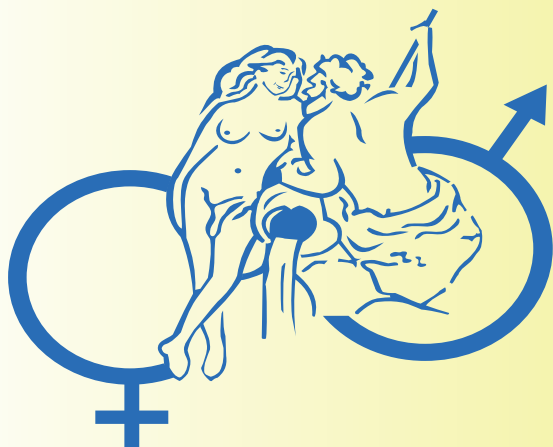
Thromboprophylaxis in Urological and Andrological Surgery (Review article)
V.I. Zaitsev 74

Механізми розвитку та лікування хворих при поєднанні сечокам'яної хвороби та пухлини нирки (Огляд літератури)
В.А. Слободянюк 80

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

Патогенетичні особливості відновлення функції сечового резервуара, заміщеного імплантом ілеуму (Експериментальне дослідження)
Р.В. Савчук, Ф.І. Костєв, О.М. Колосов,
А.І. Задорожнюк, Р.В. Бахчєв,
С.С. Шаталюк, С.В. Богацький..... 86

УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ СЕКСОЛОГІЇ ТА АНДРОЛОГІЇ



СЕКСОЛОГІЯ АНДРОЛОГІЯ ГІНЕКОЛОГІЯ ХІРУРГІЯ УРОЛОГІЯ



- сексуальні розлади у чоловіків та жінок
- захворювання статевої сфери у дітей
- хірургічне лікування порушень ерекції
- урологічні та андрологічні захворювання
- інфекції, що передаються статевим шляхом
- гінекологія: консервативне та хірургічне лікування
- безпліддя подружньої пари
- хірургічні хвороби та пластична хірургія
- консультації з питань сімейної та дитячої психології, психотерапія
- лабораторна діагностика, УЗД, доплерографія
- усі види масажу, лікувальна сауна
- стаціонар

www.sexology.com.ua
e-mail: sexology@sexology.com.ua

(044) 486 5887

НАША АДРЕСА: 04053, м. Київ, вул. Володимира
Винниченка, 9-А, корп. 2, поверх 3

Розмежування ступенів ішемічного ушкодження паренхіми нирки у дітей з вродженим міхурово-сечовідним рефлюксом (за ензимологічними критеріями)

Г.Г. Нікуліна, Л.Я. Мигаль, В.Ф. Петербургський, О.А. Каліщук, І.Є. Сербіна

«ДУ «Інститут урології імені академіка О.Ф. Возіанова НАМН України»

(раніше – ДУ «Інститут урології НАМН України»), м. Київ

Мета дослідження: оцінювання можливості визначення рівнів активності N-ацетил-β-D-глюкозамінідази В (НАГ В) сечі як ензимологічного маркера розмежування ступенів ішемічного ушкодження паренхіми нирки у дітей з вродженим міхурово-сечовідним рефлюксом (МСР).

Матеріали та методи. Обстежено 49 дітей віком від 1 до 15 років з одностороннім МСР та 25 практично здорових дітей. Активність НАГ В у сечі визначали до початку реконструктивного лікування. Межі референтних інтервалів рівнів активності ферменту в сечі здорових дітей розраховували за формулою $M \pm 1,5\sigma$.

За персоналізованим аналізом хворих було розподілено на три групи: 1-а група – 13 хворих (рівні активності НАГ В сечі становили від 0,8 до 2,3 од.); 2-а група – 14 хворих (рівні активності НАГ В сечі – від 2,4 до 4,5 од.); 3-я група – 22 пацієнти (рівні активності НАГ В сечі – від 4,6 до 10,5 од.).

Результати. У сечі здорових дітей активність НАГ В у середньому становить $1,56 \pm 0,096$ од., $\sigma = 0,48$, референтні рівні реєстрували від 0,8 до 2,3 од. У сечі 1-ї групи рівні активності НАГ В дорівнюють $1,61 \pm 0,13$ од., відповідають значенням контролю та оцінюються як нульовий ступінь ішемічного ушкодження паренхіми нирки; у сечі 2-ї групи – $3,97 \pm 0,17$ од., перевищують середні значення контролю у 1,6–2,9 раза та оцінюються як помірний (I) ступінь ішемічного ушкодження паренхіми нирки; у сечі 3-ї групи – $7,50 \pm 0,39$ од., перевищують середні значення контролю у 3 рази та більше та оцінюються як виражений (II) ступінь ішемічного ушкодження паренхіми нирки ($p_{2,3-1} < 0,001$; $p_{3-2} < 0,001$).

Висновки. Встановлена доцільність визначення рівнів активності N-ацетил-β-D-глюкозамінідази В як ензиму з вираженими реноспецифічними властивостями у сечі дітей з вродженим міхурово-сечовідним рефлюксом в якості ензимологічного маркера розмежування ступенів ішемічного ушкодження паренхіми нирки (0, I, II). Доведена необхідність своєчасного попередження розвитку та прогресування у хворих грізних ускладнень шляхом своєчасного призначення відповідно оптимальної корекуючої терапії.

Ключові слова: вроджений міхурово-сечовідний рефлюкс, діти, ензими, сеча.

Distinction of degrees of ischemic kidney parenchymal injury in children with congenital vesicoureteral reflux (according to enzymological criteria)

G.G. Nikulina, L.Ya. Migal, V.F. Petersburgsky, O.A. Kalishchuk, I.Ye. Serbina

The objective: to evaluate the possibility of determining the levels of activity of N-acetyl-β-D-glucosaminidase B (NAG B) in urine as an enzymological marker of differentiation of ischemic damage to the renal parenchyma in children with congenital vesicoureteral reflux (VUR).

Materials and methods. 49 children aged 1 to 15 years with a verified diagnosis of unilateral VUR and 25 practically healthy children were examined. NAG B activity in urine was determined before reconstructive treatment. The limits of the reference intervals of the levels of enzyme activity in the urine of healthy children were calculated by the formula $M \pm 1,5\sigma$.

According to the personalized analysis the patients were divided into 3 groups: group 1 – 13 patients (the levels of NAG activity in the urine are registered from 0.8 to 2.3 units); group 2 – 14 patients (the levels of NAG activity in the urine – 2.4 to 4.5 units); group 3 – 22 patients (the levels of NAG activity in urine – 4.6 to 10.5 units).

Results. In the urine of healthy children, the activity of NAG B averages 1.56 ± 0.096 units, $\sigma = 0.48$, reference levels are recorded from 0.8 to 2.3 units. In the urine of the 1st group, the levels of NAG B activity are equal to 1.61 ± 0.13 units correspond to the control values and are evaluated as zero degree of ischemic damage of a renal parenchyma; in the urine of the 2nd group – 3.97 ± 0.17 units exceed the average control values by 1.6–2.9 times and are assessed as moderate or I degree of ischemic damage to the renal parenchyma; in the urine of the 3rd group – 7.50 ± 0.39 units exceed the average control values by 3 times or more and are assessed as severe or II degree of ischemic damage to the renal parenchyma ($p_{2,3-1} < 0,001$; $p_{3-2} < 0,001$).

Conclusions. The expediency of determining the activity levels of N-acetyl-β-D-glucosaminidase B in the urine of children with congenital vesicoureteral reflux, as an enzyme with pronounced renospecific properties and as enzyme marker for differentiating the degrees of ischemic damage (0, I, II) of the renal parenchyma was established. Activity levels of NAG B can be used as well for timely prevention of the development and progression severe complications through the timely appointment of the appropriate optimal corrective therapy.

Keywords: congenital vesicoureteral reflux, children, enzymes, urine.

Вроджений міхурово-сечовідний рефлюкс (МСР), тобто ретроградне надходження сечі із сечового міхура у напрямку нирок, є однією з найбільш поширених вад сечовидільної системи у дітей та посідає провідне місце у структурі дитячої урологічної патології [1, 2]. За даними клініки дитячої урології ДУ «Інститут урології імені О.Ф. Возіанова НАМН України», МСР становить 10% усіх захворювань сечовидільної системи у дітей, які перебувають у стаціонарі [1].

Наявність вродженого МСР спричинює поширення інфекції із сечового міхура у верхні сечові шляхи та нирки, тобто зумовлює виникнення пієлонефриту та його грізних ускладнень – нефрогенної гіпертензії, рефлюкс-нефропатії, вторинно-зморщеної нирки та ниркової недостатності. У дітей, які лікуються з приводу інфекцій сечової системи, вроджений МСР діагностують у 16–77% випадків [1].

Незадовільні результати діагностики цієї вродженої патології можуть призвести до незадовільного прогнозу подальшого перебігу хвороби, її лікування та до прогресування у цих хворих патологічного процесу. Зворотний потік сечі має ушкоджуючу дію на паренхіму нирки, найбільш тяжкі наслідки виявляють при надходженні вмісту сечового міхура аж до збиральних трубок, особливо при довготривалій дії. Тому патологічні зміни при МСР охоплюють не тільки сечові шляхи, але і паренхіму нирок, тобто може розвинути рефлюкс-нефропатія, яка на сьогодні є основним ускладненням МСР та, зі свого боку, є абсолютним показанням до хірургічної корекції рефлюксу при будь-якому ступені останнього.

На сучасному етапі розвитку дитячої клінічної урології та нефрології встановлено, що у 40–60% пацієнтів з МСР спостерігаються нефросклеротичні зміни [3]. Навіть за умов стерильної сечі наявність високого рефлюксу призводить до тяжких наслідків ішемічного ушкодження нирок. Вираженість цього ушкодження у різних пацієнтів з різних причин може коливатися, що й зумовлює актуальність своєчасного оцінювання ступеня ішемічних розладів у паренхімі нирок у цих дітей та, відповідно, своєчасного застосування ренопротекції у післялікувальний період.

Отже, розмежування ступенів ішемічних ушкоджень у паренхімі нирки у дітей з вродженим МСР є необхідним для подальшої диференціації лікувальної тактики.

У зв'язку з тим, що нирки є найбільшим джерелом ензимів, які визначаються у сечі [4], їхня реакція у відповідь на розвиток ішемічних процесів у паренхімі нирок є найбільш ранньою, особливо це стосується реноспецифічних ензимів лізосом, таких, як канальцевий лізосомний ензим N-ацетил-β-D-глюкозамінідаза (НАГ) та особливо її термостабільний ізофермент N-ацетил-β-D-глюкозамінідаза В (НАГ В), який зазвичай має більш виражені реноспецифічні властивості, ніж загальна НАГ [4–7]. Визначення рівнів активності саме ізоферменту НАГ В у сечі дітей із вродженим МСР вірогідно є найбільш інформативним методом, що має об'єктивно виявляти не тільки наявність гіпоксично-ішемічного ушкодження канальцевого епітелію паренхіми нирки, але і ступінь цього ушкодження.

Виражені реноспецифічні властивості активності загальної НАГ та особливо її термостабільного ізоферменту НАГ В підтверджено високим вмістом цих ензимів у нирках – переважно у епітелії проксимальних канальців великою молекулярною масою (~130–150 кД),

що набагато перевищує нирковий поріг, та подібністю співвідношення ізоферментів НАГ у сечі здорових осіб до їхнього співвідношення у тканині нирок [4, 8–9], а не в сироватці крові. Це свідчить про потрапляння ензимів у сечу із канальцевого відділу нефрону, а не за рахунок фільтрації крізь гломерули.

Розвиток ішемічних розладів у паренхімі нирки внаслідок порушення сегментарного кровопостачання її коркового шару також підтверджено в умовах експерименту [10]. Незважаючи на те, що на сьогоднішній день пошук діагностично інформативних, безпечних та неінвазивних біомаркерів раннього ушкодження паренхіми нирок постійно триває [5, 6, 11–14], у сучасній вітчизняній та іноземній фаховій літературі не виявлено публікацій щодо критеріїв розмежування ступенів ішемічного ушкодження паренхіми нирки у дітей з вродженим МСР.

Мета дослідження: оцінювання можливості визначення рівнів активності ізоферменту НАГ В у сечі як ензимологічного маркера розмежування ступенів ішемічного ушкодження паренхіми нирки у дітей з вродженим МСР.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проведені у відділі дитячої урології та в лабораторії біохімії ДУ «Інститут урології імені О.Ф. Возіанова НАМН України». Було обстежено 49 дітей (38 дівчаток та 11 хлопчиків) віком від 1 до 15 років з верифікованим діагнозом однобічного міхурово-сечовідного рефлюксу (виключення впливу протилежної нирки на показники ферментативної активності у сечі із сечового міхура).

До групи контролю увійшли 25 співставних за віком та статтю практично здорових дітей з нормальними аналізами сечі та без органічних захворювань нирок в анамнезі.

Функція нирок хворих дітей на момент дослідження збережена, гострого або загострення хронічного пієлонефриту не спостерігалось.

Ензимологічну активність термостабільного ізоферменту НАГ В у сечі дітей розраховували у відносних одиницях – у мікромолях р-нітрофенолу, що утворився за 1 год інкубації, з розрахунку на 1 ммоль креатиніну сечі (мкмоль/год/ммоль креатиніну) [7]. Активність ензиму у сечі визначали до реконструктивного лікування МСР.

Метод визначення рівнів активності НАГ В у сечі є точним, тобто помилка у двох паралельних визначеннях рівнів цього ензиму становить ±3,7%.

Для статистичного аналізу даних розраховували середню арифметичну величину та її похибку ($M \pm m$), середнє квадратичне відхилення (σ), яке використовували для встановлення меж референтних інтервалів рівнів активності ферменту, що досліджувався, за формулою $M \pm 1,5 \sigma$ [15] у сечі здорових дітей (група контролю).

Статистичну вірогідність результатів досліджень оцінювали за t-критерієм Стьюдента за допомогою програмного забезпечення Microsoft Excel.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Отримані результати продемонстрували, що в сечі здорових дітей активність НАГ В у середньому становить $1,56 \pm 0,096$, $\sigma = 0,48$. З урахуванням формули $M \pm 1,5 \sigma$ рівні активності НАГ В у сечі реєструють у діапазоні від 0,8 до 2,3 мкмоль/год/ммоль креатиніну, тобто рівні її активності у цьому діапазоні відповідають фізіологічним або контрольним значенням.

Результати персоналізованого аналізу з урахуванням кількісних величин рівнів активності каналцевого лізосомного термостабільного ферменту НАГ В дозволили розподілити хворих на три групи:

- 1-а група – 13 хворих, де рівні активності НАГ В сечі реєструють у діапазоні від 0,8 до 2,3 мкмоль/год/ммоль креатиніну, тобто рівні їхньої активності відповідають фізіологічним або контрольним значенням;
- 2-а група – 14 хворих, де рівні активності НАГ В сечі реєструють у діапазоні від 2,4 до 4,5 мкмоль/год/ммоль креатиніну;
- 3-я група – 22 пацієнти, де рівні активності НАГ В сечі реєструють в інтервалі від 4,6 до 10,5 мкмоль/год/ммоль креатиніну.

Встановлено, що у сечі хворих 1-ї групи рівні активності НАГ В у середньому дорівнюють $1,61 \pm 0,13$ мкмоль/год/ммоль креатиніну, що відповідає значенням контрольної групи та свідчить про відсутність ішемічного ушкодження паренхіми нирки у цих пацієнтів (нульовий (0) ступінь ішемічного ушкодження паренхіми нирки).

У сечі пацієнтів 2-ї групи рівні НАГ В у середньому становлять $3,97 \pm 0,17$ мкмоль/год/ммоль креатиніну, а чисельні величини активності перевищують середні значення контролю в 1,6–2,9 рази (помірний або перший (I) ступінь ішемічного ушкодження паренхіми нирки у цих пацієнтів).

У сечі хворих 3-ї групи дані НАГ В у середньому дорівнюють $7,50 \pm 0,39$ мкмоль/год/ммоль креатиніну, а чисельні рівні активності перевищують середні значення контролю у 3 рази та більше (виражений або другий (II) ступінь ішемічного ушкодження паренхіми нирки у цих пацієнтів) (рисунок).

Порівняльний аналіз зазначених вище рівнів активності НАГ В сечі продемонстрував, що поміж групами, які досліджувалися, існує статистично достовірна різниця ($p_{2,3-1} < 0,001$; $p_{3-2} < 0,001$). Тобто порівняльний аналіз поміж групами хворих із різним ступенем ішемічного ушкодження паренхіми нирки демонструє наявність вираженої та статистично доведеної залеж-

ності між інтенсивністю підвищення рівнів активності каналцевого лізосомного термостабільного ферменту НАГ В у сечі з боку ураження та ступенем ішемічного ушкодження паренхіми нирки у цих пацієнтів. Наведене вище підкреслює виражену органоспецифічність щодо нирок цього ензимологічного показника та свідчить про його високу діагностичну інформативність у дітей з вродженим МСР.

Слід зазначити, що, в обстежених пацієнтів не зафіксовано порушення функції нирок, а суттєве збільшення рівнів активності НАГ В у їхній сечі підтверджує факт ішемічного ушкодження каналцевого сегмента нефрону та опосередковано свідчить про зниження рівнів цього ізоензиму в паренхімі нирки. До того ж, статистично значуще зниження рівнів активності лізосомних ензимів у тканині нирки внаслідок ішемічних розладів було підтверджено раніше в експерименті на кролях [10].

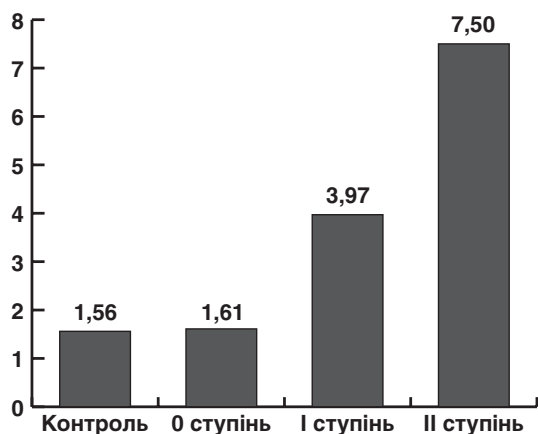
У попередньому клінічному дослідженні нами також встановлено, що у дітей з вродженим однобічним МСР рівні активності НАГ В сечі у межах нормальних величин були зареєстровані у певного відсотку хворих (від 28,6% до 12,5% залежно від ступеня важкості МСР), що свідчить про відсутність у цих дітей ушкоджень тубулярного відділу нефрону внаслідок гіпоксично-ішемічних процесів [16].

Ниркове походження НАГ В сечі людини підтверджено також за допомогою імуноферментного аналізу з використанням моноклональних антитіл [8]. Також зазначимо, що активність загальної НАГ та НАГ В у формених елементах крові не знайдено, тому в умовах лейкоцитурії або гематурії позаниркової природи екскреція цих ферментів у сечі не підвищується. Не заважає визначенню активності цих ферментів у сечі пацієнтів також незначна гемоглобін- та бактеріурія [4–6].

На практиці, враховуючи тільки перебіг хвороби, лікар може лише з деякою мірою вірогідності припустити ступінь ішемічних розладів у тубулярному епітелії нирки у даного пацієнта з МСР. За даними тільки УЗ-діагностики, доплерографії за індексом резистентності та екскреторної урографії оцінити ступінь ішемічного ушкодження паренхіми нирки також не завжди можливо. Водночас кількісні показники рівнів активності НАГ В сечі, що має виражені реноспецифічні властивості, можна вважати об'єктивними та інформативними маркерами ішемічного ушкодження паренхіми нирки у даної дитини з вродженим МСР.

Отже, проведений персоналізований аналіз отриманих результатів у сечі дітей з вродженим МСР продемонстрував:

- якщо рівні активності ферменту НАГ В не перевищують 2,3 мкмоль, тобто верхню межу його контрольних значень (0,8–2,3 мкмоль/год/ммоль креатиніну), то ішемія відсутня, а ступінь ішемічного ушкодження паренхіми нирки у цих пацієнтів у даному випадку оцінюють як нульовий (0);
- при збільшенні рівнів активності ізоферменту в 1,6–2,9 рази за його середнє контрольнє значення (до $3,97 \pm 0,17$), то ступінь ішемічного ушкодження паренхіми нирки оцінюють як помірний або перший (I);
- при збільшенні у 3,0 рази та більше за середні контрольні значення (до $7,5 \pm 0,39$) ступінь ішемічного ушкодження паренхіми нирки оцінюють як виражений або другий (II).



Активність N-ацетил-β-D-глюкозамінідази В у сечі (мкмоль/год/ммоль креатиніну) дітей із вродженими МСР відносно значень контролю залежно від ступеня ішемічного ушкодження паренхіми нирки (0, I, II)

ВИСНОВКИ

Отже, дослідження рівнів активності термостабільного ферменту НАГ В сечі є неінвазивним (біоматеріал – сеча, що отримана фізіологічно), достатньо високочутливим та діагностично інформативним методом щодо об'єктивізації розмежування трьох ступенів ішемічного ушкодження паренхіми нирки, зокрема каналцевого нефротелію, а саме: нульовий ступінь (рівні активності ензиму відповідають значенням референтної групи), перший (помірний) та другий (виражений) ступені ішемії нирки у дітей з вродженим МСР.

Проведені дослідження свідчать про доцільність визначення рівнів активності N-ацетил-β-D-глюкозамінідази В як ензиму з вираженими реноспецифічними властивостями у дітей із вродженим МСР в якості ензимологічного маркера оцінювання ступенів ішемічного ушкодження каналцевого нефротелію (0, I, II), що необхідно для своєчасного попередження розвитку та прогресування у цих пацієнтів тяжких ускладнень, зокрема, шляхом призначення таким хворим відповідної оптимальної ренопротекторної корегуючої терапії.

Відомості про авторів

Нікуліна Галина Григорівна – ДУ «Інститут урології імені академіка О.Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ; тел.: (044) 486-54-76. *E-mail: 0675076531@ukr.net*

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5189-5604>

Мигаль Людмила Якимівна – ДУ «Інститут урології імені академіка О.Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ; тел.: (044) 486-56-21

Петербургський Володимир Федорович – ДУ «Інститут урології імені академіка О.Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ; тел.: (044) 412-15-45. *E-mail: peterburgski@ukr.net*

Калішчук Олександр Аркадійович – ДУ «Інститут урології імені академіка О.Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ; тел.: (044) 412-15-45. *E-mail: oles01@ukr.net*

Сербіна Ірина Євгенівна – ДУ «Інститут урології імені академіка О.Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ; тел.: (044) 486-56-21. *E-mail: irinaserbina@gmail.com*

Information about the authors

Nikulina Galyna G. – SI «Academician O.F.Vozianov Institute of Urology of NAMS of Ukraine», Kyiv; tel.: (044) 486-54-76. *E-mail: 0675076531@ukr.net*

ORCID: 0000-0002-5189-5604

Mygal Liudmyla Ya. – SI «Academician O.F.Vozianov Institute of Urology of NAMS of Ukraine», Kyiv; tel.: (044) 486-56-21

Petersburgsky Volodymyr F. – SI «Institute of Urology named acad. O.F. Vozianov of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv; tel.: (044)412-15-45. *E-mail: peterburgski@ukr.net*

Kalishchuk Oles A. – SI «Institute of Urology named acad. O.F. Vozianov of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv; tel.: (044) 412-15-45. *E-mail: oles01@ukr.net*

Serbina Iryna Ye. – SI «Institute of Urology named acad. O.F. Vozianov of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv; tel.: (044) 486-56-21. *E-mail: irinaserbina@gmail.com*

ПОСИЛАННЯ

- Kalishchuk OA. Endoskopichne likuvannya mikhurovo-sechovidnoho refluksa u ditey z neyrohennymy dysfunktsiyamy sechovoho mikhura [avtoreferat]. Kyiv: Instytut urolohiyi AMN Ukrainy; 2006. 20 c.
- Zorkyn SN, Khvorostov YN, Smyrnov YE, Dvoryakovskyy YV, Skutyna LE. Patohenetycheskye osnovy formirovaniya u pryntsy py lecheniya obstruktyvnykh uropaty u detey. Visnyk Vinnyts koho Nats. universytetu. 2007;11(1/1):198-204.
- Chugunova OL, Dumova SV, Verbitskiy VI, Melekhina YEV, Tabolin VA. Sovremennyye metody lecheniya detey pervykh let zhizni s zabolevaniyami organov mochevoy sistemy. Vestnik pediatrii farmakol i nutritsiol. 2006;3(2):18-23.
- Babayeva NI, Lipitskaya ND, Tvorogova VN. Titov Diagnosticheskoye znacheniyе issledovaniya aktivnosti N-atsetil-b-D-glyukozaminidazy v moche (obzor literatury). Labor delo. 1991;(1):9-16.
- Mohkam M, Ghafari A. The Role of Urinary N-acetyl-beta-glucosaminidase in Diagnosis of Kidney Diseases. Ped Nephrol. 2015;3(3):84-91.
- Melnik AA. Diagnosticheskaya rol N-atsetil-b-D-glyukozaminidazy kak rannego markera povrezhdeniya pochek. Nirki. 2016;(4):37-47.
- Nikulina HH, Peterburhskyy VF, Myhal LYA, Serbina IYE, Kalishchuk OA, vynakhidnyky; Derzhavna ustanova Instytut urolohiyi NAMN Ukrainy, patentovlasnyk. Cposib prohnouzuvannya efektyvnosti rekonstruktyvnoho likuvannya ditey z vrodzhenym mikhurovo-sechovidnym refluksom. Patent Ukrainy № 123808. 2021 Lyp 02.
- Multberry B, Isaksson A. Enzyme immunoassay of β-hexosaminidase isoenzymes in human urine and renal cortex with monoclonal antibodies. Enzyme. 1989;42(1):25-30. doi: 10.1159/000469003.
- Williams MA, Jones D, Noe HN. Urinary N-acetyl-beta-glucosaminidase as a screening technique for vesicoureteral reflux. J Urol. 1994;43(4):528-30. doi: 10.1016/0090-4295(94)90248-8.
- Vozianov SO, Chernenko W, Nikulina HH, Myhal LYA, Zheltovska NI, Chernenko DV, ta in. Enzymolohichni indykatory ishemichnoho ushkodzhennya parenkhimny nyrky u khvorykh na sechokamyanu khvorobu (Kliniko-eksperymentalne doslidzhennya). Zdorovya cholovika. 2020;(3):42-5.
- Kraydashenko OV, Dolinna MO. Biomarkery poshkodzhennya nyrok u khvorykh na hipertnichnu khvorobu. Ukr zhurn nefrolo ta dializu. 2014;3(43):48-51.
- Borysov SO. Patohenetychna rol fermentatynoyi aktyvnosti N-atsetyl-b-D-hlyukozaminidazy u monitorynhu farmakokorektsiyi pry hostromu piyelonefryti, uskladnenomu tsukrovym diabetom v eksperymentі. Urol. 2020;24,4(95):344-53.
- Maydannik VG, Murenko AI. Informativnost sovremennykh markerov diabeticheskoy nefropatii u detey. Mezhdunar zhurn pediatrii akusherstva i ginekol. 2014;5(3):55-68.
- Bachurin HV, Kolomoyets YUS. Diahnostychno-prohnostychna rol tsytokiniv, interleykiniv ta biomarkeriv rannoho poshkodzhennya nyrok u khvorykh na sechokamyanu khvorobu. Urol. 2019;23,3(90):237-42.
- Vlasov W. Effektivnost' diagnosticheskikh issledovaniy. Moskva: Meditsina; 1988. 180 s.
- Myhal LYA, Nikulina HH, Serbina IYE, Seymivskyy DA, Peterburhskyy VF. Diahnostychna informatyvnyist enzymolohichnykh pokaznykiv lizosomnoho pokhodzhennya u sechi ditey z vrodzhenoyu obstruktsiyeyu verkhnikh sechovykh shlyakhiv. Lab diahnostyka. 2012;61(3):15-9.
- Peterburhskyy VF, Myhal LYA, Nikulina HH, Serbina IYE, Kalishchuk OA. Osoblyvosti zmin renospetsyfychnykh enzymiv sechi u ditey z vrodzhenym mikhurovo-sechovidnym refluksom zalezno vid yoho stupenya. V: Material online nauk-prakt koef Urolohiya, androlohiya, nefrolohiya – dosyahnennya, problemy, shlyakhy vyrishennya; 2021 Ver 09-10; Kharkiv. Kharkiv: KHNMU; 2021, s. 273-6.

Стаття надійшла до редакції 11.01.2022. – Дата першого рішення 14.01.2022. – Стаття подана до друку 18.02.2022

Обґрунтування використання екстракту *Serenoa repens* при запальних процесах у передміхуровій залозі

Ю.М. Гурженко, В.В. Спиридоненко

«ДУ «Інститут урології імені академіка О.Ф. Возіанова НАМН України»
(раніше – ДУ «Інститут урології НАМН України»), м. Київ

Фітотерапія залишається одним із найпопулярніших методів лікування початкових стадій доброякісної гіперплазії передміхурової залози (ДГПЗ). Одним з основних механізмів дії рослинних засобів є антипроліферативний та протизапальний ефекти біологічно активних субстанцій, що відбуваються у вигляді зменшення відсотку запальних інфільтратів в інтраопераційних зразках тканини простати.

Головним направленням лікування початкових стадій ДГПЗ вважається призначення рослинних інгібіторів 5α -редуктази, з яких найвідомішим є екстракт *Serenoa repens* (SESr). Цей рослинний екстракт набув поширення у світі і має одну з найбільш достовірних доказових баз, створених на основі багаторічних досліджень.

У присвячених SESr сучасних метааналізах механізми дії й докази його високої клінічної ефективності є досить чітко викладеними. Науковими дослідженнями було встановлено, що *Serenoa repens* справляє вибірково антиандрогенний, протизапальний, протинабряковий, пролактин-модулюючий та антипроліферативний ефекти, реалізація яких сумарно дозволяє вплинути як на зменшення процесів вузлової гіперпроліферації, так і на зменшення об'єму простати.

Механізми реалізації ефектів екстракту *Serenoa repens* в осіб із ДГПЗ вирізняються своєю мультифакторіальністю, а певні з них взагалі не є визначеними. Крім визнаних антифлогогенних ефектів пригнічення ланок циклооксигенази другого типу та 5 -ліпооксигеназ, сучасними дослідженнями було встановлено феномен впливу на рівні регуляторів апоптозу в клітинах передміхурової залози (ПЗ).

Гістологічний аспект поєднання осередків доброякісної гіперплазії із вогнищами хронічного запалення у тканинах простати є фактором взаємного обтяження, що спричиняє швидке прогресування стадій ДГПЗ і ризик розвитку раку передміхурової залози (РПЗ). Роль запалення у розвитку РПЗ може бути зумовлена наявністю тривалого підвищеного місцевого рівня його медіаторів, які сприяють формуванню як генетичних, так і метаболічних умов різкого порушення регуляції апоптозу. Це узгоджується з припущенням, що зміни в генах, задіяних у запальних каскадах, здатні спричинити промоцію канцерогенезу, тому стратегія спроб корекції генетичного поліморфізму за умов ДГПЗ повинна містити потужний антифлогогенний компонент.

Фармакологічні ефекти пальми *Serenoa repens* повністю відповідають патогенетичній суті профілактики основних захворювань ПЗ запального та гіперпластичного генезу, бо спрямовані на зниження вираженості двох ключових процесів: гіперпроліферації та хронічної запальної реакції, що з успіхом демонструє клінічне використання екстракту *Serenoa repens* у довготривалій терапії ДГПЗ.

Ключові слова: доброякісна гіперплазія передміхурової залози, екстракт *Serenoa repens*, хронічне запалення тканин передміхурової залози.

Rationale for the use of *Serenoa repens* extract for inflammatory processes in the prostate

Yu.M. Gurzhenko, V.V. Spirydonenko

Phytotherapy remains one of the most popular methods of treating the initial stages of benign prostatic hyperplasia (BPH). One of the main mechanisms of action of herbal remedies is antiproliferative and anti-inflammatory effects of biologically active substances, which occur in the form of reducing the percentage of inflammatory infiltrates in intraoperative samples of prostate tissue.

The main direction of treatment of the initial stages of BPH is the appointment of plant inhibitors of 5α -reductase, the most famous of which is the extract of *Serenoa repens* (SESr). This plant extract has become widespread in the world and has one of the most reliable evidence bases based on many years of research.

In modern meta-analyses of SESr, the mechanisms of action and evidence of its high clinical efficacy are quite clear. Scientific studies have shown that *Serenoa repens* can have selective antiandrogenic, anti-inflammatory, anti-edematous, prolactin-modulating and antiproliferative effects, the implementation of which in total can affect both the reduction of nodular hyperproliferation and prostate volume.

The mechanisms of realization of the effects of *Serenoa repens* extract in people with BPH are multifactorial, and some of them are not defined at all. In addition to the recognized antiphlogogenic effects of inhibition of cyclooxygenase-2 and 5-lipoxygenases, modern studies have established the phenomenon of exposure at the level of apoptosis regulators in prostate cells.

The histological aspect of the combination of foci of benign hyperplasia with foci of chronic inflammation in prostate tissues is a factor of mutual burden, which causes rapid progression of BPH stages and the risk of prostate cancer (PC). The role of inflammation in the development of PC may be due to the presence of long-term elevated local levels of its mediators, which contribute to the formation of both genetic and metabolic conditions of acute apoptosis regulation. This is consistent with the assumption that changes in genes involved in inflammatory cascades can promote carcinogenesis, so the strategy of attempts to correct genetic polymorphism under BPH should contain a strong antiphlogogenic component. The pharmacological effects of *Serenoa repens* fully correspond to the pathogenetic essence of the prevention of the main prostate diseases of inflammatory and hyperplastic origin, as they are aimed at reducing the severity of two key processes: hyperproliferation and chronic inflammatory response, which successfully demonstrates the clinical use of *Serenoa repens* extract in long-term hypertensive therapy.

Keywords: *benign prostatic hyperplasia, Serenoa repens extract, chronic inflammation of prostate tissues.*

Питання лікування захворювань передміхурової залози (ПЗ) у чоловіків не зменшує своєї актуальності і є особливо важливим в умовах сьогодення. Відсутність кваліфікованої медичної допомоги в районах бойових дій в Україні, обмеження можливостей пацієнтів щодо отримання ліків та формування певних пріоритетів, спрямованих на виживання, не сприяють покращенню показників чоловічого здоров'я в Україні під час війни. Зменшення звернень чоловіків із вищевказаними проблемами до лікаря за об'єктивних причин є сучасними реаліями української нації.

Вважається, що захворювання ПЗ здебільшого мають потужний запальний компонент, який є ініціальним фактором у контексті подальшого формування доброякісної гіперплазії (ДГПЗ) та раку передміхурової залози (РПЗ). Запалення, як універсальний патологічний процес, реєструють у значного відсотка чоловіків фертильного віку, але більшість клінічних випадків характеризується мінімальними проявами захворювання. Трансформація останніх у певні клінічні симптоми корелює з віком хворого, тому у чоловіків після 45–50 років симптоми можуть посилюватися, з формуванням так званого синдрому нижніх сечових шляхів (СНСШ).

СНСШ не вказує на наявність саме ДГПЗ, і протягом тривалого часу певний відсоток пацієнтів із такими ознаками «звикає» до особливостей акту сечовипускання. Також відомо, що формування елементів патологічного гіперпластичного процесу у тканинах ПЗ може відбуватися у чоловіків молодого віку без ознак запального процесу. Формування вогнищ запалення у молодих чоловіків, які не мали статевих контактів, є досить частою інцидентальною знахідкою під час проведення ультразвукового дослідження, а більшість випадків запального захворювання ПЗ інтерпретують як «первинно хронічний простатит (ХП)». Проте не зовсім коректним є твердження, що більшість випадків ХП із часом мають облігатну схильність до трансформації у ДГПЗ. Найімовірніше, ці процеси відбуваються пліч-о-пліч із взаємним впливом один на одного, характеризуючи потужний запально-гіпертрофічний процес. Практично усі автори сучасних наукових робіт вказують на потужну роль запалення у формуванні та прогресуванні процесів доброякісної гіперплазії у структурах ПЗ [1].

Прояв хронічного запалення у структурах ПЗ є досить поширеною знахідкою (у 43–98% зразків) у гістологічному матеріалі ПЗ чоловіків літнього віку [2, 3]. Гістологічні дослідження особливостей патогенезу ДГПЗ сприяли формуванню науково обґрунтованого модулю щодо провідної ролі хронічного запалення в прогресуванні гіперпластичних процесів у хворих на ДГПЗ [4–6]. Незважаючи на все вищевказане, залиша-

ється дилема: чи потрібно вважати запалення за нормальну біологічну частку процесів старіння, чи воно є суто патологічним процесом, що приєднується до вікових змін у гормонально активних тканинах і зумовлює формування клінічних проявів ДГПЗ та СНСШ? [7].

На сучасному етапі розвитку медичної науки деякі вчені вважають, що складний патоморфологічний аспект ДГПЗ включає аутоімунний компонент, завдяки чому антигенні стимули можуть спричинити порушення тканинних бар'єрів і розвиток хронічної запальної відповіді у простатичній тканині, із формуванням тканинних відновлювальних реакцій та збільшенням маси стромального компоненту [8, 9]. Дослідники зазначають, що uszkodження тканини ПЗ, викликане запаленням, відбувається за типом хронічного процесу загоєння ран, який здатний активувати гіперпроліферативні програми, що призводять до виникнення і прогресії вузлів доброякісної гіперплазії [10]. Також запальні процеси можуть призводити до збільшення ПЗ безпосередньо через стимуляцію росту простатичної тканини або, навпаки, через зменшення процесів апоптозу в її клітинах [11].

Аналіз клінічних даних свідчить, що хронічне запалення може призводити до збільшення об'єму ПЗ та посилення СНСШ, з високим ризиком виникнення ускладнень [12]. Саме тому медикаментозна терапія запального компоненту при ДГПЗ здатна позитивно впливати на кінцевий результат лікування [13].

Довготривалий запальний процес у тканинах ПЗ корелює з прогресуванням симптомів, ризиком виникнення гострої затримки сечі (ГЗС) та необхідністю проведення хірургічного втручання [14]. Про це свідчать наукові дослідження гістологічного матеріалу груп пацієнтів, направлених до урологічних клінік (в осіб із ГЗС рівень ознак запалення у зразках ПЗ був значно вищим, ніж при ДГПЗ без ГЗС) [13]. Плацебо-контрольоване дослідження MTOPS встановило, що хворі з ознаками гострого запалення ПЗ у біоптатах ПЗ характеризувалися вищим рівнем ускладнень із боку СНСШ, порівняно з тими, хто не мав гострого запалення за умов наявності ДГПЗ [15]. У сукупності ці результати свідчать про те, що запальні процеси можуть спричинювати розвиток і загострення ДГПЗ та СНСШ.

Пошук чутливих маркерів, пов'язаних із запальними реакціями у тканині ПЗ, і аналіз їхньої діагностичної цінності є пріоритетним напрямком в урології. Оцінка можливостей визначення деяких потенційних прозапальних маркерів (С-реактивний білок, IL-8 і маркери оксидантного стресу) вказує на відсутність їхньої специфічності для запальних захворювань ПЗ

або ДГПЗ [16], однак окреслює перспективи пошуку біомаркерів, які можна було б використовувати для стратифікації пацієнтів щодо ризику розвитку ДГПЗ, моніторингу симптомів і відповіді на медикаментозну терапію ДГПЗ.

Одним із найбільш цікавих напрямків за даною темою є визначення ролі цитокінів у формуванні хронічного запалення при ДГПЗ.

Хронічне запалення, як компонент патогенезу ДГПЗ, є індуктором ремоделювання тканин, реалізується у клітинах ПЗ разом із рецептором андрогену і здатне спричинити вивільнення цитокінів запальними клітинами, з формуванням гіпоксії внаслідок збільшення потреби в кисні клітин у стані проліферації, що може призвести до ушкодження тканин [17]. Медіатори запалення здатні спричинити надлишкову проліферацію епітеліальних і стромальних клітин ПЗ як безпосередньо (через індукцію росту за допомогою цитокінів, які стимулюють продукцію факторів росту простати), так і опосередковано (через зниження загинелі клітин ПЗ внаслідок регуляції апоптозу клітин простати). Цитокіни і фактори росту, що вивільняються із запальних клітин, можуть взаємодіяти не тільки з імунними ефекторними клітинами, а й зі стромальними та епітеліальними клітинами ПЗ, долучаючись до механізму формування гіперплазії [18].

Результати дослідження засвідчили, що морфологічні зразки тканин ПЗ у хворих на ДГПЗ містять інфільтрати Т- і В-лімфоцитів, макрофагів, які перебувають у стані хронічної активації із вивільненням цитокінових факторів фібром'язової (переважно ІЛ-2, ІFN- γ та TGF- β) [19] та стромальної (ІЛ-15 у стромальних клітинах, ІЛ-17 – в інфільтруючих Т-клітинах, ІFN- γ – у базальних і стромальних клітинах, ІЛ-8 – в епітеліальних клітинах) проліферації простатичної тканини [18]. Прозапальні цитокіни TNF- α і ІЛ-6 також мають високу експресію в тканині ПЗ у поєднанні з гістологічним запаленням, що свідчить про важливу роль запалення у патогенезі ДГПЗ [20].

Згідно із сучасними уявленнями про патогенез ДГПЗ реалізація різних ланок запального процесу (активація індукції експресії циклооксигенази-2 (ЦОГ-2) і 5-ліпооксигенази в нормальних епітеліальних клітинах) призводить до значного підвищення швидкості й потужності проліферативних процесів [21]. В одному з досліджень було встановлено, що у близько 79% хворих на ДГПЗ плазмовий рівень ІЛ-17, що продукується активованими Т-клітинами, є підвищеним і таким, що впливає на підвищення експресії ЦОГ-2 [4]. Це підтверджується і дослідженням [19], яке вказує на антигенну компетентність простатичної стромальної тканини, що здатна активувати алоантиген-специфічні CD4+ Т-клітини для вироблення ІFN- γ та ІЛ-17. Тобто стромальні клітини ПЗ здатні індукувати та підтримувати реакцію автоімунної відповіді [22]. Активація феномену місцевої гіпоксії виступає в якості медіатора запалення з індукцією більш низьких рівнів активних форм кисню (АФК) і сприянням процесів трансдиференціації фіброblastів у міофіброblastи й неоваскуляризацією. Гіпоксичні умови у стромі ПЗ стають активаторами секреції факторів росту, а саме: факторів

росту ендотелію судин, факторів росту фіброblastів, FGF-7, TGF- β , FGF-2 і ІЛ-8 [17], які можуть індукувати й посилювати гіперпластичну трансформацію ПЗ.

Одним із провідних факторів може виступати TGF- β – запальний цитокін, регулятор стромальної проліферації й диференціації при ДГПЗ, що вважається за ключовий фактор андрогенного контролю росту ПЗ [23, 24], а експресія білка трансформуючого фактора росту β -рецептора II (TGFBRII) у хворих на ДГПЗ характеризувалася наочним зв'язком між фарбуванням стромі TGFBRII і збільшеним об'ємом ПЗ [25].

Запальний процес у тканинах ПЗ може вважатися «мішенню» для профілактики й лікування ДГПЗ, тому для лікування ДГПЗ і були випробувані *in vitro* та *in vivo* різні протизапальні засоби [2, 26–29]. Деякі препарати здатні зменшувати об'єм ПЗ, діючи на певні ланки запального процесу, а саме: шляхом прямої дії на антиапоптотичний білок bcl-2, опосередковано через шлях ЦОГ-2 або за допомогою поки що невідомих механізмів впливу.

У сучасній урології фітотерапія – один із найпопулярніших методів лікування ДГПЗ. Одним з основних механізмів дії рослинних засобів є антипроліферативний і протизапальний ефекти біологічно активних речовин [8, 29–33]. Проведено різні дослідження, деякі з них [29] стверджують, що у пацієнтів після застосування традиційних фітопрепаратів при ДГПЗ відбувається вірогідне зменшення відсотка запальних інфільтратів у інтраопераційних зразках тканини ПЗ, що свідчить про наявність протизапальних властивостей субстанцій.

Результати більшості світових досліджень демонструють, що потенціал протизапальних засобів у запобіганні прогресуванню ДГПЗ заслуговує ретельного вивчення [34], а найбільш вдалим з точки зору комплаєнтності, ефективності й історичного досвіду, є лікарські рослинні препарати.

За останні 30–40 років рослинні засоби лікування ДГПЗ стали альтернативою сучасним неспецифічним протизапальним, антибактеріальним та іншим препаратам. Основним направленням терапії початкових стадій ДГПЗ вважають призначення рослинних інгібіторів 5 α -редуктази, з яких найвідомішим є рослинний екстракт *Serenoa repens* (SESr), що значно поширений у світі і має одну з найбільш достовірних доказових баз, створених на основі багаторічних досліджень лікарів Європи, Азії й Америки [31, 35, 36].

У присвячених SESr сучасних метааналізах досить чітко викладені механізми дії й докази його високої клінічної ефективності [11]. Було встановлено, що SESr здатний надавати вибіркового антиандрогенного, протизапального [27], протинабрякового, пролактин-модулюючого й антипроліферативного ефектів [37], реалізація яких сумарно дозволяє вплинути як на зменшення процесів вузлової гіперпроліферації, так і на зменшення об'єму ПЗ.

Слід зазначити, що механізми реалізації ефектів екстракту SESr в осіб із ДГПЗ вирізняються своєю мультифакторіальністю. Щодо його протизапальної дії, то дослідження *in vitro* та *in vivo* довели, що екстракт SESr здатен:

- впливати на каскад арахідонової кислоти, пригнічуючи вироблення простагландинів і 5-ліпоксигеназних метаболітів арахідонової кислоти;

- змінювати статус запалення, зменшуючи інфільтрації лімфоцитів групи В, ІЛ-1b, TNF-а й експресію прозапальних генів і збільшуючи експресію протизапальних генів;
- пригнічувати ранні стадії інфільтрації лейкоцитів, перешкоджаючи притяганню та прикріпленню моноцитів і Т-клітин [38].

Згідно з результатами дослідження впливу SESr на тканини ПЗ пацієнтів із діагностованим запаленням ПЗ, під час терапії SESr встановлено значне зниження ступеня запалення під час проведення біопсії. Застосування SESr знижувало як поширення, так і агресивність запалення в одного й того самого пацієнта із запаленням ПЗ [38].

Крім визнаних протизапальних ефектів пригнічення 5-ліпооксигенази, сучасними дослідженнями було встановлено феномен впливу у вигляді існування більш високих рівнів індексу апоптозу (відношення Вах до Bcl-2) і каспаз-3 в інтраопераційному матеріалі ПЗ осіб, які отримували 320 мг Serenoa repens протягом 3 міс. Нормативне відношення Вах до Bcl-2, що використовується в якості індексу апоптозу, визначалося значно більшим у простатичній тканині осіб, які отримували вищевказане лікування. На тлі вживання SESr було встановлено зниження рівня регулятора апоптозу 116 kDa poly (adenosine diphosphate-ribose) polymerase, що передбачало підвищену активність каспаз-3 у тканині ПЗ [39].

Навіть з урахуванням великої кількості сучасної інформації та значної обізнаності у гістологічних і клінічних аспектах ДГПЗ, нам мало відомо про молекулярні механізми прогресування цього захворювання. У даному контексті цікавим є дослідження впливу SESr на експресію профілів мРНК у первинних стромальних клітинах зразків тканини ДГПЗ [40]. Згідно з дослідженням, вплив SESr полягав у формуванні змін паттернів експресії зазначених генів, які фіксували в експерименті *in vitro* вже через 3 год після введення субстанції до клітинного субстрату.

Наведене вище доводить наявність впливу SESr на численні гени, що стосувалися проліферативних і прозапальних шляхів регуляції процесів апоптозу (IL1B, IL1A, CXCL6, IL1R1, PTGS2, ALOX5, GAS1, PHLDA1, IL6, IL8, NFkBIZ, NFKB1, TFRC, JUN, CDKN1B та ERBB3). Використання SESr сприяло послабленню стимулюючих ефектів певних прозапальних цитокінів (IL-6, IL17, IL15) у клітинах ПЗ з ознаками доброякісної гіперплазії.

Експеримент підтверджує клінічну ефективність субстанції SESr, що здатна регулювати зниження вираженості запального компоненту у тканині ПЗ, зменшуючи ризик розвитку як ДГПЗ, так і інших захворювань (ХП, інтраепітеліальна неоплазія). Призначення SESr протягом 3 міс у пацієнтів із ДГПЗ сприяло значному зниженню деяких показників запалення (IL-1b, TNFalpha) [41].

До можливих додаткових механізмів позитивного впливу SESr на стан ДГПЗ можна віднести інгібіцію гіперпроліферативних процесів за допомогою зв'язування пролактину з рецепторами в залозі й антиестрогенного ефекту SESr [42]. Дослідження ефекту SESr у чоловіків із ДГПЗ встановило феномен блокади проліферації епітеліальних клітин простати зі знижен-

ням рівня епідермального фактора росту в природних умовах після 3 міс лікування [26].

Аналогічні тенденції ефективності екстракту SESr було встановлено щодо зменшення вираженості реалізації базального фактору росту [43]. Такі молекулярні ефекти SESr посилюють клінічний стан хворих на ДГПЗ із покращенням реалізації протизапального і протинабрякового ефектів екстракту шляхом інгібіції синтезу простагландинів [43], метаболітів 5-ліпооксигенази й арахідонової кислоти в ПЗ, активних кислотних радикалів в нейтрофільних гранулоцитах людини [44].

Відомо про здатність SESr модулювати експресію безлічі генів, пов'язаних із запаленням. У міжнародному рандомізованому подвійному сліпому контрольованому тамсулозином дослідженні було встановлено зниження середньої експресії генів 65,4% мРНК-маркерів. На 90-й день також спостерігалось зменшення кількості пацієнтів, у яких виявлено відповідні білки, що потенційно виділяються з сечею. Особливу увагу було привернуто до інгібуючого фактора міграції макрофагів (MIF). MIF – це давно відомий Т-клітинний цитокін, що вважається ключовим медіатором вродженого імунітету та плейотропним запальним цитокіном. У пацієнтів, які отримували SESr і надмірно експресували MIF на початковому рівні, спостерігалась вища відповідь на І-PSS порівняно з іншими пацієнтами тієї самої групи (середня зміна І-PSS: 6,4 проти 4,5 відповідно). MIF відіграє ключову роль у патогенезі гострих і хронічних запальних захворювань, сприяючи й посилюючи залучені запальні реакції, такі, як виживання моноцитів/макрофагів або вивільнення запальних цитокінів. Отже, пряма дія екстракту SESr на експресію MIF робить це додатковою перевагою у лікуванні ДГПЗ [45].

Формування хронічного запального компоненту в простаті є досить поширеним, практично універсальним процесом, що виникає у разі реалізації мультифакторіальної чинника, з яких спадкові особливості простатичної тканини й рання мікробна контамінація відіграють провідну роль у формуванні проліферативних процесів різного генезу (доброякісна гіперплазія, запальна атрофія/гіперпроліферація, інтраепітеліальна неоплазія).

Гістологічний аспект поєднання осередків доброякісної гіперплазії із вогнищами хронічного запалення в тканинах ПЗ є фактором взаємного обтяження, що сприяє швидкому клінічному прогресуванню стадій ДГПЗ і ризику розвитку раку ПЗ (РПЗ). Роль запалення у розвитку РПЗ може бути зумовлена наявністю тривалого підвищеного місцевого рівня його медіаторів, які сприяють формуванню як генетичних (геномна промоція канцерогенезу), так і метаболічних (високий вміст прозапальних факторів, висока активність оксидантного стресу) умов різкого порушення регуляції апоптозу.

Це узгоджується з припущенням, що зміни в генах, задіяних у запальних каскадах, здатні спричинити промоцію канцерогенезу, тому стратегія спроб корекції генетичного поліморфізму за умов ДГПЗ повинна містити потужний антифлогогенний компонент [46, 47].

Тривалому використанню екстракту SESr у чоловіків не тільки із ДГПЗ, а й із ХП, присвячено велику кількість наукових робіт. Такий від монотерапії вважа-

ється перспективним напрямком корекції певних порушень сечостатевої системи у хворих як на ДГПЗ, так і на ХП. Існує науково обґрунтована думка, що реалізація фармакодинамічних ефектів впливу SESr на проліферативні процеси в ПЗ здатна за певних умов виступати в якості профілактики ризику виникнення РПЗ.

Доведено, що фармакологічні ефекти SESr повністю відповідають патогенетичній суті профілактики основних захворювань ПЗ запального й гіперпластичного генезу. Вони спрямовані на зниження вираженості таких ключових процесів, як гіперпроліферація та

хронічна запальна реакція, що з успіхом демонструє клінічне використання екстракту *Sergenoa repens*.

В Україні проводиться багаторічне мультицентрове дослідження впливу *Sergenoa repens* на клінічний стан хворих на ДГПЗ, попередні дані якого продемонстрували обнадійливі результати відносно ефективності SESr у комбінації з α -адреноблокатором тамсулозином [48].

Подальші дослідження протизапальних ефектів *Sergenoa repens* допоможуть більш детально розкрити можливості його впливу на запальний компонент у патогенезі ДГПЗ.

Відомості про авторів

Гурженко Юрій Миколайович – ДУ «Інститут урології імені академіка О.Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ. E-mail: 7espoir@rambler.ru

Спирidonенко Володимир Володимирович – ДУ «Інститут урології імені академіка О.Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ. E-mail: vspiridonenko@gmail.com

Information about the authors

Gurzhenko Yuriy M. – SI «Academician O.F.Vozianov Institute of Urology of NAMS of Ukraine», Kyiv. E-mail: 7espoir@rambler.ru

Spyrydonenko Volodymyr V. – SI «Academician O.F.Vozianov Institute of Urology of NAMS of Ukraine», Kyiv. E-mail: vspiridonenko@gmail.com

ПОСИЛАННЯ

- Bostanci Y, Kazzazi A, Momtahan S, Laze J, Djavan B. Benign prostatic hyperplasia: Correlation between benign prostatic hyperplasia and inflammation. *Curr Opin Urol.* 2013;23(1):5-10. doi: 10.1097/MOU.0b013e32835abd4a.
- Di Silverio F, Gentile V, De Matteis A, Mariotti G, Giuseppe V, Luigi PA, et al. Distribution of inflammation, premalignant lesions, incidental carcinoma in histologically confirmed benign prostatic hyperplasia: a retrospective analysis. *Eur Urol.* 2003;43(2):164-75. doi: 10.1016/S0302-2838(02)00548-1.
- Kohnen PW, Drach GW. Patterns of inflammation in prostatic hyperplasia: a histologic and bacteriologic study. *J Urol.* 1979;121(6):755-60. doi: 10.1016/S0022-5347(17)56980-3.
- Kramer G, Marberger M. Could inflammation be a key component in the progression of benign prostatic hyperplasia? *Curr Opin Urol.* 2006;16(1):25-9.
- Lee KL, Peehl DM. Molecular and cellular pathogenesis of benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 2004;172(5 Pt 1):1784-91. doi: 10.1097/01.ju.0000133655.71782.14.
- Untergasser G, Madersbacher S, Berger P. Benign prostatic hyperplasia: age-related tissue-remodeling. *Exp Gerontol.* 2005;40(3):121-8. doi: 10.1016/j.exger.2004.12.008.
- Djavan B, Eckersberger E, Espinosa G, Kramer G, Handisuryab A, Lee C, et al. Complex mechanisms in prostatic inflammatory response. *Eur Urol Suppl.* 2009;8:872-8. doi: 10.1016/j.eursup.2009.11.003.
- Kramer G, Mitteregger D, Marberger M. Is benign prostatic hyperplasia (BPH) an immune inflammatory disease? *Eur Urol.* 2007;51(5):1202-16. doi: 10.1016/j.euro.2006.12.011.
- Steiner GE, Djavan B, Kramer G, Handisurya A, Newman M, Lee C, et al. The picture of the prostatic lymphokine network is becoming increasingly complex. *Rev Urol.* 2002;4(4):171-7.
- Fibbi B, Penna G, Morelli A, Adorini L, Maggi M. Chronic inflammation in the pathogenesis of benign prostatic hyperplasia. *Int J Androl.* 2010;33:475-88. doi: 10.1111/j.1365-2605.2009.00972.x.
- Crawford ED, Wilson SS, McConnell JD, Slawin KM, Lieber MC, Smith JA, et al. Baseline factors as predictors of clinical progression of benign prostatic hyperplasia in men treated with placebo. *J Urol.* 2006;175:1422-6. doi: 10.1016/S0022-5347(05)00708-1.
- Mishra VC, Allen DJ, Nicolaou C, Sharif H, Hudd C, Karim OM, et al. Does intraprostatic inflammation have a role in the pathogenesis and progression of benign prostatic hyperplasia? *BJU Int.* 2007;100:327-31. doi: 10.1111/j.1464-410X.2007.06910.x.
- Kang TW, Oh BR, Kim KW, Min KD, Kwon DD, Ryu SB. Clinical significance of prostatitis in patients with benign prostatic hyperplasia. *Korean J Urol.* 2003;44:278-82. doi: 10.4111/kju.2009.50.10.1014.
- Kefi A, Koseoglu H, Celebi I, Yurukoglu K, Esen A. Relation between acute urinary retention, chronic prostatic inflammation and accompanying elevated prostate-specific antigen. *Scand J Urol Nephrol.* 2006;40(2):155-60. doi: 10.1080/00365590500497960.
- Roehrborn CG, Kaplan SA, Noble WD, Lucia MS, Slawin KM, McVary KT, et al. The impact of acute or chronic inflammation in baseline biopsy on the risk of clinical progression of BPH: results from the MTOPS study. *J Urol.* 2005;173(Suppl):346.
- Baltaci S, Orhan D, Cogus C, Turkolmez K, Türkölmez K, Tulunay O, Gögüs O. Inducible nitric oxide synthase expression in BPH, low and high grade PIN and prostate carcinoma. *BJU Int.* 2001;88(1):100-03. doi: 10.1046/j.1464-410X.2001.02231.x.
- Berger AP, Kurt K, Bektic J, Rogatsch H, Steiner H, Bartsch G, et al. Increased growth factor production in a human prostatic stromal cell culture model caused by hypoxia. *Prostate.* 2003;57(1):57-65. doi: 10.1002/pros.10279.
- Gregoire R, Descazeaud A, Nicolayew N, Terry S, Sirab N, Vacherot F, et al. Inflammation in benign prostatic hyperplasia: a 282 patients' immunohistochemical analysis. *Prostate.* 2009;69(16):1774-80. doi: 10.1002/pros.21027.
- Kramer G, Steiner GE, Handisurya A, Stix U, Haitel A, Knerer B, et al. Increased expression of lymphocyte-derived cytokines in benign hyperplastic prostate tissue, identification of the producing cell types, and effect of differentially expressed cytokines on stromal cell proliferation. *Prostate.* 2002;52(1):43-58. doi: 10.1002/pros.10084.
- Wang L, Liu Z, Yang L, Zhao H, Yue C, Li J, Han L. Expression of IL-6 and TNF- α in benign prostatic hyperplasia combined with histological inflammation. *Discussion of Clinical Cases.* 2016;3(1):11-5. doi: 10.5430/dcc.v3n1p11.
- Gradini R, Realacci M, Petrangel E, Di Silverio F, Russo M. Nitric oxide synthases in normal and benign hyperplastic human prostate: immunohistochemistry and molecular biology. *J Pathol.* 1999;189(2):224-9. doi: 10.1002/(SICI)1096-9896(199910)189:2<224::AID-PATH422>3.0.CO;2-K.
- Bao B, Thakur A, Li Y, et al. The immunological contribution of NF- κ B within the tumor microenvironment: A potential protective role of zinc as an anti-tumor agent. *Biochim Biophys Acta.* 2012;1825(2):10.1016/j.bbcan.2011.11.002. doi: 10.1016/j.bbcan.2011.11.002.
- Tang J, Yang JC. Etiopathogenesis of benign prostatic hyperplasia. *Indian J Urol.* 2009;25(3):312-7. doi: 10.4103/0970-1591.56179.
- Wen S, Chang H-C, Tian J, Shang Z, Niu Y, Chang C. Stromal Androgen Receptor Roles in the Development of Normal Prostate, Benign Prostatic Hyperplasia, and Prostate Cancer. *Am J Pathol.* 2015;185(2):293-301.
- Descazeaud A, Weinbreck N, Gregoire R, Vacherot F, Abbou CC, Labrousse F, et al. Transforming growth factor β -receptor II protein expression in benign prostatic hyperplasia is associated with prostate volume and inflammation. *BJU Int.* 2011;108(2 Pt 2):23-8. doi: 10.1111/j.1464-410X.2010.09699.x.
- Dennis L, Lynch CF, Tornes JC. Epidemiologic association between prostatitis and prostate cancer. *Urol.* 2002;60(1):78-83. doi: 10.1016/S0090-4295(02)01637-0.
- Di Silverio F, Bosman C, Salvatori M, Albanesi L, Pannunzi LP, Ciccariello M, et al. Combination therapy with rofecoxib and finasteride in the treatment of men

- with lower urinary tract symptoms (LUTS) and benign prostatic hyperplasia (BPH). *Eur Urol.* 2005;47:72-9. doi: 10.1016/j.eururo.2004.08.024.
28. Djavan B. Lower urinary tract symptoms benign prostatic hyperplasia: fast control of the patient's quality of life. *Urol.* 2003;62(3 Suppl 1):6-14. doi: 10.1016/s0090-4295(03)00589-2.
29. Elkahwaji JE, Zhong W, Bushman W. Chronic bacterial infection and inflammation incite reactive hyperplasia in a mouse model of chronic prostatitis. *Prostate.* 2007;67(1):14-21. doi: 10.1002/pros.20445.
30. Klotz L, Vesprini D, Sethukavalan P, Jethava V, Zhang L, Jain S, et al. Long-term follow-up of a large active surveillance cohort of patients with prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2015;33:272-7. doi: 10.1200/JCO.2014.55.1192.
31. Lowe F, Fagelman E. Phytotherapy in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Curr Opin Urol.* 2002;12:15. doi: 10.1007/s11934-002-0050-3.
32. Naber K, Weidner W. Chronic prostatitis: an infectious disease? *J Antimicrob Chemother.* 2000;46:157-61.
33. Nelson WG, De Marzo AM, Isaacs WB. Prostate cancer. *N Engl J Med.* 2003;349:366-81.
34. Dehong C, Ruonan S, Lei P, Jinze L, Yin H, Zeyu C, et al. Immune Cell Proinflammatory Microenvironment and Androgen-Related Metabolic Regulation During Benign Prostatic Hyperplasia in Aging. *Front Immunol.* 2022;13:842008. doi: 10.3389/fimmu.2022.842008.
35. Ficarra V, Rossanese M, Zazzara M, Giannarini G, Abbinante M, Bartoletti R, et al. The role of inflammation in lower urinary tract symptoms (LUTS) due to benign prostatic hyperplasia (BPH) and its potential impact on medical therapy. *Curr Urol Rep.* 2014;15(12):463. doi: 10.1007/s11934-014-0463-9.
36. Farray C, Bard JA, Wetzel JM, Chiu G, Shapiro E, Tang R, et al. The α 1-adrenergic receptor that mediates smooth muscle contraction in human prostate has the pharmacological properties of the cloned human α 1c subtype. *Mol Pharmacol.* 1994;45(4):703-08.
37. Berges RR, Pientka L, Hufner K, Senge T, Jonas U. Male lower urinary tract symptoms and related health care seeking in Germany. *Eur. Urol.* 2001;39:682. doi: 10.1159/000052527.
38. Gravas S, Samarinas M, Zacharouli K, Karatzas A, Tzortzis V, Koukoulis, et al. The effect of hexanic extract of *Serenoa repens* on prostatic inflammation: results from a randomized biopsy study. *World J Urol.* 2019;37(3):539-44. doi: 10.1007/s00345-018-2409-1.
39. Vela-Navarrete R, Escibano-Burgos M, Farre AL, Garcia-Cardoso J, Manzarbeitia F, Carrasco C. *Serenoa repens* treatment modifies bax/bcl-2 index expression and caspase-3 activity in prostatic tissue from patients with benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 2005;173(2):507-10. doi: 10.1097/01.ju.0000150533.94952.25.
40. Zhou T, Yang Y, Zhang H, Che Y, Wang W, Lv H, et al. *Serenoa Repens* Induces Growth Arrest, Apoptosis and Inactivation of STAT3 Signaling in Human Glioma Cells. *Technol Cancer Res Treat.* 2014;14(6):12-6. doi: 10.7785/tcrt.2012.500417.
41. Navarrete RV, Garcia Cardoso JV, Barat A, Manzarbeitia F, Farré AL. BPH and inflammation: pharmacological effects of Permixon on histological and molecular inflammatory markers. Results of a double blind pilot clinical assay. *Eur Urol.* 2003;44(5):549-55. doi: 10.1016/s0302-2838(03)00368-3.
42. Plosker GL, Brogden RN. *Serenoa repens* (permixon). A review of its pharmacology and therapeutic efficacy in benign prostatic hyperplasia. *Drugs Aging.* 1996;9(5):379-95. doi: 10.2165/00002512-199609050-00008.
43. Paubert-Braquet M, Mencia Huerta JM, Cousse H, Braquet P. Effect of the lipidic lipidosterolic extract of *Serenoa repens* (Permixon) on the ionophore A23187-stimulated production of leukotriene B4 (LTB4) from human polymorphonuclear neutrophils. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 1997;57(3):299-304. doi: 10.1016/s0952-3278(97)90548-2.
44. De Marzo AM. Pathological and molecular mechanisms of prostate cancerogenesis: implications for diagnosis, prevention and treatment. *J Cell Biochem.* 2004;91(3):459-77. doi: 10.1002/jcb.10747.
45. Latil A, Petrisans M-T, Rouquet J, Robert G, De la Taille A. Effects of hexanic extract of *Serenoa repens* (Permixon® 160 mg) on inflammation biomarkers in the treatment of lower urinary tract symptoms related to benign prostatic hyperplasia. *Prostate.* 2015;75(16):1857-67. doi: 10.1002/pros.23059.
46. Goldstraw MA, Fitzpatrick JM, Kirby RS. What is the role of inflammation in the pathogenesis of prostate cancer. *BJU Int.* 2007;172(5 Pt 2) 1-2. doi: 10.1097/01.ju.0000142058.99614.ff.
47. Palapattu GS, Sutcliffe S, Bastain PJ, Platz EA. Prostate carcinogenesis and inflammation: emerging insights. *Carcinogenesis.* 2004;26(7):1170-81. doi: 10.1093/carcin/bgh317.
48. Gorpichenko II, Gurzhenko YUN, Klimenko PM, Shulyak AV, Spiridonenko W. Issledovaniye Prospekt 2 (PROStamol: PERSpektivy Kombinirovannoy Terapii) pri DGPZH. *Zdorov'ye muzhchiny.* 2012;(1):5660.

Стаття надійшла до редакції 04.05.2021. – Дата першого рішення 10.05.2022. – Стаття подана до друку 16.06.2022

ВИМОГИ ДО ПОДАВАННЯ НАУКОВИХ СТАТЕЙ

Редакція приймає на розгляд статті за умови, що:

- це перша публікація
- стаття не передавалася для публікації в інші редакції
- оформлення виконано відповідно до *вимог щодо оформлення наукових статей* нашого видання.

Під час подання статті до журналу автори повинні підтвердити її відповідність усім встановленим вимогам, зазначеним нижче. У разі виявлення невідповідності поданої роботи до пунктів цих вимог редакція повертатиме авторам матеріали на доопрацювання.

Стаття подається до редакції українською та англійською мовами як файл у форматі Microsoft Word .docx, доданий до електронного листа. Стаття англійською мовою публікується без перекладу на українську мову. Рукопис має бути набраний у Microsoft Word, формат листа А4, шрифт Times New Roman, кегль 14, міжрядковий інтервал 1,5.

Стаття повинна супроводжуватися листом-заявою у довільній формі з підписами автора/авторів.

Стаття складається з наступних елементів: титул, основний текст, резюме українською, англійською мовами з ключовими словами, список літератури, відомості про автора/авторів.

Титул

1. УДК (Універсальна десятична класифікація)
2. ПІБ автора
3. Назва статті

- заголовки наукових статей повинні бути інформативними, передавати основний зміст статті (не більше 150 символів),
- у назвах статей можна використовувати тільки загальноприйняті скорочення,
- у перекладі назв статей англійською мовою не повинно бути транслітерації, крім неперекладних назв власних імен, приладів та інших об'єктів, що мають власні назви; також не використовується неперекладний сленг.
- 4. Місце роботи автора/авторів.

Основний текст

1. Основний текст статті та матеріали до нього за структурою та змістом мають відповідати певному виду наукової публікації (оригінальна стаття, оглядова стаття, опис клінічних випадків, матеріали наукових медичних форумів).
2. У статті не допускається скорочення слів, крім загальноприйнятих у науковій літературі. Усі вимірювання подаються у системі одиниць СІ. Аббревіатури, що наводяться у статті, повинні бути розшифровані при першому згадуванні.
3. Ілюстрації (таблиці, рисунки) повинні розташовуватися після першого згадування у тексті.
4. У тексті слід вказувати бібліографічні посилання у вигляді цифри у квадратних дужках, що відповідає номеру у списку цитованої літератури.

Додатки до основного тексту

До статті повинні бути додані всі використовувані в роботі таблиці, ілюстрації, список літератури.

Ілюстрації мають бути подані у формі фотографії, слайду, рентгенограми, електронного файлу та підготовлені на високому якісному рівні.

- Ілюстрації мають відповідати основному змісту статті.
- Ілюстрація повинна бути максимально вільна від написів, які слід перенести у підпис до неї.
- Підписи до ілюстрацій подаються на окремому аркуші у кінці статті.
- Кожна ілюстрація повинна мати загальну назву.
- Оригінальні ілюстрації слід передавати в окремому конверті із зазначенням назви статті та ПІБ автора.
- У статті слід зазначити місце, де, на думку автора, бажано було б помістити ілюстрацію.
- Ілюстрація, подана в електронному вигляді, повинна мати роздільну здатність не менше 300 dpi (масштаб 1:1).

Таблиці повинні мати заголовок і порядковий номер. На всі таблиці повинні бути посилання в основному тексті. Їх слід пронумерувати послідовно у тому порядку, в якому вони зустрічаються в основному тексті.

- Розміщувати таблиці слід в основному тексті статті одразу після абзацу, де вони згадуються.
- Посилання на таблицю робиться за допомогою арабських цифр.
- Таблиці не повинні дублювати зміст тексту.
- Автори повинні переконатися, що дані у таблицях відповідають тим, які зазначені у відповідних місцях у тексті.

- Підсумкові суми необхідно складати коректно, а відсотки – правильно розрахувати.
- Назви стовпців і рядків повинні відповідати їхньому змісту, текст подається без скорочень.
- Примітки до таблиці розміщуються під таблицею.

Резюме

До статті додаються резюме українською та англійською мовами. Резюме на всіх мовах обов'язково містять назву статті (малими літерами, починаючи з великої), автора/авторів (ініціали та прізвище), назви організації (повні, без аббревіатур), місто, країна, ключові слова. Обсяг резюме має становити не менше ніж 1800 знаків.

Текст резюме є самостійним і повноцінним джерелом інформації з коротким і послідовним викладенням матеріалу публікації, що висвітлює зміст статті. Посилання на джерела літератури, рисунки і таблиці у резюме недопустимі.

- Резюме для оригінальних статей повинні бути структурованими з наступними підзаголовками: мета дослідження, матеріали та методи, результати, заключення та ключові слова.
- Структурування резюме оглядових статей не вимагається.
- Резюме статей, присвячених опису клінічних випадків, можуть бути структурованими з наступними підзаголовками: вступ, клінічний випадок, заключення, ключові слова.

Список літератури

- Список літератури наводиться латиницею. Джерела на українській та російській мовах наводяться у тому написанні, як вони зазначені та реєструються на англійських сторінках сайтів журналів. **Якщо джерело не має назви англійською мовою – воно наводиться транслітерацією.**
- Оформлення списку літератури здійснюється відповідно до стилю Vancouver (Ванкуверський) **англійською мовою.**
- Посилання в тексті наводяться у квадратних дужках, повний бібліографічний опис джерела у списку літератури в порядку згадування у тексті статті.
- У список літератури – включаються тільки рецензовані джерела (статті з наукових журналів і монографії), що використовуються в тексті статті. Якщо необхідно посилатися на статтю у засобі масової інформації, на текст з онлайн-ресурсу, слід помістити інформацію про джерело у посиланні.
- Посилання на прийняті до публікації, але ще не опубліковані статті, повинні бути позначені словами «у друку»; автори повинні отримати письмовий дозвіл для посилання на такі документи і підтвердження того, що вони прийняті до друку. Інформація з неопублікованих джерел повинна бути відзначена словами «неопубліковані дані / документи», автори також повинні отримати письмове підтвердження на використання таких матеріалів.

Рекомендовано навести не менше: 25 літературних джерел в дослідницьких роботах, 40–50 – в теоретичних роботах/оглядах літератури. Автори несуть відповідальність за точність посилань.

Відомості про авторів

Відомості про авторів наводяться у кінці рукопису і містять інформацію про авторів українською та англійською мовами:

- Прізвища, імена, по-батькові (повністю).
- Науковий ступінь, вчене звання, посада в установі/установах (якщо автор працює у декількох організаціях, зазначаються дані за всіма організаціями).
- Робоча адреса з поштовим індексом, службовий номер телефону (за бажанням – особистий).
- Адреса електронної пошти всіх авторів.
- Ідентифікатор ORCID (<https://orcid.org/register>).

Скорочення не допускаються.

На останній сторінці статті повинні бути підписи авторів та зазначено внесок кожного автора у підготовку рукопису.

Стаття, схвалена редакційною колегією, може бути опублікована у термін до трьох місяців, включаючи період рецензування.

Статті просимо надсилати за адресою:

03039, м. Київ, а/с № 4, Редакція журналу «Здоров'я чоловіка»

e-mail: alexandra@professional-event.com

Тел.: (044) 257-27-27

або головному редактору проф. Горпинченко І.І., e-mail: sexology@sexology.com.ua

Дустарін у лікуванні хворих на доброякісну гіперплазію передміхурової залози

В.А. Слободянюк

«ДУ «Інститут урології імені академіка О.Ф. Возіанова НАМН України»
(раніше – ДУ «Інститут урології НАМН України»), м. Київ

На сьогодні залишається актуальною проблема лікування хворих на доброякісну гіперплазію передміхурової залози (ДГПЗ).

ДГПЗ – асоційоване з віком хронічне прогресуюче захворювання. Особливо це стосується чоловіків віком понад 50 років. Згідно з демографічними даними ВООЗ, населення планети старішає, отже прогнозується ріст захворюваності на ДГПЗ, що призводить до вираженого зниження якості життя за рахунок порушення функції нижніх сечовивідних шляхів – симптомів нижніх сечових шляхів (СНСШ).

Тактика лікування ДГПЗ еволюціонувала від оперативного втручання до консервативної терапії. У лікуванні ДГПЗ патогенетично виправданим є призначення інгібіторів 5 α -редуктази, які впливають на патогенетичні ланки захворювання, знижують концентрацію дигідротестостерону та індукують апоптоз епітеліальних клітин ПЗ.

Мета дослідження: визначення ефективності лікування ДГПЗ дутастеридом, що належить до групи інгібіторів 5-альфа-редуктази.

Матеріали та методи. Було обстежено 58 хворих на ДГПЗ віком від 52 до 75 років. Учасники дослідження були розподілені на дві групи. Пацієнти першої групи отримували дутастерид протягом 6 міс, другої групи – протягом 12 міс.

Усім пацієнтам проведено комплексне амбулаторне обстеження лабораторними та інструментальними методами діагностики, а саме: оцінка скарг за Міжнародною шкалою IPSS, оцінка якості життя за шкалою QoL, пальцеве ректальне дослідження та УЗД ПЗ, УЗД сечового міхура, урофлоуметрія, рівень простатспецифічного антигену (ПСА), загальні аналізи крові та сечі, визначення креатиніну та сечовини. Урофлоуметрія дозволила оцінити показник уродинаміки, виявити та визначити ступінь порушення процесу сечовипускання.

Результати. Позитивний ефект від лікування дутастеридом спостерігався у пацієнтів обох груп, але кращі показники були в другій групі. У хворих спостерігався регрес СНСШ, зменшувались об'єм ПЗ та залишкова кількість сечі.

Висновки. Проведене дослідження продемонструвало, що дутастерид є ефективним засобом в лікуванні доброякісної гіперплазії передміхурової залози (ДГПЗ), який діє на механізм розвитку гіперплазії. Препарат добре переноситься хворими. Ефект від лікування дутастеридом досягається завдяки безперервному та довготривалому його застосуванню.

Своєчасна діагностика ДГПЗ та її лікування дозволять зупинити патологічний процес і повернути чоловіку нормальну якість життя.

Ключові слова: доброякісна гіперплазія передміхурової залози, медикаментозна терапія, інгібітор 5 α -редуктази, дутастерид.

Dustarin in the treatment of patients with benign prostatic hyperplasia

V.A. Slobodyanyuk

Today the problem of treatment of patients with benign prostatic hyperplasia (BPH) is the actual one.

BPH is an age-related chronic progressive disease. It is especially relevant for men over the age of 50 years. According to WHO demographic data, the world's population is becoming older, so the incidence of BPH is going to increase, that leads to a significant decline in quality of life due to dysfunction of the lower urinary tract and the presence of lower urinary tract symptoms (LUTS).

The management of BPH has evolved from surgery to conservative therapy. The use of 5 α -reductase inhibitors, which affects the pathogenetic links of the disease, reduces the concentration of dihydrotestosterone and induces the apoptosis of epithelial cells of the prostate, is pathogenetically justified in the treatment of BPH.

The objective: to study the effectiveness of treatment of BPH with dutasteride, which belongs to the group of 5 α -reductase inhibitors.

Materials and methods. 58 patients with BPH 52-75 years old were examined. The persons were divided into two groups. The patients in the first group received dutasteride for 6 months, the second group – for 12 months.

All patients were examined ambulatory by the laboratory and instrumental diagnostic methods: an assessment of complaints by the International Prostate Symptom Score (IPSS), an assessment of the quality of life by the QoL scale, digital rectal and ultrasound examinations, bladder ultrasound examination, uroflowmetry, prostate-specific antigen level, general blood and urinary tests, determination of creatinine and urea. Uroflowmetry assessed the rate of urodynamics, identified and determined the degree of urinary disorders.

Results. A positive effect of dutasteride treatment was observed in patients of both groups, but the best results were in the second group. The regression of LUTS, decreased pancreatic volume and residual urine output were in the patients.

Conclusions. The results of the research demonstrated that dutasteride is an effective agent in the treatment of benign prostatic hyperplasia (BPH), which acts on the mechanism of hyperplasia. The drug is well tolerated by patients. The effect of dutasteride treatment is achieved through its continuous and long-term use.

The timely diagnosis of BPH and its treatment will allow to stop the pathological process and return the man to a normal quality of life.

Keywords: benign prostatic hyperplasia, drug therapy, 5 α -reductase inhibitor, dutasteride.

Доброякісна гіперплазія передміхурової залози (ДГПЗ) – хронічне прогресуюче захворювання, що виникає внаслідок розростання періуретральної залозистої зони простати і/або стромальних компонентів, що спричинює обструкцію нижніх сечових шляхів. ДГПЗ значно поширене серед чоловіків віком понад 50 років, суттєво впливає на стан здоров'я та якість життя. ДГПЗ виявляють у 50% чоловіків віком до 60 років, у 90% – віком до 85 років. Цю патологію виявляють у понад 40% від числа усіх захворювань чоловіків віком понад 50 років [1, 2]. Це, безумовно, виводить ДГПЗ в низку медичних і соціальних проблем. За демографічними даними ВООЗ, населення планети старішає, отже прогнозується ріст захворюваності [3–5].

На сьогодні чітко доведена андрогензалежність росту тканини ПЗ. Основним андрогеном є тестостерон (Т), але андрогеном, що активно діє безпосередньо у ПЗ, є дигідротестостерон (ДГТ), який утворюється з Т під впливом 5 α -редуктази. У ПЗ концентрація ДГТ значно вища за Т і зв'язок з андрогенрецепторами набагато сильніший. Висока концентрація ДГТ у ПЗ зберігається протягом усього життя чоловіка, чого не можна сказати відносно рівня Т у сироватці крові, який з роками знижується. Саме ДГТ відводиться основна роль у регуляції прямої і непрямой модуляції процесів клітинної проліферації, диференціації та апоптозу [6].

Гормональна природа розвитку ДГПЗ не викликає сумніву, проте деякі автори вказують на більш складний характер патогенезу цього захворювання. Головним у подібному ствердженні є відсутність прямої залежності між ступенем збільшення ПЗ і вмістом в ній ДГТ. Отримані докази того, що додатковою ланкою в патогенезі є хронічне запалення. Доведений зв'язок між наявністю його гістологічних ознак у ПЗ і вираженістю клінічної симптоматики, що оцінювалась за Міжнародною шкалою IPSS. ДГПЗ у 2,4 раза частіше розвивається у пацієнтів, яким раніше діагностували хронічний простатит, тобто останній можна розглядати як ранній маркер подальшого розвитку ДГПЗ.

Що стосується механізму впливу хронічного запалення на розвиток ДГПЗ, то відомо наступне. Під час запалення у стромі ПЗ утворюються інфільтрати, що складаються в основному із Т- та В-лімфоцитів і макрофагів. У них продукуються цитокіни (ІЛ-2, 6, 8, 15 та γ -інтерферон), які підсилюють проліферацію клітин ПЗ, зокрема фібробластів. Клітини, що межують з вогнищем запалення, гинуть (механізм остаточно невідомий), а їх місце займають ділянки стромальної гіперплазії. Пов'язують такий вплив запалення на проліферацію ПЗ з віковим послабленням імунної системи і як результат – пошкодження супресорних клітин. Це спричинює поступову інфільтрацію ПЗ лімфоцитами і запускає каскад подій, які призводять до розвитку ДГПЗ. У хворих на ДГПЗ реєструють і підвищення С-реактивного білка [7–9].

Основні фактори ризику прогресування ДГПЗ:

- вік,
- зміни гормонального статусу,

- об'єм передміхурової залози ≥ 30 см³,
- показник за Міжнародною системою оцінки захворювань ПЗ IPSS (International Prostate Symptom Score) ≥ 7 ,
- рівень ПСА сироватки крові $\geq 4,0$ нг/мл.

Наявність у пацієнта одного чи декількох факторів значно збільшує вірогідність прогресування захворювання. Внаслідок прогресування ДГПЗ можуть виникати такі ускладнення, як гостра затримка сечовипускання, інфекції сечових шляхів, ниркова недостатність, поява дивертикулів і каменів сечового міхура [10].

На сьогодні відомо, що часто ДГПЗ зустрічається у хворих на артеріальну гіпертензію, ішемічну хворобу серця, метаболічний синдром, цукровий діабет, ожиріння. Є багато робіт, в яких підкреслюється важлива роль метаболічних факторів у неухильному прогресуванні ДГПЗ, якщо відсутня їхня своєчасна корекція [11–13]. Розвиток ДГПЗ у сучасних чоловіків посилює гіподинамія, що провокує застій крові. Фізична активність знижує ризик розвитку симптомів на 29%, у той час як індекс маси тіла понад 30 підвищує їх на 41%. Негативний вплив має і відповідне харчування, а саме – застосування тваринних жирів, які багаті на вміст насичених жирних кислот, що спричинюють структурні зміни фосфоліпідів мембран [14–16].

Проявляється ДГПЗ низкою симптомів, які об'єднують під загальною назвою «симптоми нижніх сечових шляхів» (СНСШ). Поділяють ці симптоми на три групи:

- іритативні (симптоми фази «накопичення»),
- обструктивні (симптоми фази «випорожнення»),
- постміктурічні (симптоми після випорожнення) [17, 18].

Не дивлячись на наукові досягнення в плані вивчення ДГПЗ, ця патологія не перестає цікавити урологів. Тактика лікування ДГПЗ еволюціонувала від оперативного втручання до консервативної терапії. На сьогодні саме медикаментозне лікування відіграє головну роль. Запропоновані різні варіанти медикаментозного лікування пацієнтів із ДГПЗ як у вигляді монотерапії, так і в комбінації лікарських форм. Постійно розширюється спектр лікарських засобів, які впливають, що надзвичайно важливо, на патогенетичні ланки цієї серйозної патології. Увагу приділяють інгібіторам 5 α -редуктази, її ізоферментам I та II типів. Ізофермент I типу переважають у шкірі та печінці, і ДГТ потрапляє у ПЗ через системний кровотік. Ізофермент II типу знаходиться у ПЗ і відповідає за утворення ДГТ безпосередньо у ПЗ. Одним із препаратів цієї групи є Дустарін, зареєстрований наказом МОЗ України (реєстраційне посвідчення №UA /18478/01/01).

Мета дослідження: аналіз та оцінювання ефективності лікування ДГПЗ препаратом Дустарін.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідженні взяли участь 58 пацієнтів з ДГПЗ віком від 52 до 75 років (середній вік – 62,5 року). Усім хворим було проведено комплексне амбулаторне обстеження: збір скарг та їх оцінювання за Міжнародною

шкалою IPSS, вивчення анамнезу, оцінювання якості життя за шкалою QoL, пальцеве ректальне дослідження та УЗД ПЗ для визначення її об'єму, УЗД сечового міхура для визначення об'єму залишкової сечі, урофлоуметрія (УФМ) для уточнення максимальної об'ємної швидкості потоку сечі, загальні аналізи крові та сечі, рівень простатспецифічного антигену (ПСА), рівні креатиніну і сечовини.

Критерії включення пацієнтів у дослідження:

- вік понад 50 років,
- об'єм ПЗ $\geq 30 \text{ см}^3$,
- рівень ПСА у сироватці крові $\leq 3,5 \text{ нг/мл}$,
- максимальна швидкість сечовипускання за даними УФМ $\leq 15 \text{ мл/с}$,
- об'єм залишкової сечі $< 250 \text{ мл}$.

Критерії виключення пацієнтів із дослідження:

- середнє збільшення ПЗ,
- склероз ПЗ,
- наявність каменів та дивертикул сечового міхура,
- стриктури сечівника.

Усім пацієнтам з ДГПЗ провели монотерапію інгібітором 5 α -редуктази – Дустаріном, по 0,5 мг 1 раз на добу. Учасники дослідження були поінформовані щодо необхідності постійного і регулярного вживання препарату, бо в іншому випадку захворювання буде прогресувати, не дивлячись на лікування. Залежно від тривалості застосування Дустаріна хворі були розподілені на дві групи:

I група – 25 (43,1%) пацієнтів, курс лікування у яких тривав 6 міс,

II група – 33 (56,9%) пацієнтів, курс лікування у яких тривав 12 міс.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Під час першого звернення усі хворі скаржились на наявність помірно виражених іритативних, обструктивних та постміктурних симптомів:

- часте денне та нічне сечовипускання,
- утруднене сечовипускання,
- сечовипускання тонким, уривчастим і слабким струменем,
- відчуття неповного випорожнення сечового міхура,
- підкапування залишків сечі.

Сумарний бал симптоматики за шкалою IPSS до початку застосування Дустаріна становив $16,5 \pm 2,1$ бала (у I групі – $16,3 \pm 2,8$, у II групі – $16,7 \pm 3,1$). Середній показник якості життя за шкалою QoL до початку лікування становив $4,5 \pm 0,7$ бала (у I групі – $4,3 \pm 0,3$ бала, у II групі – $4,2 \pm 0,7$ бала). За даними УЗД, об'єм передміхурової залози становив $57,5 \pm 8,9 \text{ см}^3$ (у I групі – $55,2 \pm 7,2 \text{ см}^3$, у II групі – $57,8 \pm 6,7 \text{ см}^3$). Кількість залишкової сечі в сечовому міхурі у середньому становила $78,7 \pm 15,8 \text{ мл}$ (у I групі – $78,3 \pm 20,1 \text{ мл}$, у II групі – $80,1 \pm 10,5 \text{ мл}$). Максимальна швидкість сечовипускання при урофлоуметрії у середньому становила $9,1 \pm 1,5 \text{ мл/с}$ (у I групі – $8,9 \pm 3,2 \text{ мл/с}$, у II групі – $9,2 \pm 2,1 \text{ мл/с}$). Рівень ПСА у середньому становив $3,2 \pm 0,3 \text{ нг/мл}$.

Позитивний ефект від лікування Дустаріном спостерігався в обох групах хворих, але кращі показники були у пацієнтів II групи, де лікування тривало 12 міс. В обох групах спостерігався регрес симптомів нижніх сечових шляхів (таблиця).

Усі пацієнти відзначали зменшення вираженості дизурії та покращення самопочуття. Помітно підсилювався струмінь сечі, зменшилась частота нічних сечовипускань. В обох групах пацієнтів спостерігалось зменшення показника IPSS, більш виражене у II групі. Аналогічна закономірність простежується і в динаміці показників QoL. Розмір ПЗ відіграє важливу роль у розвитку клінічних проявів ДГПЗ. Виразеність СНСШ та інфравезикальної обструкції безпосередньо пов'язана зі ступенем гіперплазії ПЗ. В обох групах, особливо у II групі, спостерігали зменшення об'єму ПЗ.

Зазначене вище повністю узгоджується з дослідженнями інших авторів і пояснюється редукцією залозистої тканини ПЗ внаслідок пригнічення утворення ДГТ під впливом інгібіторів 5 α -редуктази, яким є Дустарін [19]. Звідси і покращення клінічної симптоматики. Характерною для інгібіторів 5 α -редуктази є здатність зменшувати рівень ПСА. У всіх учасників дослідження вихідний рівень ПСА був у нормі, тому в подальшому при лікуванні його не вимірювали.

Раннім методом діагностики патології ПЗ є урофлоуметрія (УФМ). За наявності обструктивних симптомів характерною ознакою при УФМ вважається зниження максимальної швидкості потоку сечі та збільшення часу сечовипускання. Максимальна швидкість потоку сечі зростала після лікування в обох групах, особливо у пацієнтів II групи.

Результати лікування Дустаріном хворих на ДГПЗ залежно від тривалості курсу лікування

Критерії оцінювання ефективності лікування	Група хворих			
	I група, n=25		II група, n=33	
	Вихідні дані	Через 6 міс лікування	Вихідні дані	Через 12 міс лікування
IPSS, бали	16,5 \pm 2,1	14,0 \pm 3,0	16,7 \pm 2,1	11,5 \pm 2,2
QoL, бали	4,3 \pm 0,3	3,6 \pm 0,4	4,2 \pm 0,7	2,1 \pm 0,8
Об'єм передміхурової залози, см ³	55,2 \pm 7,2	53,5 \pm 6,8	57,8 \pm 6,7	50,3 \pm 7,2
Кількість залишкової сечі, мл	78,3 \pm 20,1	63,0 \pm 15,2	80,1 \pm 10,5	54,9 \pm 11,5
Максимальна швидкість сечовипускання, мл/с	8,9 \pm 3,2	10,6 \pm 3,0	9,2 \pm 2,1	12,7 \pm 1,6

Слід відзначити, що протягом перших двох місяців вживання препарату клінічні симптоми практично не змінювались. Поліпшення стану хворих починалось з третього місяця, що підкреслює необхідність тривалого застосування Дустаріна. За весь період спостереження у хворих практично не зафіксовано побічних ефектів. Пов'язано це, вірогідно, з механізмом дії Дустаріна. Він впливає і на I, і на II тип ізоферментів 5 α -редуктази на відміну від інших інгібіторів, які пригнічують тільки ізофермент II типу. Така дія Дустаріна сприяє зменшенню об'єму ПЗ і як результат – зменшення СНСШ.

Отже, проведене нами дослідження продемонструвало, що значущий лікувальний ефект інгібітору 5 α -редуктази Дустаріна, який застосовували в якості монотерапії, проявляє себе при довготривалій та безперервній терапії. Це доведено і по відношенню до інших інгібіторів цього ферменту [20]. Дустарін зменшує розмір ПЗ, попереджає прогресування ДГПЗ і, що важливо, добре переноситься пацієнтами.

ВИСНОВКИ

1. Доброякісна гіперплазія передміхурової залози (ДГПЗ) є актуальною медичною проблемою, яку виявляють у значній частині чоловіків середнього та похилого віку.

2. Важливе місце у медикаментозній терапії хворих на ДГПЗ належить інгібіторам 5 α -редуктази. Представником цієї групи є **Дустарін**, що діє на ізоферменти 5 α -редуктази I та II типу.

3. **Дустарін** як засіб монотерапії є ефективним препаратом. Він знижує характерні для ДГПЗ клінічні прояви, ризик прогресування, покращує якість життя та добре переноситься хворими.

4. Ефект від лікування **Дустаріном** досягається при безперервному та довготривалому його застосуванні.

Продовження подібних досліджень, вивчення різних схем довготривалої терапії ДГПЗ – актуальна задача, вирішення якої дозволить розробити оптимальну тактику лікування пацієнтів з цією серйозною патологією.

Відомості про автора

Слободянюк Вадим Анатолійович – ДУ «Інститут урології імені академіка О.Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ; тел.: (067) 446-71-98. E-mail: Vadimslobodanuk3@gmail.com

Information about author

Slobodyanyuk Vadim A. – SI «Academician O.F. Vozianov Institute of Urology of NAMS of Ukraine», Kyiv; tel.: (067) 446-71-98. E-mail: Vadimslobodanuk3@gmail.com

ПОСИЛАННЯ

- De Nunzio C, RoehrBorn CG, Anderson K-E, McVary KT. Erectile dysfunction and urinary tract symptoms. Eur Urol Focus. 2017;4(12):352-63. doi: 10.1016/j.euf.2017.11.004
- Kalinina SN, Burlaka OO, Aleksandrov MS. Diagnostika i lecheniye simptomov nizhnikh mochevykh putey i erektilnoy disfunktsii u bol'nykh dobrokachestvennoy giperplaziyey predstavitel'noy zhelezy. Urol vedomosti. 2018;1(8):26-33.
- Alyayev YUG. Bolezni predstavitel'noy zhelezy. Moskva: GEOTAR – Media; 2009. 240 s.
- Gorpinchenko II, Gurzhenko YUN, Spiridonenko W, Kostyuchenko SA, Krasovskiy VM. Issledovaniye effektivnosti preparata Tamsin Forte v lechenii muzhchin s dobrokachestvennoy giperplaziyey predstavitel'noy zhelezy. Zdorov'ye muzhchiny. 2017;60(1):79-81.
- Simone A, Aouh F, Roumeguere T, Porpiglia F, Tubaro A. New treatment strategies for benign prostatic hyperplasia in the frail elderly population: a systematic review. Minerva Urol Nephrol. 2017;69(2):19-32. doi: 10.23736/S0393-2249.16.02743-0
- Kristofer Vu, Anil Kapur Dutasterid dlya lecheniya dobrokachestvennoy giperplazii prostaty. Mneniye eksperta. Farmakoter. 2013;14(10):1339-408.
- Sauver JL, Jacobson DJ, Mc.Gree ME. Association between prostatitis and development of benign prostatic hyperplasia. J Urol. 2007;177(Suppl.4):497. doi: 10.1016/j.jurology.2007.11.155
- Kramer G, Mitteregger H, Marberger M. Is benign prostatic hyperplasia (BPH) an Immune Inflammatory Disease? Europ. Urol. 2007;51(5):1202-16. doi: 10.1016/j.eururo.2006.12.011
- Schenk JM, Kristal AR, Neuhaus ML, Tangen CM, White E, Lin DW. Biomarkers of systemic inflammation and risk, symptomatic benign prostatic hyperplasia: results of a study on the prevention of prostate cancer. Am J Epidemiol. 2010;171(5):571-82. doi: 10.1093/aje/kwp406
- Anderson DzhB, Rorborn KG, Shalken DzhA, Emberton M. Progressirovaniye dobrokachestvennoy giperplazii prostaty: izucheniye dokazatel'stv i opredeleniya riska. Yevr Urol. 2001;39:390-99.
- Gorbachinsky I, Akpınar H, Assimos DG. Metabolic syndrome and urological diseases. Rev Urol. 2010;12(4):157-80. doi: 10.1038/nrurol.2011.112
- Espinosa G, Esposito R, Kazzazi A, Djava B. Vitamin D and benign prostatic hyperplasia - a review. Can J Urol. 2013;20(4):6820-25.
- Yalcınkaya S, Eren E, Eroglu M. Deficiency of vitamin D and elevated aldosterone in prostate hyperplasia. Adv Clin Exp Med. 2014;23(3):44-6. doi: 10.17219/acem/37143
- Parsons JK, Messer K, White M, Barrett-Connor E, Bauer DC, Marshall LM. Obesity increases and physical activity decreases lower urinary tract symptom risk in older men: the Osteoporotic Fractures in Men study. Eur Urol. 2011;60:1173-180. doi: 10.1016/j.eururo.2011.07.040
- Fok G, Phillips S, Koyama T, Byerly S, Concepcion R, Motley SS. The Relationship between physical activity, lower urinary tract symptoms (LUTS) and prostate volume. BJU Int. 2013;111(1):122-8. doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11287.x
- Lim KB. Epidemiology of clinical benign prostatic hyperplasia. Asian J Urol. 2017;4(3):148-51. doi: 10.1016/j.ajur.2017.06.004
- Gratzke C, Bachmann A, Descazeaud A, Drake MJ, Madersbacher S, Mamoulakis C. EAU Guidelines on the Assessment of Non-neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms including Benign Prostatic Obstruction. Eur Urol. 2015;67(6):1099-109. doi: 10.1016/j.eururo.2014.12.038
- Trukhan DI, Yurenev GL, Makushin DG, Chusova NA. Simptomy nizhnikh mochevykh putey: differentsial'nyy diagnoz na etape okazaniya pervichnoy mediko-sanitarnoy pomoshchi. Spravochnik poliklinicheskogo vracha. 2019;3:23-8.
- Iziyev MM, Al-Shukri AS, Tkachuk VN. Sostoyaniye urodynamici nizhnikh mochevykh putey u bol'nykh dobrokachestvennoy giperplaziyey predstavitel'noy zhelezy na fone lecheniya dutasteridom. Urol vedomosti. 2017;7(3):28-33. doi: 10.17816/uroved.7328-33
- Kamalov AA, Takhirzade AM. Podkhody k medikamentoznomu lecheniyu patsiyentov s vysokim riskom progressirovaniya dobrokachestvennoy giperplazii predstavitel'noy zhelezy v zavisimosti od soputstvuyushchey erektil'noy disfunktsii. Urol. 2018;3:70-7.

Стаття надійшла до редакції 26.04.2021. – Дата першого рішення 02.05.2022. – Стаття подана до друку 01.06.2022

Тяжка ДГПЗ – в допомогу дутастерид від КВЗ!



Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, а також для поширення в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики.
Реєстраційне посвідчення МОЗ України №UA/18477/01/01 від 10.12.2020.



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!

Гіпогонадізм як фактор ризику метаболічного синдрому у хворих на герміногенні пухлини яєчка після лікування

А.В. Сакало¹, І.І. Хіміч², В.С. Сакало¹, Ю.Ю. Куранов², М.В. Дятел², Б.М. Навроцький², А.М. Вальчишин³

¹«ДУ «Інститут урології імені академіка О.Ф. Возіанова НАМН України» (раніше – ДУ «Інститут урології НАМН України»), м. Київ

²КНП «Київський міський клінічний онкологічний центр»

³Івано-Франківський національний медичний університет

Останні кілька десятиріччів спостерігається зростання захворюваності на герміногенні пухлини яєчка (ГПЯ) в усьому світі. Цей тип неоплазії є однією з головних причин онкологічної смертності у чоловіків молодого віку. Але за правильного підходу, раціональних схем хіміотерапії (ХТ) та своєчасної діагностики майже у 95% хворих реально досягти повного одужання.

Водночас існує підвищений ризик побічних ефектів після ХТ, а саме: інфертильність, гіпогонадізм, остеопороз, серцево-судинні захворювання (ССЗ). Метаболічний синдром (МС) як сукупність порушень обміну речовин, в основі яких лежать гіпертензія, ожиріння, дисліпідемія, асоціюється з підвищенням ризику розвитку кардіоваскулярних захворювань.

Мета дослідження: визначення частоти виникнення метаболічного синдрому (МС) у хворих на ГПЯ через п'ять та більше років після первинного лікування.

Матеріали та методи. Обстежено 68 хворих на ГПЯ віком від 18 до 55 років. Однобічна висока орхіектомія і тактика спостереження проведена у 14 пацієнтів, ад'ювантна хіміотерапія (ХТ) 1–2 циклу РЕ (цисплатин + етопозид) або РЕВ (цисплатин + етопозид + блеоцин) – у 22, стандартна ХТ РЕ або РЕВ (< 850 мг цисплатину) – у 20, високодозова ХТ більше 4 циклів із включенням цисплатину (в сумарній дозі > 850 мг) – у 12 хворих. До контрольної групи увійшли 29 чоловіків відповідного віку.

Під час дослідження визначали: загальний тестостерон (Т), ЛГ, ФСГ, ліпопротеїни високої щільності, тригліцериди, глюкозу, окружність талії, артеріальний тиск, індекс маси тіла. Проведено порівняльний аналіз результатів лікування усіх груп із контрольною групою.

Результати. Визначено, що аналіз факторів ризику МС у хворих на ГПЯ після ХТ продемонстрував суттєво вищий рівень тригліцеридів, ліпопротеїнів високої щільності, підвищений індекс маси тіла (ІМТ). Водночас рівень Т був знижений у пацієнтів з МС.

Гіпогонадізм виявлений у 12 (22%) хворих після ХТ, в 1 (6%) пацієнта з I стадією семіноми після однобічної орхіектомії. МС був виявлений у 3 (24%) із 12 хворих з гіпогонадізмом і у 9 (22%) із 42 пацієнтів з групи ХТ. Проте у хворих на ГПЯ, у яких розвинувся гіпогонадізм після ХТ, спостерігали більш високий ІМТ і більш низький рівень Т. Рівні Т були нижчі, а ЛГ і ФСГ – вищі у хворих, які отримували ХТ, порівняно з контролем.

Висновки. Доведено, що пацієнти з герміногенними пухлинами яєчка з ознаками гіпогонадізму після проведення хіміотерапії мають суттєво вищий ризик розвитку метаболічного синдрому. Такі хворі потребують довготривалого щорічного обстеження і контролю рівня статевих гормонів.

Ключові слова: герміногенні пухлини яєчка, хіміотерапія, гіпогонадізм, метаболічний синдром.

Hypogonadism as a risk factor for metabolic syndrome and vascular diseases in patients with germ cell tumors of the testis after treatment

А.В. Сакало, І.І. Хіміч, В.С. Сакало, Ю.Ю. Куранов, М.В. Дятел, Б.М. Навроцький, А.М. Вальчишин

In the last few decades the rate of testicular germ cell tumors (TGCTs) has been increased worldwide. This type of neoplasia is one of the main causes of cancer mortality in young men. But in the case of correct management, rational chemotherapy (CT) regimens and timely diagnosis, almost 95% of patients can achieve full recovery.

At the same time, there is an increased risk of side effects after CT, namely: infertility, hypogonadism, osteoporosis, cardiovascular diseases. Metabolic syndrome (MS) as a set of metabolic disorders based on hypertension, obesity, dyslipidemia, is associated with an increased risk of cardiovascular diseases.

The objective: to determine the incidence of metabolic syndrome (MS) in patients with TGCTs in five or more years after initial treatment.

Materials and methods. 68 patients with TGCTs 18-55 years old were examined. Unilateral high orchiectomy and follow-up observed management were performed in 14 patients, adjuvant chemotherapy for 1-2 cycles of PE (cisplatin + etoposide) or

REB (cisplatin + etoposide + bleocin) – in 22 persons, standard CT PE or REB (<850 mg cisplatin) – 20 individuals, high-dose CT for more than 4 cycles with the inclusion of cisplatin (total dose > 850 mg) – 12 patients. The control group included 29 men of the appropriate age. During the study we determined: total testosterone (T), luteinizing hormone (LH), follicle-stimulating hormone (FSH), high-density lipoprotein, triglycerides, glucose, waist circumference, blood pressure, body mass index (BMI). A comparative analysis of the results of treatment of all groups with the control group was performed.

Results. The analysis of risk factors for MS in patients with TGCTs after CT performed the significantly higher levels of triglycerides, high-density lipoproteins, elevated BMI. At the same time, the level of T was reduced in patients with MS. Hypogonadism was found in 12 (22 %) patients after CT and in 1 (6 %) patient with seminoma stage I after unilateral orchiectomy. MS was detected in 3 (24 %) of 12 patients with hypogonadism and in 9 (22 %) of the 42 patients in the CT group. However, in the patients with TGCTs with hypogonadism after CT, higher BMI and lower T levels were determined. T levels were lower and LH and FSH were higher in patients who received CT compared with the persons control group.

Conclusions. In the patients with testicular germ cell tumors with signs of hypogonadism there is a significantly higher risk of development of metabolic syndrome after chemotherapy. Such patients require long-term annual examination and monitoring of sex hormone levels.

Keywords: testicular germ cell tumors, chemotherapy, hypogonadism, metabolic syndrome.

На сьогодні понад 95% хворих на герміногенні пухлини яєчка (ГПЯ) досягають довготривалого виживання завдяки успіхам хіміотерапії (ХТ) [1]. Однак багаточисельні дослідження свідчать про підвищений ризик побічних ефектів після хіміотерапевтичного лікування, таких, як інфертильність, гіпогонадизм, остеопороз, серцево-судинні захворювання (ССЗ) [2, 3].

У попередніх дослідженнях увага приділялась ССЗ і метаболічному синдрому (МС), які є проявом відтермінованої токсичності ХТ [3]. Проте неясно, чи це прямий вплив лікування, чи опосередкований через індукований терапією гіпогонадизм. З віком у загальній популяції чоловіків спостерігають підвищення частоти ССЗ. Щодо хворих на ГПЯ, вік яких переважно є молодим, важливо ідентифікувати фактори ризику розвитку ССЗ з метою застосування превентивних заходів. Доведено, що гіпогонадизм діагностують майже у 40% хворих на ГПЯ, що значно частіше порівняно з відповідною віковою групою в загальній популяції [4]. Підтверджено, що низький рівень тестостерону (Т) є фактором ризику розвитку МС у хворих на ГПЯ [5]. Водночас дані щодо рівня Т і факторів ризику виникнення ССЗ у хворих на ГПЯ містять багато протиріч.

Мета дослідження: оцінювання частоти виникнення гіпогонадизму як фактора ризику МС у хворих на ГПЯ через п'ять і більше років після закінчення лікування.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідження увійшли 68 хворих на ГПЯ, які перебували на лікуванні або на консультації в клініці онкоурології на базі Київського міського клінічного онкологічного центру з 2008 до 2018 рр. Вік хворих становив від 18 до 55 років (у середньому – 34,8 року).

Пацієнтам, які підписали добровільну згоду на участь у дослідженні, були проведені:

- тільки одностороння орхіектомія (n=14),
- ад'ювантна ХТ – 1–2 цикли РЕ або РЕВ (n=22),
- стандартна ХТ – 3–4 цикли РЕ або РЕВ (n=20),
- високодозова ХТ – більше 4 циклів ХТ із включенням цисплатину (n=12);

Критерії виключення з дослідження:

- хворі, які отримували антиліпідну терапію і гіпотензивні препарати;

- наявність в анамнезі злоякісних пухлин інших органів і/або крипторхізм.

У контрольну групу увійшли 29 чоловіків відповідного віку, які звернулись з підозрою на пухлину яєчка. Після обстеження діагноз не був підтверджений.

Забір крові з вени проводили з 8 до 10 год ранку натщесерце. Визначали рівень Т, ЛГ, ФСГ, ліпопротеїни високої щільності (ЛВЩ), тригліцериди (ТГ), глюкозу. Гіпогонадизм встановлювали при рівні Т <10 ммоль/л і ЛГ >10 МО/л або після проведення андрогензамісної терапії. Компенсований гіпогонадизм встановлювали при підвищенні ЛГ та нормальному рівні Т. Визначали об'єм талії, артеріальний тиск, індекс маси тіла (ІМТ).

Були порівняні всі лікувальні групи хворих на ГПЯ, а також групи пацієнтів з гіпогонадизмом з контролем. Хворі на гіпогонадизмом були розподілені таким чином:

- з некомпенсованим гіпогонадизмом (без андрогензамісної терапії – Т < 10 нмоль/л);
- з компенсованим гіпогонадизмом (без андрогензамісної терапії – Т > 10 нмоль/л і ЛГ > 10 МО/л);
- хворі на ГПЯ, які отримували андрогензамісну терапію.

Критерії наявності МС: артеріальний тиск систолічний ≥ 130 мм рт.ст. і/або діастолічний ≥ 85 мм рт.ст., розмір талії > 102 см, ліпопротеїни високої щільності < 1,03 ммоль/л, глікемія > 6,1 ммоль/л, тригліцериди $\geq 1,7$ ммоль/л.

Значення $p < 0,05$ були статистично достовірними.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз клінічних і лабораторних даних МС продемонстрував суттєво вищий рівень тригліцеридів, ліпопротеїнів високої щільності, а також підвищений ІМТ і більш низький рівень Т порівняно з пацієнтами контрольної групи (табл. 1).

У табл. 2 представлені дані про гормональний профіль трьох груп обстеження.

Рівні Т були нижчі, а ЛГ і ФСГ – вищі у групі хворих, які отримували ХТ, порівняно з контролем. У хворих з I стадією ГПЯ, яким виконували тільки односторонню орхіектомію був дещо нижчий рівень Т і

Клінічні та лабораторні показники, характерні для метаболічного синдрому

Фактори ризику	Тільки орхіектомія		Хіміотерапія		Контроль	
	Медіана	Коливання	Медіана	Коливання	Медіана	Коливання
Тригліцериди, ммоль/л	1,22	0,58–3,53	1,43	0,36–5,15	1,04	0,28–4,96
Ліпопротеїни високої щільності, ммоль/л	0,95	0,20	0,94	0,24	1,00	0,20
Індекс маси тіла, кг/м ²	25,4	3,0	25,6	3,8	24,0	3,0
Окружність талії, см	95,6	1,1	96	1,1	91	1,2
Артеріальний тиск систолічний, мм рт.ст.	130	12	132	14	125	8
Артеріальний тиск діастолічний, мм рт.ст.	85	9	86	13	78	8
Глюкоза, ммоль/л	5,30	0,5	5,30	0,5	5,25	0,5

Таблиця 2

Гормональний профіль груп обстеження

Показник	Хіміотерапія		Стадія I		Контроль	
	медіана	коливання	медіана	коливання	медіана	коливання
Загальний тестостерон, нмоль/л	18,3	5,0–33,0	21,0	12–45,0	21,0	12,0–52,0
Лютеогормон, у/л	6,2	1,6–19,3	9,6	2,0–17,2	3,6	1,6–8,3
Фолікулостимулюючий гормон, у/л	18,0	2,6–58,3	9,8	2,9–31,8	4,2	0,5–16,3

вищий рівень ЛГ і ФСГ порівняно з контролем. Гіпогонадізм був виявлений у 12 (22%) хворих після ХТ, в 1 (6%) пацієнта з I стадією ГПЯ і не діагностований в контрольній групі (ХТ v контроль; $p=0,02$; ХТ v стадія I; $p=0,05$).

Хворі на ГПЯ і без МС були однакового віку і мали однаково тривалість спостереження. Водночас рівень загального Т був знижений у пацієнтів з МС.

МС був виявлений у 3 (24%) із 12 пацієнтів з гіпогонадізмом і у 9 (22%) із 42 пацієнтів з групи ХТ з нормальними рівнями Т і ЛГ, що не було статистично значущим за частотою. Однак у хворих на ГПЯ, у яких розвинувся гіпогонадізм після лікування ХТ, спостерігався більш високий рівень ІМТ (медіана $24,4 \pm 3,2$) медіана $21 \pm 2,3$ кг/м² ($p=0,04$), більш низький рівень Т (медіана 14 нмоль/л) – коливання 5–30, медіана 18 (коливання 10–36 нмоль/л) ($p=0,03$).

Відомо, що у хворих на ГПЯ у віддалений термін після лікування (через 5 і більше років) часто спостерігається підвищений ризик кардіоваскулярних захворювань [6, 7]. МС може бути важливим фактором ризику виникнення кардіоваскулярних ускладнень. Саме тому було встановлено взаємозв'язок між МС і рівнем тестикулярних гормонів у хворих після тривалого лікування ГПЯ. Виявлені важливі порушення ендокринної функції яєчок. Порівняно зі здоровими чоловіками, рівні ЛГ були суттєво підвищені в обох групах хворих на ГПЯ, в той час як рівень Т був зниженим після ХТ. Проте зниження ЛГ також

спостерігають у здорових чоловіків після односторонньої орхідектомії внаслідок травми або доброякісної пухлини яєчка, що трактується як компенсаторну функцію єдиного яєчка [8, 9].

Підвищення рівня ЛГ у хворих на ГПЯ є результатом впливу як операції, так і ХТ на загальну продукцію Т. ХТ викликає пошкодження єдиного яєчка після односторонньої орхідектомії, що показано у пацієнтів з гематологічними новоутвореннями. У хворих на ГПЯ після орхідектомії фіксували підвищення рівня ФСГ, який суттєво знижується після ХТ із включенням цисплатину, що може проявлятися через 7–10 років.

МС, який включає гіпертензію, ожиріння, дисліпідемію, асоціюється з підвищенням ризику розвитку кардіоваскулярних захворювань [8, 9]. МС переважував серед хворих на ГПЯ порівняно з контролем, що показано в інших дослідженнях [10, 11]. Згідно з цим дослідженням, МС фіксували через тривалий час у 24% осіб з гіпогонадізмом і у 22% хворих після ХТ, що не було статистично значущим. МС значно частіше реєстрували у хворих після ХТ із включенням препаратів платини. ІМТ, резистентність до інсуліну також асоціювалися з МС. Залежність між надмірною масою тіла, резистентність до інсуліну і МС також спостерігали інші автори у загальній популяції чоловіків [12].

Підвищення ІМТ після ХТ у хворих на ГПЯ відзначали інші дослідники [4], проте етіологія залиша-

лась неясною. Зміни ІМТ можливо не мають прямої залежності від характеру лікування, позаяк ІМТ був підвищений як після ХТ, так і при І стадії ГПЯ без ХТ [13]. Також пацієнти після лікування з приводу ГПЯ нерідко мали більшу фізичну активність, ніж у загальній популяції. Це може свідчити про те, що зменшення фізичної активності можливо не повністю пояснює розвиток надмірної маси тіла після ХТ.

Гормональна дисфункція може бути причиною підвищення ІМТ у хворих на ГПЯ після ХТ. Підвищений рівень кортизолу, гіпогонадизм і гіпотеріоїдизм асоціювалися з надмірною масою тіла після лікування [4, 13, 14]. Статеві гормони і кортизол асоціювалися з ожирінням і МС у загальній популяції [14, 15].

Гормональна дисфункція може мати альтернативне пояснення підвищенням ІМТ у хворих на ГПЯ після лікування. Гіпогонадизм асоціюється з підвищенням маси жирової тканини у здорових чоловіків. У цьому дослідженні рівень загального Т асоціювався з ІМТ у хворих на ГПЯ після ХТ, а також в 1 стадії тільки після односторонньої орхіектомії без ХТ. Можна припустити, що гормональні порушення індукують ожиріння, яке зі свого боку викликає резистентність до інсуліну та інших компонентів МС. Альтернативно, ожиріння може бути результатом інших невідомих причин, які індукують гормональні зміни, інсулінорезистентність та інші прояви МС. Хворі після ХТ з МС можуть мати не тільки високий ІМТ в майбутньому, але й під час лікування у них спостерігають збільшення маси тіла порівняно з хворими без МС. Необхідні додаткові проспективні дослідження для пояснення цього взаємозв'язку.

Субнормальний рівень Т спостерігали у хворих на ГПЯ після ХТ з цисплатином порівняно з хворими після хірургічного лікування або в загальній популяції. Також низький рівень Т асоціювався з підвищеним ризиком розвитку МС і ССЗ [8–10]. Замісна терапія Т показана для покращення ліпідного рівня і резистентності до інсуліну у чоловіків з цукровим діабетом або МС. Проте докази користі превентивної терапії Т щодо ССЗ відсутні [16]. Однак більшість клініцистів переконані в тому, що чоловікам з ендокринним гіпогонадизмом, який супроводжується зниженням лібідо і потенції, показана замісна терапія Т.

Куріння є також суттєвим фактором ризику виникнення ССЗ [7]. Надмірна маса тіла, гіпертензія, гіперхолестеринемія, цукровий діабет після ХТ можуть спостерігатися значно частіше, ніж після оперативного лікування.

Спостереження за хворими після лікування ГПЯ повинні включати рекомендації щодо здорового способу життя для зменшення ризиків розвитку ССЗ у майбутньому. Такі превентивні заходи, як відмова від куріння, дотримання збалансованої дієти, а також наявність помірного фізичного навантаження можуть відігравати важливу роль у профілактиці ССЗ після хіміотерапевтичного лікування ГПЯ [8, 9].

ВИСНОВКИ

Хворі на герміногенні пухлини яєчка з ознаками гіпогонадизму після хіміотерапії мають суттєво вищий ризик розвитку метаболічного синдрому та потребують довготривалого щорічного обстеження і контролю рівня статевих гормонів.

Відомості про авторів

Сакало Анатолій Валерійович – ДУ «Інститут урології імені академіка О.Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ; тел.: (066) 702-75-38. *E-mail: anatoliisakalo@gmail.com*
ORCID: 0000-0001-557-2562

Сакало Валерій Севастьянович – ДУ «Інститут урології імені академіка О.Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ; тел.: (067) 990-53-06. *E-mail: valerii.sakalo.si@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-8340-6895

Хімич Іван Іванович – КНП «Київський міський клінічний онкологічний центр», м. Київ; тел.: (050) 380-07-15

Куранов Юрій Юрійович – КНП «Київський міський клінічний онкологічний центр», м. Київ; тел.: (050) 221-38-68

Дятел Михайло Віталійович – КНП «Київський міський клінічний онкологічний центр», м. Київ; тел.: (067) 297-10-66

Навроцький Богдан Михайлович – КНП «Київський міський клінічний онкологічний центр», м. Київ; тел.: (050) 737-01-46. *E-mail: bohdamnavr@gmail.com*

Вальчизин Андрій Миколайович – Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ

About the authors

Sakalo Anatolii V. – SI «Academician O.F.Vozianov Institute of Urology of NAMS of Ukraine», Kyiv; tel.: (066) 702-75-38.
E-mail: anatoliisakalo@gmail.com

ORCID: 0000-0001-557-2562

Sakalo Valerii S. – SI «Academician O.F.Vozianov Institute of Urology of NAMS of Ukraine», Kyiv; tel.: (067) 990-53-06.
E-mail: valerii.sakalo.si@gmail.com

ORCID: 0000-0002-8340-6895

Khymich Ivan I. – MNCE «Kyiv City Clinical Oncology Center», Kyiv; tel.: (050) 380-07-15

Kuranov Yuriy Yu. – MNCE «Kyiv City Clinical Oncology Center», Kyiv; tel.: (050) 221-38-68

Diatel Mikhailo V. – MNCE «Kyiv City Clinical Oncology Center», Kyiv; tel.: (067) 297-10-66

Navrotskyi Bohdan M. – MNCE «Kyiv City Clinical Oncology Center», Kyiv; tel.: (050) 737-01-46. *E-mail: bohdamnavr@gmail.com*

Valchishin Andriy M. – Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk

ПОСИЛАННЯ

1. Katanoda K, Matsuda T. Five-year Relative Survival Rate of Testis Cancer in the USA, Europe and Japan. *Jpn J Clin Oncol.* 2014;44(12):1248. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyu197>
2. Kvammen O, Myklebust TA, Solberg A, Moller B, Klepp O, Fossået SD, et al. Long-term Relative Survival after Diagnosis of Testicular Germ Cell Tumor. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2016;25(5):773-9. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-15-1153
3. Fung C, Fossa SD, Milano MT, Sahasrabudhe DM, Peterson DR, Travis LB. Cardiovascular Disease Mortality After Chemotherapy or Surgery for Testicular Nonseminoma: A Population-Based Study. *J Clin Oncol.* 2015;33(28):3105-15. doi: 10.1200/JCO.2014.60.3654
4. Bogefors C, Isaksson S, Bobjer J, Kitlinski M, Leijonhufvud I, Link K, et al. Hypogonadism in testicular cancer patients is associated with risk factors of cardiovascular disease and the metabolic syndrome. *Andrology.* 2017;5(4):711-7. doi: 10.1111/andr.12354
5. De Haas EC, Altena R, Boezen HM, N Zwart, Smit AJ, Bakker SJL, et al. Early development of the metabolic syndrome after chemotherapy for testicular cancer. *Ann Oncol.* 2013;24(3):749-55. doi: 10.1093/annonc/mds527
6. Huddart RA, Norman A, Shahidi M, Horwich A, Coward D, Nicholls J, et al. Cardiovascular disease as a long-term complication of treatment for testicular cancer. *J Clin Oncol.* 2003;21(8):1513-23. doi: 10.1200/JCO.2003.04.173
7. Fossa S, Aass N, Harvei S, Tretli S. Increased mortality rates in young and middle-aged patients with malignant germ cell tumours. *Br J Cancer.* 2004;90(3):607-12. doi: 10.1038/sj.bjc.6601558
8. Zaid MA, Gathizua-Mwandi W, Fung C, Monahan PO, El-Charif O, Williams AM, et al. Clinical and Genetic Risk Factors for Adverse Metabolic Outcomes in North American Testicular Cancer Survivors. *J Natl Compr Canc Netw.* 2018;16(3):257-63. doi: 10.6004/jnccn.2017.7046
9. Fung C, Dink P, Azdeshir Sh. Schaffer K, Fossa SD, Travis LB. Toxicities Associated with Cisplatin-Based Chemotherapy and Radiotherapy in Long-Term Testicular Cancer Survivors. *Advances in Urol.* 2018;2018:8671832. doi: 10.1155/2018/8671832
10. Oh JH, Baum DD, Pham S, Cox M, Nguyen ST, Ensor J, et al. Long-term complications of platinum-based chemotherapy in testicular cancer survivors. *Med Oncol.* 2007;24(2):175-81. doi: 10.1007/BF02698037
11. Reilley MJ, Jacobs LA, Vaughn DJ, Palmer SC Health behaviors among testicular cancer survivors. *J Community Support Oncol.* 2014;12:121-8. doi: 10.12788/jcso.0033
12. Sheri BJ, Todaro JF, Niaura R, McCaffery Jeanne M, Zhang J, Spiro 3rd A, et al. Are metabolic risk factors one unified syndrome? Modeling the structure of the metabolic syndrome X. *Am J Epidemiol.* 2003;157(8):701-11. doi: 10.1093/aje/kwg045
13. Nuver J, Smit AJ, Bruce HR, Sluiter WJ, Hoekstra HJ, Sleijfer DT, et al. The Metabolic Syndrome and Disturbances in Hormone Levels in Long-Term Survivors of Disseminated Testicular Cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23(16):3718-25. doi: 10.1200/JCO.2005.02.176
14. Phillips GB, Jing T, Haymsfield SB. Relationships in men of sex hormones, insulin, adiposity, and risk factors for myocardial infarction. *Metabolism.* 2003;52(6):784-90. doi: 10.1016/s0026-0495(03)00072-6
15. Haugnes HS, Oldenburg J, Bremnes RM. Pulmonary and cardiovascular toxicity in long-term testicular cancer survivors. *Urol Oncol.* 2015;33(9):399-406. doi: 10.1016/j.urolonc.2014.11.012
16. Haugnes HC, Bosl GJ, Boer H, Gietema Jourik A, Brydoy M, Oldenburg J, et al. Long-term and late effects of germ cell testicular cancer treatment and implications for follow-up. *J Clin Oncol.* 2012;30(30):3752-63. doi: 10.1200/JCO.2012.4.3.4431

Стаття надійшла до редакції 24.11.2021. – Дата першого рішення 19.11.2022. – Стаття подана до друку 03.01.2022

Частота та наслідки формування лімфоцеле після розширеної лімфодисекції при виконанні відкритої позадулонної простатектомії

С.В. Головка, В.Р. Балабаник

Національний військово-медичний клінічний центр «Головний військовий клінічний госпіталь», м. Київ

Відомо, що будь-яка операція може спричинити ризик розвитку пізнього післяопераційного ускладнення – лімфоцеле, яке може виникати приблизно від 2 тиж до 6 міс після хірургічної процедури.

Мета дослідження: аналіз частоти формування лімфоцеле і його наслідків після відкритої позадулонної простатектомії (ВПП) та розширеної лімфодисекції (рЛД) у пацієнтів з локалізованим раком передміхурової залози (РПЗ).

Матеріали та методи. У дослідження включено пацієнтів, яким було виконано ВПП та рЛД з терміном післяопераційного спостереження понад 6 міс. Усі операції проведені позадулонним екстраперитонеальним доступом одним хірургом. З метою профілактики тромбоемболічних ускладнень усі хворі отримували низькомолекулярні гепарини. У післяопераційний період пацієнтам проводили контрольне ультразвукове дослідження (УЗД), ретроспективно визначали частоту та наслідки виникнення лімфоцеле. Якщо УЗД було в нормі, то жодне візуалізаційне дослідження не проводили протягом наступних 6 міс.

Результати. Проаналізовано результати лікування пацієнтів з локалізованим РПЗ. Середній термін спостереження становив 16,2 міс. Лімфоцеле розвинулось у 4% випадків та було симптоматичним у 1,5% чоловіків. У всіх хворих лімфоцеле було виявлено протягом 1 міс після операції. У 74% випадків лімфоцеле регресувало протягом 3 міс після операції за даними УЗД.

За наявності лімфоцеле понад 3 міс у 64% пацієнтів розвивались симптоми, пов'язані з інфікуванням кістозного вогнища, що потребували адекватного дренивання. У пацієнтів з цукровим діабетом відзначено більший ризик формування інфікованого лімфоцеле. Інші симптоми, що були пов'язаними з лімфоцеле, фіксували досить рідко. Порівняння передопераційних характеристик хворих з та без лімфоцеле не засвідчило достовірних прогностичних індикаторів можливого утворення лімфоцеле в ретроспективному аналізі представленої когорти чоловіків.

Висновки. Ризик розвитку симптоматичного лімфоцеле після відкритої позадулонної простатектомії та розширеної лімфодисекції є достатньо рідкісним. Однак проведення ультразвукового дослідження протягом 3 міс після операції вважаємо доцільним.

Рекомендуємо виконувати перкутанне дренивання патологічної порожнини під ультразвуковим контролем у разі виявлення симптоматичного лімфоцеле, адже ця процедура є безпечною та ефективною.

Ключові слова: лімфоцеле, передміхурова залоза, радикальна простатектомія.

Frequency and consequences of lymphocele formation after extended lymphdissection in patients undergoing open retropubic prostatectomy

S.V. Golovko, V.R. Balabanyk

It is known that any surgery can lead to the risk of development of the late postoperative complication – lymphocele, which can occur in a period from about 2 weeks to 6 months after surgery.

The objective: to analyze the frequency of lymphocele formation and its outcomes after open retropubic prostatectomy (ORP) and extended lymph node dissection (ELND) in patients with localized prostate cancer (PC).

Materials and methods. The study included patients after ORP and ELND who were observed after operation for a period more than 6 months. All operations were performed by the retropubic extraperitoneal access by one surgeon. All patients received low molecular weight heparins to prevent thromboembolic complications. In the postoperative period, patients had control ultrasound examination (USE), the frequency and outcomes of lymphocele were studied retrospectively. If the results of USE were normal, no imaging study was performed for the next 6 months.

Results. The results of treatment of patients with localized PC were analyzed. The mean observe period was 16.2 months. Lymphocele developed in 4% of cases and was symptomatic in 1.5 % of men. In all patients, lymphocele was detected within 1 month after surgery. In 74% of cases, lymphocele regressed within 3 months after surgery according to results of USE.

In 64% of patients with lymphocele more 3 months the symptoms associated with cystic infection that required adequate drainage developed. Patients with diabetes had a higher risk of infected lymphocele development. Other symptoms which were associated with lymphocele have been found rarely. Comparison of preoperative characteristics of the patients with and without lymphocele did not demonstrate reliable prognostic indicators of possible lymphocele formation in a retrospective analysis of these persons.

Conclusions. The risk of the development of symptomatic lymphocele after open retropubic prostatectomy and extended lymph node dissection is quite rare. However, ultrasound examination for 3 months after surgery is considered appropriate.

It is recommended to perform the percutaneous drainage of the pathological cavity under ultrasound control in case of the detection of symptomatic lymphocele, because this procedure is safe and effective.

Keywords: lymphocele, prostate, radical prostatectomy.

Відомо, що розширена тазова лімфодисекція (рЛД) покращує стадіювання та не впливає на загальну виживаність у хворих на рак передміхурової залози (РПЗ), яким виконана радикальна простатектомія (РП) [1–4]. Тому рЛД розглядається як інтегральна частина більшості радикальних простатектомій, що дозволяє в повному обсязі провести комплексне хірургічне лікування, покращити оцінку ступеня розповсюдженості захворювання та проаналізувати необхідність проведення ад'ювантної терапії, особливо при раку проміжного та високого ризику [23]. Окрім того, наразі відбувається зміна парадигми лікування неметастатичного раку високого ризику. Все більше фахівців пропонують комбінацію мультиmodalної терапії з хірургічним втручанням [5]. Відповідно значне збільшення кількості РП з рЛД здається неминучим.

Лімфоцеле, також відоме як лімфатична кіста, є обмеженим накопиченням лімфатичної рідини в результаті хірургічної дисекції та неадекватної оклюзії лімфатичних судин [24]. Це може стати серйозною проблемою та викликати такі ускладнення, як інфікування кістозної порожнини, больовий синдром, тромбоз глибоких вен нижніх кінцівок та навіть тромбоемболію легеневих артерій. Більшість авторів відзначають, що ці ускладнення лімфаденектомії є найбільш частими [6–9]. Відомо, що утворення лімфатичних кіст та пов'язані з ними вторинні ускладнення збільшують кількість повторних госпіталізацій [25].

Сьогодні відкрита позадулонна простатектомія (ВПП) залишається однією з основних опцій хірургічного лікування локалізованого та місцевопоширеного РПЗ.

Мета дослідження: визначення частоти формування лімфоцеле та його наслідків після виконання ВПП разом із рЛД у хворих на РПЗ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було проведено ретроспективне оцінювання частоти та наслідків виникнення лімфоцеле. У дослідження включені хворі, яким була виконана ВПП з рЛД з терміном післяопераційного спостереження ≥ 6 міс. Характеристики хворих включали вік, індекс маси тіла (ІМТ), передопераційний рівень ПСА, кількість вилучених лімфовузлів, тривалість операції, гістологічні дані вилученої ПЗ та лімфовузлів. Також проведено аналіз діабетичного статусу хворих, у яких діагностовано лімфоцеле.

Показання для виконання рЛД включали індекс Глісона ≥ 7 та/або рівень ПСА ≥ 10 нг/мл та/або клінічну стадію Т3 за даними передопераційного обстеження. Усі операції були виконані одним хірургом. Використовували стандартний серединний надлобковий екстраперитонеальний доступ з білатеральною лімфаденектомією, що виконувалась перед простатектомією.

З метою адекватного гемостазу застосовували монополярні та біполярні технології, а також апарат «Ligasurge». Для лігування проксимального та дистального кінців лімфатичних судин використо-

ували кліпси Hem-o-Lock (5 мм). Межами дисекції лімфовузлів, що вилучались, були зона пересічення сечоводом зовнішньої клубової артерії проксимально, стегновий канал (проксимальна частина з вузлом Клокетта) дистально, обтураторні судини дорзально, стінка сечового міхура медіально та генітофеморальний нерв латерально. Також була проведена лімфодисекція в ділянці, що розташована нижче обтураторного нерва, у хворих високого ризику.

У більшості випадків проводили мобілізацію пакета лімфовузлів *en block*. Після виконання лімфодисекції здійснювали повноцінний гемостаз. Лімфовузлі в середині фіброзно-жирової тканини первинно ідентифікували візуалізаційно та пальпаторно. Вилучені лімфовузли направляли до патоморфологічної лабораторії у двох пакетах (правий та лівий). По закінченню операції до зони дисекції встановлювали два дренажі. Характеристика вилучених лімфовузлів детально обговорювалась з патоморфологом до та після гістологічного дослідження.

Усім хворим проводили антимікробну профілактику, що полягала у внутрішньовенному введенні однієї дози цефалоспоринового другого покоління за 1 год до операції. З метою профілактики тромбоемболічних ускладнень застосовували щоденне введення однієї дози (4000 од.) низькомолекулярних гепаринів (НМГ) підшкірно, починаючи з дня операції та продовжуючи протягом 2 тиж. Також використовували компресійні панчохи в день операції та перший післяопераційний день. На наступну добу після операції хворі активізувались, отримували рідку їжу з поступовим розширенням дієти на другий післяопераційний день. Дренажі вилучали, коли кількість виділень зменшувалась до 50 мл/12 год. У випадках збільшення виділень по дренажу зазначену рідину перевіряли на присутність сечі.

Усім хворим виконували контрольне абдомінальне та трансректальне УЗД через 1 міс після оперативного втручання. Якщо УЗД було в нормі, жодне візуалізаційне дослідження не проводили протягом наступних 6 міс. У разі виявлення асимптоматичного лімфоцеле під час початкового дослідження виконували повторне УЗД через наступні 2 міс. За умови персистенції лімфоцеле під час другого спостереження (через 3 міс після операції) виконували наступне УЗД через 6 міс після РПЕ та кожні 6 міс далі.

Інтервенційне втручання не проводили, якщо не було діагностовано симптоматичного лімфоцеле. Останнє характеризувалось випадками з наявністю таких симптомів, як тазовий біль, набряк нижніх кінцівок, ознаки кишкової непрохідності, глибокий венозний тромбоз, септичні явища, а також підтверджений гідронефроз. У випадку діагностики симптоматичного лімфоцеле застосовували такі методи візуалізації, як КТ з контрастним підсиленням та УЗД з доплерографією. Проведений моніторинг дозволяв проаналізувати частоту лімфоцеле та його наслідки.

Статистичний аналіз проводили із застосуванням SPSS, версії 21.0 (SPSS Inc., Armonk, NY: IBM, USA). Порівняння двох незалежних груп з числовими змінами проводили за допомогою непарного t-тесту (коли не забезпечувалось допущення нормального розподілення). Тест Фішера використовували за необхідності. Фактори впливу вважались категоричними величинами при значенні <0,05 та були незначущими при показниках 0,10. Результати вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Було виконано 393 РПЕ в період між квітнем 2010 року та листопадом 2020 року. Розширена лімфодисекція впроваджена із січня 2011 року. З 383 відкритих РПЕ, що були виконані із січня 2011 року, у 362 випадках виконували рЛД з подальшим спостереженням ≥ 6 міс. Були проаналізовані результати саме останніх 362 операцій. Початкові характеристики хворих представлені в таблиці, а саме:

- середня кількість вилучених лімфовузлів становила $15,4 \pm 6,1$;
- метастази в лімфовузлі виявлені у 45 (12,4%) хворих;
- середній час вилучення лімфовузлів – $46 \pm 14,2$ хв;
- середня тривалість післяопераційного спостереження – 16,2 міс;
- лімфоцеле розвинулось у 16 (4%) хворих.

Важливо, що симптоматичне лімфоцеле було виявлене у 6 пацієнтів, що становило 1,5% від усієї когорти та 37,5% від хворих з діагностованим лімфоцеле. Усі випадки лімфоцеле були виявлені за допомогою УЗД під час першого дослідження через 1 місяць після операції. З 16 випадків лімфоцеле у 13 випадках лімфоцеле було унілатеральним, а в 3 – білатеральним. Через 3 місяці під час проведення УЗД було виявлено, що у 10 хворих досягнута регресія лімфатичних кіст; збереження патологічних вогнищ зафіксовано у 6 (1,5%) пацієнтів. Через 6 місяців визначалась персистенція лімфоцеле у всіх 6 хворих. Під час наступного УЗД та КТ-візуалізації лімфатична кіста не визначалась ще у 3 хворих: в одного через один рік та у двох через два роки після операції.

Троє хворих перебували під спостереженням більше 36 місяців після оперативного втручання з наявністю безсимптомного лімфоцеле.

Перкутанне зовнішнє дренирування було виконане оперуючим хірургом у 6 хворих: двом через 3 місяці, іншим через 4, 5, 7 і 11 місяців після операції. Отже, середній час між оперативним втручанням та перкутанним дренируванням симптоматичного лімфоцеле становив $4,7 \pm 1,1$ міс. Дренирування симптоматичного вогнища проводили під УЗ наведенням доти, поки кількість виділень не була меншою 10 мл/добу. Ця процедура була успішною у всіх випадках, ускладнень не відзначено, показань для повторного дренирування не було. Основним показаннями для перкутанного інтервенційного втручання у всіх 6 хворих були симптоми інфекційних подій, а саме: висока гіпертермія у поєднанні з підвищенням ШОЕ, С-реактивного білка та лейкоцитозом.

Характерною рисою, що була виявлена під час спостереження, стало підтвердження цукрового діабету у 4 із 6 хворих з інфікованим лімфоцеле. Із 16 пацієнтів, у яких діагностовано лімфоцеле, 6 страждали цукровим діабетом, у 10 осіб цукровий діабет не виявлено. Не було також зареєстровано статистично значущих відмінностей між двома групами залежно від віку, рівня ПСА, показників за шкалою Глісона, індексом маси тіла (ІМТ) та метастазами в лімфовузлі. Під час аналізу даних 6 хворих, у яких далі виникло саме інфіковане лімфоцеле з подальшим перкутанним дренируванням проти неінфікованого вогнища, було підтверджено, що у пацієнтів із цукровим діабетом достовірно частіше розвивалось інфікування лімфоцеле ($p = 0,04$; тест Фішера).

В одного хворого лімфоцеле було діагностовано ще до проведення стандартного УЗД (через 1 місяць після операції). У цього пацієнта через 3 тижні після операції виникла гіпертермія, двобічний набряк нижніх кінцівок у поєднанні з погіршенням утримання сечі. При УЗД виявлене білатеральне лімфоцеле, що супроводжувалось тромбозом глибоких вен. Хворому було виконане невідкладне двобічне дренирування патологічних вогнищ, призначена антимікробна терапія, постільний режим та високі дози високомолекулярних гепаринів. Додатково у нього було діагностовано цукровий діабет.

Початкові характеристики хворих

Показник	Лімфоцеле (+), n=16	Лімфоцеле (-), n=377	p
Вік, років	$65,5 \pm 5,1$	$64,4 \pm 4,9$	0,39
ПСА, нг/мл	$21 \pm 1,8$	$18 \pm 1,1$	>0,05
ІМТ, кг/м ²	$32 \pm 2,5$	$28 \pm 1,5$	>0,05
Тривалість операції, хв	$210 \pm 25,3$	$175 \pm 15,1$	>0,05
Крововтрата, мл	$205 \pm 23,4$	$178 \pm 15,2$	>0,05
Маса ПЗ, г	$66 \pm 5,7$	$72 \pm 5,2$	>0,05
Кількість вилучених лімфовузлів	$23,9 \pm 2,3$	$23,3 \pm 2,7$	>0,05
Позитивний хірургічний край, n/N (%)	2/16 (12,5%)	65/377 (17,2%)	>0,05

Неінфекційні симптоми, що були пов'язані з лімфоцеле, лікувались консервативно у чотирьох хворих. Зазначені випадки включали набряки нижніх кінцівок (2 хворих), гідроцеле (1 хворий) та поверхневий тромбофлебіт (1 хворий). Порівняння характеристик пацієнтів, у яких виникло або не виникло лімфоцеле, представлено у таблиці. Не було виявлено жодного статистично значущого прогностичного показника щодо ймовірності виникнення лімфоцеле при застосуванні уніваріантного або мультіваріантного аналізу. Однак ризик інфікування лімфоцеле був статистично достовірно вищим у пацієнтів із цукровим діабетом ($p < 0,05$).

Розуміння діагностичної та потенційно терапевтичної важливості вилучення ЛВ з використанням відповідних калькуляторів у хворих на РПЗ у поєднанні з парадигмою посилення застосування хірургічного лікування у пацієнтів високого ризику стало додатковим стимулюючим фактором збільшення виконання лімфодисекції в сучасних умовах [1–4]. Однак під час обговорення з хворим характеру та варіантів оперативного лікування, доцільно ретельно інформувати його щодо розвитку можливих ускладнень. Формування лімфоцеле залишається найбільш частим ускладненням після лімфаденектомії, що пов'язане з підтіканням лімфи з аферентних лімфатичних каналів після їхнього розсічення. Останнім часом Briganti et al. [10] повідомили, що частота розвитку лімфоцеле була достовірно частіше у хворих, яким виконували рЛД порівняно зі стандартною ЛД (10,3% та 4,6% відповідно).

Додатковим фактором ризику деякі автори вважають застосування періопераційної антикоагулянтної профілактики венозних тромбоемболічних ускладнень. Так, М.А. Origeveto та співавт. повідомляють про високу частоту лімфоцеле (51%) саме в групі хворих, які отримували низькомолекулярні гепарини в періопераційний період. Автори припускають, що застосування низькомолекулярних гепаринів може впливати на час закриття аферентних лімфатичних судин та підвищувати частоту розвитку лімфореї [26].

Була проаналізована частота виникнення лімфоцеле та його наслідки у групі позадулонної радикальної простатектомії з розширеною лімфодисекцією. Аналіз мав проспективний характер з постійним ультразвуковим моніторингом за розробленою програмою. Це дозволило не тільки оцінити частоту формування лімфоцеле, але й визначити його клінічну значущість. Більш того, представлені дані літератури надали додаткові докази того, що формування лімфоцеле не обмежується ретроперитонеальними хірургічними втручаннями, а пов'язане з трансперитонеальними доступами.

Деякі автори вважають, що КТ може бути більш оптимальною технологією щодо визначення лімфоцеле та спроможне ідентифікувати ті випадки, які можуть бути пропущеними під час проведення УЗД [11]. Хоча ця думка є достатньо аргументованою, ми вважаємо, що рутинне виконання КТ не завжди виправдане для рутинного скринінгу патологічних вогнищ, позаяк останнє дослідження створює додат-

кове опромінення та є досить вартісним. Тому слід резервувати застосування КТ виключно для симптоматичних хворих. Крім того, УЗД може бути виконане урологами клініки безпосередньо в стаціонарі без додаткових витрат.

Деякі автори повідомляють, що частота радіологічно-виявленого лімфоцеле коливається від 25% до 61% [8, 9], водночас симптоматичне вогнище виявляється у 2–9% випадків [2, 3, 7, 10, 12–14].

У даному дослідженні частота виникнення лімфоцеле становила 4%; цей невисокий показник відповідає результатам більшості останніх представлених серій досліджень. З іншого боку, Davis та співавт. [15] повідомили про ще більш низьку частоту лімфоцеле (що дорівнювало 0%) після трансперитонеальної робот-асистованої рЛД протягом 6-місячного спостереження. Хоча слід відзначити, що спостереження було досить короткотривалим, хворим не проводили планову візуалізацію до того часу, коли з'являлись клінічні ознаки формування патологічного кістозного утворення. Відмінності в частоті утворення лімфоцеле в наведених серіях можуть бути зумовлені обов'язковим використанням кліпс під час проведення дисекції. Ретельне блокування лімфатичних каналів кліпсами або лігатурами спроможне зменшити частоту зазначеного ускладнення [3, 16]. Навпаки, коли кліпси не використовувались взагалі, фіксували підвищення виникнення лімфоцеле до 51%, навіть при проведенні обмеженої лімфодисекції під час РАРП [11].

Частота симптоматичного лімфоцеле у дослідженні становила 1,5%. Цей показник є досить низьким для хворих, яким була виконана РПЕ. Найбільш частим симптомом були ознаки інфекційних проявів. Тромбоз глибоких вен нижніх кінцівок, набряки нижніх кінцівок, гідроцеле та поверхневий флебіт зустрічались не часто. Симптоматичне лімфоцеле розвивалося у середньому через 10,8 міс після хірургічного втручання. Тому фахівець повинен бути обізнаним щодо можливості виникнення цього ускладнення не тільки протягом раннього післяопераційного періоду, але й у віддалені терміни.

Davis та співавт. [15] також повідомили про випадки, коли симптоматичне лімфоцеле виникало через ≥ 6 міс після операції. Водночас деякі з них ускладнювались формуванням абсцесу. Авторами була запропонована гіпотеза, що у деяких хворих асимптоматичне лімфоцеле може персистувати певний час, доки не приєднується інфекційні агенти з інших джерел [17]. Результати наших досліджень подібні до наведених вище даних. Цікаво, що в одного хворого було виявлено раптове виникнення інконтиненції сечі через 4 тиж після операції. Під час контрольного обстеження у пацієнта було діагностовано двобічне лімфоцеле. Тому ми дійшли висновку, що хворі з ознаками виникнення гострої інконтиненції повинні проходити додаткове обстеження з метою виключення лімфоцеле. Найбільш грізним ускладненням, пов'язаним з лімфоцеле, є тромбоемболія легеневої артерії [12, 13, 18]. На щастя, вона не зустрічалась у даному дослідженні.

Naselli та співавт. [6] повідомили, що з урахуванням змінних величин, кількість вилучених лімфовузлів було статистично значущим незалежним предиктором виникнення симптоматичного лімфоцеле. Ми не виявили фактори ризику, що могли б вважатись предикторами можливого формування лімфоцеле (симптомного або безсимптомного). Можливою причиною цього була відносно мала кількість хворих. Однак одним з результатів даного спостереження було те, що 4 із 6 хворих, у яких розвилось інфіковане вогнище, страждали на цукровий діабет. Незважаючи на малу кількість випадків, слід відзначити, що у хворих на цукровий діабет, у яких розвинулось лімфоцеле, фіксували достовірно більшу частоту перкутанного дренивання внаслідок інфікування патологічного вогнища. Ця особливість має бути підтверджена під час проведення подальших досліджень з більшою вибіркою.

Зареєстрована висока частота лімфоцеле протягом першого місяця після операції. Однак більшість лімфатичних кіст регресували спонтанно (при УЗД персистенція лімфоцеле виявлена тільки у 19% хворих через 3 міс після операції). Важливо, що у жодного хворого не було підтверджено симптоматичне вогнище протягом 3 міс після операції. Хоча при подальшому спостереженні було встановлено, що більшість випадків лімфоцеле, що персистували після 3 міс після операції, мали симптоматичний перебіг (68%). Зазначені показники збільшувались до 74% за наявності цукрового діабету.

На підставі проведеного аналізу ми пропонуємо наступний алгоритм контролю представленої категорії хворих. Пацієнту необхідно виконати УЗД таза через 3 міс після операції. Дослідження через 1 міс після операції не є обов'язковим, оскільки воно достовірно не покращує предикцію наступного виникнення симптоматичного лімфоцеле. З іншого боку, це може викликати небажаний стрес хворого внаслідок гіпердіагностики тих лімфатичних кіст, які можуть самостійно редукуватись.

Незважаючи на те, що у даному дослідженні випадків інфекційних ускладнень після перкутанного дренивання лімфоцеле не спостерігали, за даними деяких авторів ця методика може призводити до септичних ускладнень. Так, Naselli та співавт. [6] повідомляють, що у 4 випадках із 5 у хворих з гіпер-

термією процедура ускладнювалась сепсисом. Тому своєчасне дренивання асимптоматичного лімфоцеле до початку його інфікування може попередити серйозні септичні ускладнення. Перкутанне зовнішнє дренивання було успішно виконане у всіх хворих представленої серії без застосування додаткового лікування. Навпаки, в іншому дослідженні близько у 50% хворих після перкутанного дренивання було необхідним виконання додаткового хірургічного втручання (лапароскопічної марсупіалізації) [6].

Відомі три вірогідних фактори, що спроможні впливати на частоту виникнення лімфоцеле: хірург, вид доступу (трансперитонеальний або екстраперитонеальний) та використання низькомолекулярних гепаринів (НМГ) [17, 19–22]. У цьому дослідженні всі операції виконувались одним хірургом з використанням екстраперитонеального доступу, що виключає вплив хірургічного фактора та фактора доступу. Незважаючи на те, що дані відносно впливу застосування НМГ на формування лімфоцеле залишаються суперечливими, більшість авторів вважають достовірним зв'язок між застосуванням антикоагулянтів та утворенням лімфатичних кіст [19–21]. У цьому дослідженні зазначена закономірність була підтверджена.

У дослідженні існують певні недоліки, що притаманні будь-якому ретроспективному аналізу, незважаючи на проспективний характер візуалізаційного контролю. Виявлення додаткових прогностичних факторів розвитку симптоматичного лімфоцеле може бути можливим під час аналізу більшої кількості хворих. Крім того, ми не проводили тривалого УЗД у випадках, коли дослідження не виявляло лімфоцеле через 1 міс після операції. Отже, теоретично можна пропустити пізні виникнення асимптоматичного лімфоцеле.

ВИСНОВКИ

Частота формування симптоматичного лімфоцеле після відкритої позадулонної простатектомії та розширеної лімфодисекції є достатньо рідкісним станом. Однак виконання УЗД протягом 3 міс після операції вважається доцільним.

У разі виявлення симптоматичного лімфоцеле можна рекомендувати перкутанне дренивання патологічної порожнини під ультразвуковим контролем. Ця процедура є безпечною та ефективною.

Відомості про авторів

Головко Сергій Вікторович – клініка урології Національного військово-медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь», м. Київ; тел.: (067) 633-80-03. *E-mail: sgoluro@gmail.com*
ORCID: 0000-0001-9479-2675

Балабанік Василь Романович – клініка урології Національного військово-медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь», м. Київ; тел.: (099) 731-95-99. *E-mail: basil_bvr@i.ua*
ORCID: 0000-0001-6524-0425

Information about the authors

Golovko Sergiy V. – Clinic of Urology National Military Medical Clinical Center «Main Military Clinical Hospital», Kyiv; tel.: (067) 633-80-03. *E-mail: sgoluro@gmail.com*
ORCID: 0000-0001-9479-2675

Balabanyk Vasyl R. – Clinic of Urology National Military Medical Clinical Center «Main Military Clinical Hospital», Kyiv; tel.: (099) 731-95-99. *E-mail: basil_bvr@i.ua*
ORCID: 0000-0001-6524-0425

ПОСИЛАННЯ

- Mottet N, Cornford P, van der Bergh R.C.N., Briers E, De Santis M, Gillessen S, et al. EAU guidelines on prostate cancer. 2021:55.
- Bader P, Burkhard FC, Markwalder R, Studer UE. Is a limited lymph node dissection an adequate staging procedure for prostate cancer? J Urol. 2002;168(2):514-8. doi: 10.1016/s0022-5347(05)64670-8
- Heidenreich A, Varga Z, Von Knobloch R. Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy: high incidence of lymph node metastasis. J Urol. 2002;167(4):1681-6.
- Boorjian SA, Thompson RH, Siddiqui S, Bagniewski S, Bergstralh EJ, R Karnes J, et al. Long-term outcome after radical prostatectomy for patients with lymph node positive prostate cancer in the prostate specific antigen era. J Urol. 2007;178 (3 Pt 1):864-71. doi: 10.1016/j.juro.2007.05.048
- Surcel CI, Sooriakumaran P, Briganti A, De Visschere P, F tterer JJ, Ghadjjar P, et al. Preferences in the management of high-risk prostate cancer among urologists in Europe: results of a web-based survey. BJU Int. 2015;115(4):571-9. doi: 10.1111/bju.12796
- Naselli A, Andreatta R, Introini C, Fontana V, Puppo P. Prediction of symptomatic lymphocele after lymph node excision and radical prostatectomy. Urol. 2010;75(3):630-5. doi: 10.1016/j.urology.2009.03.011
- Pepper RJ, Pati J, Kaisary AV. The incidence and treatment of lymphocele after radical retroperitoneal prostatectomy. BJU Int. 2005;95(6):772-5. doi: 10.1111/j.1464-410X.2005.05398.x
- Solberg A, Angelsen A, Bergan U, Haugen OA, Viset T, Klepp O. Frequency of lymphoceles after open and laparoscopic pelvic lymph node dissection in patients with prostate cancer. Scand J Urol Nephrol. 2003;37(3):218-21. doi: 10.1080/00365590310008082
- Spring DB, Schroeder D, Babu S, Agee R, Gooding GA. Ultrasonic evaluation of lymphocele formation after staging lymphadenectomy for prostate carcinoma. Radiol. 1981;141(2):479-83. doi: 10.1148/radiology.141.2.7291577
- Briganti A, Chun FK, Salonia A, Suardi N, Andrea G, Da Pozzo FL, et al. Complications and other surgical outcomes associated with extended pelvic lymphadenectomy in men with localized prostate cancer. Eur Urol. 2006;50(5):1006-13. doi: 10.1016/j.eururo.2006.08.015
- Orvieto MA, Coelho RF, Chauhan S, Palmer KJ, Rocco B, Patel VR. Incidence of lymphoceles after robot-assisted pelvic lymph node dissection. BJU Int. 2011;108(7):1185-90. doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10094.x
- Musch M, Klevecka V, Roggenbuck U, Kroepfl D. Complications of pelvic lymphadenectomy in 1,300 patients undergoing radical retroperitoneal prostatectomy between 1993 and 2006. J Urol. 2008;179(3):923-9. doi: 10.1016/j.juro.2007.10.072
- Augustin H, Hammerer P, Graefen M. Intraoperative and perioperative morbidity of contemporary radical retroperitoneal prostatectomy in a consecutive series of 1243 patients: results of a single center between 1999 and 2002. Eur Urol. 2003;169:145-8.
- Clark T, Parekh DJ, Cookson MS, Chang SS, Smith Jr ER, Wells N, et al. Randomized prospective evaluation of extended versus limited lymph node dissection in patients with clinically localized prostate cancer. J Urol. 2003;169(1):145-8. doi: 10.1097/01.ju.0000039647.16278.17
- Davis JM, Shah JB, Achim M. Robot-assisted extended pelvic lymph node dissection (PLND) at the time of radical prostatectomy (RP): a video-based illustration of technique, results, and unmet patient selection needs. BJU Int. 2011;108(6 Pt 2):993-8. doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10454.x
- Freid RM, Siegel D, Smith AD, Weiss GH. Lymphoceles after laparoscopic pelvic node dissection. Urol. 1998;51(Suppl):131-4. doi: 10.1016/s0090-4295(98)00074-0
- Davis JM, Achim M, Munsell M, Matin S. Effectiveness of postgraduate training for learning extraperitoneal access for robot-assisted radical prostatectomy. J Endo Urol. 2011;25(8):1363-9. doi: 10.1089/end.2011.0052
- Heinzer H, Hammerer P, Graefen M, Huland H. Thromboembolic complication rate radical retroperitoneal prostatectomy. Impact of routine ultrasonography for the detection of pelvic lymphoceles and hematomas. Eur Urol. 1998;33(1):86-90. doi: 10.1159/000019516
- Bigg SV, Catalona WJ. Prophylactic mini-dose heparin in patients undergoing radical retroperitoneal prostatectomy. A prospective trial. Urol. 1992;39(4):86-90. doi: 10.1016/0090-4295(92)90203-9
- Schmitges J, Trinh QD, Jonas L, Larbig R, Schlomm T, Karakiewicz PI, et al. Influence of low-molecular weight dosage on red blood cell transfusion, lymphocele rate and drainage duration after open radical prostatectomy. Eur J Surg Oncol. 2012;38(11):1082-8. doi: 10.1016/j.ejso.2012.08.002
- Sieder PR, Rommel FM, Agusta VE, Breslin JA, Harpster LE, Huffnagle HW, et al. Is heparin contraindicated in pelvic lymphadenectomy and radical prostatectomy? J Urol. 1997;158(3 Pt 1):869-71. doi: 10.1097/00005392-199709000-00050
- Tomic R, Granfors T, Sjodin JG, Ohberg L. Lymph leakage after staging pelvic lymphadenectomy for prostatic carcinoma with and without heparin prophylaxis. Scand J Urol Nephrol. 1994;28(3):273-5.
- Yuh B, Artibani W, Heidenreich A, Kimm S, Menon M, Novara G, et al. The role of robot-assisted radical prostatectomy and pelvic lymph node dissection on the management of high-risk prostate cancer: a systematic review. Eur Urol. 2014;65(5):918-27. doi: 10.1016/j.eururo.2013.05.026
- Keskin SM, Argun OB, Obek C, Tufek I, Tuna MB, Mourmouris P, et al. The incidence and sequel of lymphocele formation after robot-assisted extended pelvic lymph node dissection. BJU Int. 2016;118(1):127-31. doi: 10.1111/bju.13425
- Patel VR, Sivaraman A. Current status of robot-assisted radical prostatectomy: progress is inevitable. Oncol (Williston Park, NY). 2012;26(7):616-9, 622.
- Orieveto MA, Coelho RF. Incidence of lymphoceles after robot-assisted pelvic node dissection. BJU Int. 2011;108(7):1185-90. doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10094.x

Стаття надійшла до редакції 04.05.2021. – Дата першого рішення 10.05.2022. – Стаття подана до друку 14.06.2022

Гіпоактивний статевий потяг: нейрогуморальні характеристики, ділянки головного мозку, що регулюють сексуальне бажання, і його реакції на еротичні стимули

Г. С. Кочарян

Харківська медична академія післядипломної освіти

У статті наголошується, що сексуальне бажання вважають результатом складного балансу між гальмівними та збуджуючими факторами (нейротрансмітери, гормони), які впливають на функціонування головного мозку. Так, дофамін, окситоцин, естрогени, норадреналін, меланокортин, норепінефрин, тестостерон чинять збуджуючий вплив, а серотонін, ендоканабіноїди, пролактин, опіоїди – гальмівний.

Наводяться дані досліджень, де повідомляється про особливості реакцій головного мозку осіб з гіпоактивним статевим потягом на еротичні стимули, а також статеві відмінності цих реакцій на дані стимули. Також називаються ключові ділянки головного мозку, які регулюють сексуальне бажання (префронтальна кора, блакитна пляма, медіальна преоптична ділянка, паравентрикулярне ядро, центри обробки винагороди та уваги у вентральній тегментальній ділянці та прилегле ядро).

Наводяться відомості про гормональне регулювання статевого потягу у чоловіків. Повідомляється про дослідження, які не узгоджуються з традиційною точкою зору про пригнічувальний вплив гіперпролактинемії на сексуальні функції чоловіків (G. Corona та співавт., 2007, 2014), автори яких, навпаки, відзначають, що в ході аналізу зв'язку рівня пролактину (ПРЛ) та сексуальних розладів сильна кореляція спостерігалася між більш низькими рівнями ПРЛ та зниженням задоволення від оргазму. Також ними було виявлено, що низький рівень ПРЛ було пов'язано з еректильною дисфункцією (ЕД) та передчасною еякуляцією. Це, мабуть, можна пояснити тим, що такий рівень ПРЛ був пов'язаний із поганим станом здоров'я. G. Corona та співавт. (2007, 2014) стверджують, що тяжка гіперпролактинемія (ТГПРЛН) може бути пов'язана з ЕД тільки через гіперпролактинемію, яка, зі свого боку, пов'язана з гіпогонадальним станом. Більш того, що особливо важливо для обговорюваної проблеми, ТГПРЛН була пов'язана з гіпоактивним сексуальним бажанням (ГСБ), підвищеним рівнем тиреотропіну і гіпогонадизмом. Зв'язок між ТГПРЛН та ГСБ був підтверджений після коригування рівнів тестостерону, тиреотропного гормону та використання психотропних препаратів. Цитованими авторами робиться висновок, що, згідно з отриманими результатами, тяжка, а не легка гіперпролактинемія є важливою детермінантою ГСБ. Проте, на їхню думку, ПРЛ може справляти більш позитивні, ніж негативні ефекти в ініціюванні чи підтримці статевої поведінки.

У статті також обговорюється гормональне регулювання статевого потягу у жінок. Якщо раніше припускали, що андрогени надиркових залоз мають вирішальне значення для виникнення в них сексуального бажання, то потім сформувалася думка, що це не так, і акцент змістився на кортикостероїди яєчників, включаючи естрадіол і тестостерон. Зазначається, що хоча кортикостероїди яєчників можуть впливати на сексуальне бажання жінок, їх точна роль у виникненні у них гіпоактивного розладу статевого потягу залишається неясною.

Ключові слова: гіпоактивний статевий потяг, нейрогуморальні характеристики, ділянки головного мозку, що регулюють сексуальне бажання, реакції головного мозку на еротичні стимули, чоловіки, жінки.

Hypoactive libido: neurohumoral characteristics, regions of the brain regulating sexual desire, and its reactions to erotic stimuli

G. S. Kocharyan

The article indicates that sexual desire is considered to result from a complex balance between inhibitory and stimulating factors (neurotransmitters, hormones), which influence functioning of the brain. For example, dopamine, oxytocin, estrogens, noradrenalin, melanocortin, norepinephrine and testosterone produce excitatory influence, while serotonin, endocannabinoids, prolactin (PRL) and opioids produce inhibitory influence. The article contains data of researches, which informed about peculiarities in reactions of the brain in people with hypoactive sexual desire to erotic stimuli as well as sex differences of the above reactions to these stimuli. Also, key regions in the brain that regulate sexual desire (the prefrontal cortex, locus coeruleus, medial preoptic area, paraventricular nucleus, and reward- and attention-processing centers of the ventral tegmental area and the nucleus accumbens) are listed.

Information about hormonal regulation of sexual desire in men is given. The article informs about studies that are not consistent with the established view about an inhibitory influence of hyperprolactinaemia (HP) on sexual functions in men (G. Corona et al., 2007, 2014), whose authors, on the contrary, note that analysis of the relation between PRL level and sexual disorders revealed a strong correlation between lower PRL levels and reduced pleasure from orgasm. They also revealed that a low PRL level was associated with erectile dysfunction (ED) and early ejaculation. This phenomenon may be explained by the fact that

the low PRL level was associated with bad health. G. Corona et al. (2007, 2014) insist that severe HP may be associated with ED only because of HP, which in its turn is caused by hypogonadal state. Moreover, and what is especially important for the problem in question, severe HP was associated with hypoactive sexual desire (HSD), an increased level of thyrotropin and hypogonadism. A relationship between severe HP and HSD was confirmed after correction of testosterone and thyrotropic hormone levels and use of psychotropic agents. The cited authors conclude that in compliance with their findings severe, rather than mild, HP is an important determinant of HSD. Nevertheless they believe that PRL can produce more positive than negative effects in initiating and maintaining sexual behavior.

Our article also discusses hormonal regulation of sexual desire in women. Though before it was supposed that adrenal androgens played a pivotal role for appearance of sexual desire in them, later an opinion formed that it was not so and the focus was shifted to ovarian corticosteroids, including estradiol and testosterone. It is noted that though ovarian corticosteroids can produce some effect on sexual desire in women, their exact role in the appearance of HSD disorder in females remains unclear.

Keywords: *hypoactive libido, neurohumoral characteristics, key areas of the brain that regulate sexual desire, brain responses to erogenous stimuli, men, women.*

У сексуальній реакції беруть участь понад 30 нейромедіаторів, пептидів та гормонів. Сексуальне бажання вважають результатом складного балансу між гальмівними та збуджуючими факторами (нейротрансмітери, гормони), які впливають на функціонування головного мозку. Так, дофамін, окситоцин, естрогени, норадреналін, меланокортин, норепінефрин, тестостерон чинять збуджуючий вплив, а серотонін, ендоканабіноїди, пролактин, опіоїди – гальмівний [20, 31, 42, 48].

Головний мозок та його реакції на ерогенні стимули

В. А. Arnow та співавт. [11] порівнювали реакції на різні еротичні та нееротичні стимули у 20 жінок без сексуальних дисфункцій (no history of sexual dysfunction; NHSD) та 16 жінок з гіпоактивним розладом статевого потягу (hypoactive sexual desire disorder; HSDD) під час проведення функціональної магнітно-резонансної томографії (a functional magnetic resonance imaging; fMRI).

Оцінювали суб'єктивне сексуальне збудження та периферичну сексуальну реакцію за допомогою вагінального фотоплетизмографа (a vaginal photoplethysmograph; VPP), а також активацію мозку у трьох точках часу. Відеостимули включали еротичні, спортивні та розслаблюючі сегменти. Суб'єктивне збудження від еротичних стимулів було значно вищим у жінок з групи NHSD порівняно з жінками з HSDD. Також, зокрема, було виявлено, що жінки з HSDD порівняно з жінками з групи NHSD продемонстрували більш високу активацію у медіальній лобовій звивині (зона Бродмана 10 [Brodmann area (BA) 10]), правій нижній лобовій звивині (BA 47) та білатеральній шкаралупі (bilateral putamen). Результати більшої активації BA 10 та BA 47 серед жінок з HSDD наводять на думку, що ця група приділяла значно більше уваги моніторингу та/або оцінюванню своїх відповідей, ніж ті жінки, які входили до групи NHSD, що може заважати нормальній сексуальній реакції.

Ф. Bianchi-Demicheli та співавт. [14] також провели зіставлення результатів, отриманих під час проведення fMRI у жінок-правшів із групи HSDD (n=13) і з групи NHSD (n=15). Середній вік усіх обстежених становив 31,1±7,02 року. Порівнювали реакції регіонального мозкового кровотоку у двох групах, коли жінки зазнавали впливу візуальних еротичних та нееротичних стимулів. Отримані результати продемонстрували, що учасниці групи NHSD оцінили еротичні стимули значно вище, ніж жінки з HSDD, за 10-бальною шка-

лою, яка визначає рівень статевого потягу. Жодної різниці в результатах оцінювання нееротичних стимулів між учасницями двох груп не спостерігали.

Отримані авторами результати функціональної нейровізуалізації розширили ці дані, продемонструвавши два різні типи нейронних змін у учасниць з і без HSDD. Порівняно з жінками з HSDD, учасниці дослідження у групі без цієї патології продемонстрували велику активацію в ділянках мозку, що беруть участь в обробленні еротичних стимулів, включаючи внутрішньотемennу борозну, дорсальну передню поясну звивину та енто/периринальну кору (ento/perirhinal region). Цікаво, що жінки з HSDD також продемонстрували активацію в ділянках мозку, пов'язаних із соціальними та когнітивними функціями вищого порядку, таких, як нижня тім'яна часточка, нижня лобова звивина та задня медіальна потилична звивина.

Отже, отримані результати свідчать, що жінки з HSDD не тільки демонструють гіпоактивацію в ділянках мозку, які опосередковують сексуальне бажання, а й гіперактивацію ділянок мозку, що може відображати відмінності у суб'єктивних, соціальних та когнітивних інтерпретаціях еротичних стимулів. У сукупності, зазначають цитовані автори, ці дані відповідають спункальній/стимулюючій моделі мотивації сексуального функціонування.

С. Cascioppo [18] повідомляє, що HSDD, пов'язаний зі специфічною лобно-лімбіко-тім'яною дисфункцією, яка характеризується слабкішими реакціями, що залежать від рівня кисню в крові, в мозковій мережі сексуального бажання, та більш сильними реакціями у самореферентній мережі мозку, залежними від рівня кисню у крові. На підставі цього автор робить висновок, що результати мета-аналізу відповідають низхідній нейрофункціональній моделі HSDD, в якій перевірка, моніторинг та оцінювання себе (а не сенсорного досвіду) до або під час сексуальної активності протидіють сексуальному бажанню. Ці результати піднімають нові запитання щодо необхідності та достатності дисфункціональної активації сексуального бажання та самореферентних мереж мозку, відповіді на які мають відношення до розроблення та оцінювання персоналізованих методів лікування HSDD.

І. Goldstein та співавт. [31], посилаючись на інші публікації [12, 15, 29, 42, 43, 49], повідомляють, що ключові ділянки мозку, які регулюють сексуальне бажання, включають префронтальну кору (the prefrontal cortex), блакитну пляму (locus coeruleus), медіальну преоптич-

ну ділянку (medial preoptic area), паравентрикулярне ядро (paraventricular nucleus), центри оброблення винагороди та уваги у вентральній тегментальній ділянці (the ventral tegmental area) та прилегле ядро (the nucleus accumbens).

У літературі наводяться дані про статеві відмінності у реакціях на еротичні стимули. Так, S. Kagama та співавт. [33] повідомляють, що, згідно з різними даними, чоловіки зазвичай зазнають більшого сексуального збудження (СЗ) при еротичних стимулах, ніж жінки. Проте мало що відомо про нейробіологічні процеси, які лежать в основі такої статевої відмінності.

Щоб дослідити цю проблему, було використано функціональну магнітно-резонансну томографію для порівняння нейронних кореляцій СЗ у 20 чоловіків та 20 жінок. Активність мозку вимірювалася, коли вони переглядали уривки з еротичних фільмів. Результати продемонстрували, що рівень СЗ був значно вищим у чоловіків, ніж у жінок. У порівнянні з переглядом емоційно нейтральних уривків з фільмів, перегляд уривків з еротичних фільмів був пов'язаний в обох статей з двостороннім, залежним від рівня кисню в крові посиленням сигналу в передній поясній звинині, медіальній префронтальній, орбітофронтальній, острівцевій та потилично-скроневої корі, а також у мигдалині та вентральному смугастому тілі. Тільки у групі чоловіків спостерігали значну активацію таламуса та гіпоталамуса, сексуально диморфних ділянок мозку, які відіграють ключову роль у фізіологічному збудженні та сексуальній поведінці.

При прямому порівнянні чоловічої та жіночої груп було виявлено, що активація гіпоталамуса значно вища у чоловіків. Крім того, тільки у чоловіків величина активації гіпоталамуса позитивно корелювала із зареєстрованими рівнями СЗ. Ці дані свідчать про існування подібності та відмінностей у тому, як мозок обох статей реагує на еротичні стимули. Вони також наводять на думку, що більш виражене СЗ, яке зазвичай відчувають чоловіки під час перегляду еротики, може бути пов'язане з виявленими функціональними статевими відмінностями щодо гіпоталамуса.

Гормональне регулювання у чоловіків

Тестостерон (Тс) є гормоном-андрогеном. Він синтезується з холестерину клітинами Лейдіга сім'яників у чоловіків та у невеликих кількостях яєчниками у жінок, а також корою надниркових залоз у чоловіків та жінок. Також ферменти стероїдогенезу присутні і в інших клітинах сім'яника (канальцевий епітелій), які можуть брати участь у створенні високого місцевого рівня Тс, необхідного для нормального сперматогенезу (В. І. Кандрор, 1991) [5]. П'ять відсотків Тс продукується поза тестикулами (крім кори надниркових залоз, у печінці, передміхуровій залозі та скелетних м'язах).

Тс під дією ферменту ароматаза перетворюється на естрадіол (Е2), а під дією ферменту 5 α -редуктаза – на дигідротестостерон (ДГТ). Сам Тс біологічно менш активний, ніж ДГТ. Тестикули секретують Тс не завжди, а дискретно, внаслідок чого рівень коливань цього гормону в крові дуже значний (3–12 нг/мл у здорового молодого чоловіка). Внаслідок циркадного ритму секреції максимальний вміст Тс у крові фіксують приблизно о

07:00 годині ранку, а мінімальний – приблизно о 13:00 годині [5]. Вказують і на 01:00 годину [2] і на 20:00 годину [4] як на час, коли реєструють мінімальний вміст Тс у крові. Існують інші вказівки на максимальну і мінімальну концентрацію Тс в крові залежно від часу доби. Його пік припадає на ранок (між 04:00 і 08:00 годинами), а найменших значень він досягає у вечірні години (між 16:00 та 20:00) [9]. Слід зазначити, що циркадні ритми осіб старшого віку виражені дуже слабо [5].

Загальний Тс крові має такі складові:

- вільний Тс (не пов'язаний із білком, 1–4% від загального);
- Тс, з'єднаний з глобуліном, що зв'язує статеві гормони (ГСПГ) (60–70%);
- Тс, пов'язаний з альбуміном (слабозв'язаний тестостерон, 25–40%) [8].

Також можна знайти відомості, що Тс міститься в крові як у вільному стані (2% Тс сироватки), так і у вигляді комплексу (60%) із ГСПГ та у поєднанні з альбуміном (38%) [5]. Існують вказівки і на наступне співвідношення між цими видами Тс. Зазначається, що 2% Тс перебуває у вільній формі, 60% слабко пов'язані з альбуміном та іншими білками та близько 40% Тс сильніше пов'язані з ГСПГ [34]. Вільна і слабопов'язана форми – це біодоступний Тс, тобто такий, що має біологічну активність.

Рівень Тс, властивий для дорослих чоловіків, досягається приблизно к 17 рокам, біодоступний Тс залишається збалансованим до 30–40 років, а потім з роками повільно зменшується зі швидкістю близько 1,2% на рік. У здорових чоловіків віком від 25 до 75 років середній рівень Тс у сироватці знижується приблизно на 30%, а вільного Тс – на 50% [34]. Нормативні значення рівня загального тестостерону у крові в осіб чоловічої статі наведено у таблиці [10].

Існують різні методи дослідження Тс, але сьогодні вони недостатньо стандартизовані. Тому результати аналізу в однієї й тієї ж людини можуть відрізнятися в різних лабораторіях. При використанні більшості методів дослідження у чоловіків віком від 18 до 50 років значення загального тестостерону більше 12 нмоль/л відповідають нормі, нижче 8 нмоль/л – його недостатності, а проміжні значення у межах 8–12 нмоль/л можуть вимагати додаткових досліджень, наприклад, визначення вільного Тс, ГСПГ тощо [10].

Нормативні показники рівня тестостерону у чоловіків залежно від віку

Вік	Рівень тестостерону, нмоль/л
4 дні – 6 міс	0,30–10,36
6 міс – 9 років	< 1,24
9–11 років	< 0,81
11–14 років	< 15,41
14–16 років	1,25–21,92
16–18 років	5,13–27,53
18–50 років	Нижній діагностичний поріг, рекомендований ISSAM: 12 нмоль/л
Понад 50 років	8,6–23,4

Е. J. Meuleman, J. J. van Lankveld [36], посиляючись на дані літератури, повідомляють, що Тс необхідний для повного спектра сексуальних реакцій [28, 38]. Фізіологічний діапазон концентрацій Тс (3–12 нг/мл) значно вищий, ніж це необхідно для нормальної статевої функції. Критичний рівень Тс для сексуальної функції у чоловіків – 3 нг/мл [39].

Введення екзогенних андрогенів у пацієнтів з індукованим або спонтанним гіпогонадизмом впливає на частоту сексуальних фантазій, сексуальне збудження та бажання, спонтанну ерекцію під час сну та вранці, еякуляцію, сексуальні дії з партнером і без нього, а також оргазми за допомогою коїтусу або мастурбації. У шведському епідеміологічному дослідженні 500 чоловіків низькі рівні вільного Тс були пов'язані зі слабким сексуальним інтересом [40].

На сьогодні недостатньо даних про вплив введення Тс на еугонадальних чоловіків (чоловіків із нормальним рівнем андрогенів) із сексуальними проблемами або без них. R. O'Carroll, J. Bancroft [41] у подвійному сліпому перехресному порівнянні впливу ін'єкцій Тс і плацебо у двох групах чоловіків з нормальним рівнем циркулюючого Тс (10 скаржилися переважно на втрату сексуального інтересу, а 10 – переважно на еректильну недостатність) виявили наступне. Значне підвищення сексуального інтересу Тс викликав у першій групі, але не було жодного впливу на еректильну функцію в жодній з груп.

Деякі автори зазначають, що оскільки у здорових чоловіків набагато більше андрогенів, ніж необхідно для підтримки статевої функції, зниження рівня Тс у сироватці до нормального низького рівня або підвищення його до нормального високого в еугонадних чоловіків не чинить помітний вплив на статеву функцію. Тому введення андрогенів корисне лише тим чоловікам, в яких їхній ендогенний рівень аномально низький [36]. Існує думка, що є потужні гомеостатичні механізми, дія яких проявляється в тому, що чим більше вводиться тестостерону, тим більше пригнічується ендогенна його секреція або збільшується швидкість його метаболізму.

О. Benkert та співавт. [13] щодня вводили ундеканат тестостерону для лікування розладів ерекції в еугонадних чоловіків, але не досягли ні позитивного впливу на ерекцію, ні підвищення рівня циркулюючих гормонів. З цього можна дійти висновку, що нездатність впливати на ерекцію може бути не результатом неефективності андрогенів, а нездатності змінити їх рівень.

Обговорюючи питання про залежність рівня статевої активності від концентрації андрогенів у крові і наголошуючи, що проста лінійна залежність між цими параметрами відсутня, А. І. Гладкова [2] повідомляє, що рівень Тс у плазмі, нижче якого порушується сексуальна поведінка, становить 2,0–4,5 нг/мл [45]. «Отже, у межах нормальних фізіологічних коливань рівня Тс кореляція між частотою статевих контактів, еротичними інтересами та змістом андрогену чітко не фіксується (J. Cox, 1984). Це свідчить, що при індивідуальних і фізіологічних коливаннях рівня Тс, які наявні у здорових осіб (12,5–40,6 нмоль/л), значні відмінності у характері статевої поведінки чоловіків не будуть спостерігатися. І лише при «переході» цих меж можуть фіксуватися сексуальні дисфункції».

Слід зазначити, що простої лінійної залежності між концентрацією Тс та сексуальною активністю не може бути хоча б з тієї простої причини, що констатація того чи іншого рівня цього андрогену в крові не враховує його метаболізм та чутливість органів-мішеней до дії цього гормону, від чого залежать його фізіологічні ефекти.

Є численні дані, що підтверджують роль Тс у регуляції сексуальності. Існувала думка, що ароматизація його до естрадіолу (E_2) необхідна для прояву стимулюючої дії Тс, яка ґрунтувалася на аналізі мотиваційного компонента статевої активності у гризунів (залицяльна поведінка, садки), яка певною мірою відповідає лібідо у людини. Однак важко визначити, чи існує такий самий механізм у людини [2]. Проте роль Тс для стимуляції лібідо безсумнівна. Існуючі дані достатньо впевнено дозволяють стверджувати, що тестостерон, зокрема, стимулює мотиваційний компонент статевої поведінки (лібідо).

Дж. Теппермен, Х. Теппермен (J. Terperman, H. Terperman) [7] у зв'язку з цим повідомляють, що хоча є дані, що Тс полегшує спинно-мозковий рефлекс, пов'язані з копуляцією, його вплив на поведінку головним чином визначається дією на преоптичне поле гіпоталамуса.

А. І. Гладкова [2] зазначає, що на сьогодні існують дані, що не відповідають уявленням про обов'язкову ароматизацію андрогенів для посилення статевої активності. Чоловіча статева поведінка може бути активізована Тс і без E_2 . На підставі аналізу наукової літератури (клінічної та експериментальної) можна зазначити, що Тс стимулює мотиваційний компонент статевої поведінки (лібідо) та певною мірою спонтанні ерекції. Він не впливає на ерекції, зумовлені візуальними стимулами.

Тс посилює статевий потяг за рахунок збільшення чутливості сексуальних структур гіпоталамічних центрів статевої поведінки. Крім того, Тс посилює чутливість тактильних рецепторів зовнішніх статевих органів. Характерно, що в жінок лібідо також стимулюється тестостероном [2].

З віком рівень тестостерону у сироватці крові знижується через ослаблення функції тестикулярної тканини (клітини Лейдіга) та гіпофізарно-гіпоталамічної осі, рівень глобуліну, який зв'язує статеві гормони, збільшується, що призводить до збільшення пов'язаного Тс та зменшення вільного. Крім цього, з віком, можливо, знижується чутливість Тс-рецепторів (особливо в центральній нервовій системі), що може пояснити як зниження сексуального потягу у старіючих чоловіків, так і потребу застосування великих доз Тс для лікування гіпогонадальних станів у літніх чоловіків [34].

Конкретизувалися уявлення про функціональні особливості впливу дигідротестостерону (ДГТ). Сильний андроген ДГТ після настання пубертатного періоду виступає стимулятором репродукції і периферичних статевих рефлексів, а у приматів (R. P. Michael, R. W. Bonsall, 1979) діє також на центральному рівні, регулюючи статеву поведінку [3]. Також зазначається, що з віком низький рівень ДГТ спричиняє розлади ерекції та зниження лібідо [8].

Місцем дії неароматизованих андрогенів називають периферичні рефлекси, пов'язані зі здійсненням еякуляції. Про це, зокрема, свідчить той факт, що ДГТ активно накопичується у спинному мозку. За даними експериментальних досліджень гонадектомованих щурів-самців, на периферичному рівні ДГТ проявляв значно більш виражену активність порівняно з Тс. Це виявлялось у суттєвому укороченні латентного періоду еякуляції та кількості інтромісії до першої еякуляції. Таку дію Тс не має, хоча кількість еякуляції зростає після застосування обох андрогенів [2].

Аналізуючи стан розглянутої проблеми, А. І. Гладкова [2] зазначає наступне: «В даний час накопичилося достатньо даних, які не відповідають уявленням про обов'язкову ароматизацію андрогенів для посилення статевої активності. Разом з тим конкретизувалися уявлення про функціональні особливості впливу тестостерону та ДГТ на статево поведінку. Так, показано (А. Mode і співавт., 1984), що чоловіча статева поведінка може бути активізована тестостероном і без естрадіолу. У більшості видів тварин ДГТ ефективний у стимуляції спарювальної поведінки. Неароматизовані андрогени, зокрема, стимулюють статево поведінку в орхідектомованих гіпонадних щурів (J. Balthazart, M. Schumacher, 1984). У морських свинок, хом'ячків і щурів Тс і ДГТ приблизно однакові за ефективністю у стимуляції спарювальної поведінки, а в малих дозах (200 мкг) ДГТ надавав навіть кращий результат (F. Labrie і співавт., 1980; K. L. Olsen, R. E. Whalen, 1984). На цій підставі автори вважають, що перетворення тестостерону на естрадіол не може бути критичним для активації чоловічої статевої поведінки. Підтвердженням цьому є спостереження, якими встановлено зниження коїтальної активності в умовах призначення блокатора 5 α -редуктази (W. Y. Bratshaw і співавт., 1981)».

Свідченням на користь наведеної точки зору є те, що, зокрема, у самців-резусів ароматизація Тс в Е₂ не є обов'язковою ланкою в механізмі формування статевої поведінки (С. Н. Phoenix, 1978) [2].

Проведені А. И. Гладковой спільно з Н. А. Карпенко експериментальні дослідження на гонадектомованих щурах-самцях (вивчалися показники, що характеризують залицяльні та власне спарювальні елементи статевої поведінки після введення тестостерону-пропіонату або ДГТ) дозволили зробити висновок, що обидва андрогени мають центральний вплив, але на периферичному рівні ДГТ виявляв значно більшу активність порівняно з Тс [2]. Наголошується, що отримані дані обґрунтовують використання ДГТ або його препаратів (прівірому) при лікуванні чоловіків із ретардованою еякуляцією. При обговоренні цих даних зазначається, що вони певною мірою узгоджуються зі спостереженнями інших дослідників.

У результаті низки експериментальних досліджень були сформульовані положення, які певною мірою дозволяють підбити підсумок і визначити місце андрогенів у регуляції чоловічої сексуальності. «Зокрема, сформульована теорія (G. Perez-Palacios і співавт., 1975), згідно з якою самцям, на відміну від самок, яким для стимуляції статевої активності обов'язково необ-

хідна ароматизація андрогенів, досить синергійної дії неароматизованого андрогену та естрогену [2]».

Слід зазначити, що з віком вміст у крові ДГТ трохи зменшується, проте його утворення у тканині передміхурової залози зростає. Це є основною причиною розвитку аденоми передміхурової залози.

Необхідно зазначити, що інтенсивність статевого життя відбивається на вмісті андрогенів. Так, у тварин безпосередньо після статевого зносин рівень тестостерону в крові зростає (J. M. Davidson, 1969, P. Andersen, 1976; R. F. Parrott, 1975). Рівень Тс у молодих чоловіків підвищується після перегляду еротичних фільмів. D. H. Hellhammer та співавт. [32] визначали концентрацію тестостерону (КТс) у слині 20 молодих дорослих та здорових чоловіків до, під час та після презентації п'яти різних фільмів. Ці фільми були відібрані таким чином, щоб відповідно викликати еротичне, сексуальне, агресивне, стресове та нейтральне збудження. Збільшення КТс виявили через 15 хв після початку як еротичної, так і сексуальної стимуляції, тоді як зниження КТс спостерігалось під час перегляду стресового фільму з демонстрацією стоматологічної операції. Під час перегляду фільмів із нейтральним чи агресивним змістом змін у КТс виявлено не було. Крім того, не було виявлено відмінностей між КТс до і після перегляду будь-якого з цих фільмів.

Отже, зазначають автори, Тс слини швидко реагує на психологічну стимуляцію і може надати практичну альтернативу вимірюванням Тс у сироватці в ситуаціях психологічного тестування.

Тривале статево стримування, навпаки, зумовлює зниження концентрації тестостерону (Р. В. Белела, Л. А. Фотіна, 1985). Отже, залежність між статевою активністю та інкреторною функцією яєчка взаємна (І. І. Горпинченко, 1992) [2].

В одній публікації повідомляється, що британські вчені дійшли висновку, що у неодружених чоловіків набагато більше Тс, ніж в одружених. Було виявлено, що рівень Тс, до якого чоловіки ставляться більш ніж трепетно, безпосередньо залежить від сімейного стану. Так, у холостяків, які живуть активним статевим життям, тестостерону набагато більше, ніж у моногамних батьків сімейств. Це відкриття спантеличило дослідників, і вони замислилися над тим, що є причиною такої дивної залежності. Відповідь на це питання вони знайшли у поведінці птахів. У деяких видів пернатих, де мають місце моногамні відносини, спостерігається приблизно така сама картина. Рівень Тс у самців різко падає після того, як вони знаходять самку для створення сім'ї. Весь час сімейного життя, коли самець дбає про свою подругу і про потомство, рівень Тс залишається низьким. Якщо ж штучно його підвищити, то «самець починає вільне життя, вештається по невідомим місцям, заводить випадкові знайомства з незаміжніми пташками і потихеньку забуває сім'ю». Однак природою все передбачено, і весь час, поки самець має «дружину», тестостерону у нього вистачає лише на підтримку подружніх відносин. Природа подбала не тільки про пташок, а й про людей. У сімейних чоловіків тестостерон знижується для того, щоб вони зберігали вірність дружинам та виховували дітей. Відомо,

що чим більше дітей у чоловіка, тим нижчий у нього рівень тестостерону, що «з точки зору матінки-природи» цілком виправдано [6].

Хоча роль естрогенів у чоловіків остаточно не з'ясована, відомо, що підвищення концентрації естрогенів супроводжується збільшенням вмісту глобулінів, які зв'язують статеві гормони. Це зумовлює зниження рівня вільного Тс, який визначає сексуальну мотивацію та інші прояви статевої активності. При визначенні впливу естрогенів на сексуальну сферу звертають увагу не лише на абсолютне збільшення їхнього рівня в крові, а й на відносне збільшення цього рівня, коли змінюються властиві для здорових чоловіків пропорції між вмістом у крові Тс та естрадіолу (E_2). Це зумовлено збільшенням концентрації останнього, що свідчить про відносне його збільшення. Припускають, що як абсолютна, так і відносна гіперестрогенемія можуть негативно впливати на сексуальну сферу і призводити до розвитку сексуальних дисфункцій.

Однак результати досліджень не завжди підтверджують це припущення. Так, наприклад, якщо одні автори (В. І. Шаповал, Е. К. Арнольд, Н. В. Сукманський та ін., 1982; L. Beeley, 1984) відзначали зниження лібідо і потенції у чоловіків, яких лікували естрогенами, то інші на підставі експериментальних досліджень дійшли висновку, що E_2 сам по собі або спільно з ДГТ справляє стимулюючу дію на спарювальну поведінку самців (Н. Н. Feder, 1971; M. J. Vaum, J. T. N. Vreeburg, 1973; R. F. Parrott, 1975; K. Larsson і співавт., 1976; J. Cox, 1984) [2]. Також висловлюється думка, що E_2 відіграє важливу роль для чоловіків. Зокрема, він необхідний для формування лібідо, а рецептори цього естрогену, а також ароматаза, що перетворює тестостерон на естроген, удосталь присутні в головному мозку [1].

В одному з досліджень (С. Веуер та співав., 1975) було показано, що E_2 збільшує кількість садок та інтромісій у кастрованих кроликів, проте найбільш сильний ефект спостерігається при одночасному призначенні E_2 та ДГТ. Це узгоджується з висловлюваннями Р. Содерштейн, J. А. Густабссон (1975), які повідомляють, що при сумісному призначенні E_2 та ДГТ естроген потенціє дію неароматизованого андрогену на мозкові рецептори, а також підвищує здатність ДГТ проникати в нейрональні андрогенні рецептори. Зазначені вище автори провели експериментальне дослідження, результати якого продемонстрували, що у щурів, оброблених Тс, інгібітор ароматази пригнічує чоловічу статеву поведінку. Це є прямим підтвердженням ролі естрогенів [2].

А. І. Гладкова і Н. А. Карпенко в якості антиестрогену вводили щурам синтезований 4-гідроксиандростендіон. У разі блокування ароматазної активності відзначалося подовження латентного періоду садок. Отримані дані свідчать про вплив естрадіолу на статеву мотивацію та узгоджуються з теорією ароматизації, відповідно до якої, принаймні у гризунів, стимуляція статевого потягу на центральному рівні здійснюється естрогеном [2].

Традиційно вважають, що гіперпролактинемія веде до ослаблення статевого потягу у чоловіків. Так, наприклад, А. Weizman та співавт. [52] повідомляють, що

вони оцінювали рівні пролактину (ПРЛ) у сироватці крові та сексуальну функцію у 28 чоловіків віком від 60 до 64 років і у 44 чоловіків віком від 65 до 70 років. Усі досліджувані були одружені, фізично здорові, не мали психічних розладів чи сімейних проблем. Близько третини чоловіків віком від 60 до 70 років страждали на імпотенцію. Не було виявлено очевидної кореляції між підвищеним рівнем сироваткового ПРЛ та імпотенцією. В осіб віком від 65 до 70 років, у яких було знижене лібідо, спостерігалось значне підвищення рівня ПРЛ у сироватці, тоді як у суб'єктів тієї самої вікової групи зі збереженим (нормальним) лібідо спостерігався низький рівень ПРЛ. Дев'ять із десяти чоловіків віком від 60 до 70 років із рівнем ПРЛ у сироватці вище 40 нг/мл повідомили про зниження лібідо. У чоловіків обох вікових груп з високим рівнем ПРЛ відзначено тенденцію до зниження частоти статевих контактів.

На підставі проведеного дослідження, автори дійшли висновку, що, можливо, легка гіперпролактинемія у чоловіків похилого віку може бути пов'язана зі зниженням статевого потягу та частоти статевої активності.

Підсумовуючи дані літератури щодо впливу гіперпролактинемії на сексуальну сферу чоловіків, А. І. Гладкова [3] зазначає, що високий рівень ПРЛ призводить до гіпогонадізму, імпотенції, втрати лібідо. Вона підкреслює, що механізм, за допомогою якого гіперпролактинемія викликає статеву дисфункцію, складний і залежить від низки факторів. Насамперед, цей механізм визначається зниженням рівня плазматичного Тс (R. E. Merceron і співавт., 1978), який може знижуватися через зменшення секреції лютеїнізуючого гормону (ЛГ), що взаємопов'язаний з високим рівнем пролактину (S. Nag та співавт., 1981).

Існують численні дані, які свідчать про негативну кореляцію між концентрацією ПРЛ і Тс [3, 17, 37], що частково пояснюється антигонадальною дією ПРЛ на рівні статевих залоз [2]. Крім цього, в умовах гіперпролактинемії зменшується чутливість гонад до гонадотропінів, у тому числі до ЛГ (P. Hartemann, 1977; S. J. Winters, P. Troen, 1984), в результаті чого яєчко перебуває в умовах блокади щодо центрального регулюючого впливу [3].

А. І. Гладкова [3] зазначає наявність послідовної причинної залежності між гонадами, гіпофізом і гіпоталамусом. Проте завершення цього ланцюга лише на рівні продукції гонадального Тс не може бути загальним механізмом, що визначає дисфункцію статевих залоз при гіперпролактинемії. Свідченням цього є той факт, що збільшення рівня плазматичного Тс за допомогою його ін'єкцій або парантерального введення хоріонічного гонадотропіну (ХГ) не покращує потенцію у чоловіків із гіперпролактинемією. Водночас зниження рівня сироваткового ПРЛ бромкриптином може відновлювати потенцію, хоча вміст тестостерону при цьому залишається зниженим (M. Nagulesparen та співавт., 1978).

Наведені дані підтверджуються спостереженнями [17], що коли сироватковий ПРЛ був знижений за допомогою бромкриптину, низка пацієнтів відновили свою потенцію до того, як рівень Тс у плазмі помітно підвищився, а деякі пацієнти – до того, як він досяг

нормального рівня. J. Vuvat [16] повідомляє, що еректильна дисфункція (ЕД), яка зазвичай пов'язана зі зниженням статевого потягу, а іноді і з оргазмічною або еякуляторною дисфункцією, є основним симптомом гіперпролактинемії у чоловіків. Насправді у багатьох чоловіків із гіперпролактинемією фіксують нормальний рівень Тс у сироватці крові.

У 2013 р. вийшла публікація [35], де повідомляється, що, згідно з новим дослідженням, сексуальні проблеми у чоловіків можуть бути пов'язані з низьким рівнем ПРЛ. Зазначається, що це відкриття можливо дивне, тому що експерти традиційно вважали, що ПРЛ, який стимулює розвиток грудей та вироблення грудного молока у жінок, значною мірою погіршує сексуальне функціонування чоловіків. У новому дослідженні вчені обстежили близько 3000 європейських чоловіків віком від 40 до 79 років та виміряли їм рівні Тс, ПРЛ, холестерину та глюкози в крові, а також індекс маси тіла (ІМТ). Учасники заповнили анкети про свій загальний стан здоров'я, куріння, вживання алкоголю та сексуальне функціонування. *Результати продемонстрували, що низький рівень ПРЛ був пов'язаний з кількома ознаками поганого сексуального здоров'я, а також з психологічним здоров'ям. Чоловіки з рівнем ПРЛ нижче середнього, але ще таким, який перебуває в межах норми, частіше, ніж чоловіки з більш високим рівнем, зазначали погіршення сексуальної функції, особливо задоволення від оргазму.* За словами дослідників, учасники також мали більше симптомів депресії.

Згідно з цим дослідженням, опублікованим 29 жовтня 2013 року в Journal of Sexual Medicine, низький рівень ПРЛ був пов'язаний з більш високим ІМТ і рівнем глюкози в крові, більш низьким рівнем фізичної активності та загалом поганим самопочуттям.

ПРЛ найбільш відомий тим, що дозволяє жінкам виробляти грудне молоко після пологів. Під час вагітності та годування груддю його рівень у 10–20 разів вищий, ніж в інший період. Чоловіки та невагітні жінки також виробляють ПРЛ, але неясно, що цей гормон у них робить. Високий рівень ПРЛ у чоловіків пов'язують зі слабким сексуальним бажанням та еректильною дисфункцією. Пацієнтів, які страждають на такі стани, іноді перевіряють на наявність високого рівня пролактину. *Однак нові результати суперечать загальноприйнятій ідеї про те, що високий рівень ПРЛ пов'язаний із сексуальними проблемами чоловіків. Фактично, вони свідчать, що ПРЛ може більшою мірою справляти позитивні, а не негативні ефекти на ініціацію або підтримку чоловічої сексуальної поведінки* [35].

За словами дослідників, деякі попередні дані підтверджують нове відкриття. Два дослідження на тваринах продемонстрували, що використання препаратів для підвищення рівня ПРЛ у щурів покращувало їхню сексуальну поведінку, а дослідження мозку чоловіків, які дивилися еротичні картинки, показало, що підвищення рівня ПРЛ було пов'язано з більшою активністю в ділянках мозку, реагуючих на сексуальне збудження [35]. Проте дотепер незрозуміло, як саме ПРЛ може сприяти сексуальному функці-

онуванню чоловіків, і результати цих досліджень не доводять причинно-наслідкового зв'язку. Можливо, низький рівень пролактину відображає зміну рівнів сигнальних хімічних речовин у мозку, що регулюють статеву поведінку [35].

У наведеній публікації йдеться про дослідження, що відображені у статті G. Corona та співавт. [22], в якій повідомляється про результати обстеження чоловіків віком 40–79 років (середній вік – 60±11 року) низки європейських країн (Флоренція [Італія], Левен [Бельгія], Лодзь [Польща], Мальме [Швеція], Манчестер [Велика Британія], Сантьяго-де-Компостела [Іспанія], Сегед [Угорщина] і Тарту [Естонія]). Метою цього дослідження було вивчити клінічні, психологічні та сексуальні кореляції низького рівня ПРЛ у великій когорті чоловіків з Європейського дослідження чоловічого старіння (European male ageing study; EMAS). Визначення рівня ПРЛ було доступне у 2948 чоловіків. Відповідно до цих даних, низький рівень ПРЛ був пов'язаний з більш низькою фізичною активністю та поганим самопочуттям. Окрім цього, було виявлено негативний зв'язок між рівнем ПРЛ та індексом маси тіла, а також окружністю талії. Виявлено зв'язок між зменшенням базального рівня ПРЛ і депресивною симптоматикою. У цьому дослідженні також було виявлено, що низькі рівні ПРЛ були пов'язані із зростаючою кількістю загрозливих переживань, визнаних головними подіями, що змінили життя [22].

Під час аналізу зв'язку рівня ПРЛ і сексуальних розладів сильна кореляція спостерігалася між більш низькими рівнями ПРЛ і зниженням задоволення від оргазму. Також було виявлено, що низький рівень ПРЛ був пов'язаний з іншими сексуальними порушеннями, включаючи еректильну дисфункцію (ЕД) та передчасну еякуляцію. Автори публікації зазначають, що вони підтверджують асоціації між ступінчастим зменшенням ПРЛ та проблемами з оргазмом та/або ЕД. Вони підкреслюють, що отримані результати явно контрастують із загальноприйнятою концепцією, що у чоловіків тяжка хронічна гіперпролактинемія пов'язана із загальним порушенням статевої функції. Автори стверджують, що тяжка гіперпролактинемія може бути пов'язана з ЕД тільки через гіперпролактинемію, пов'язану з гіпогонадальним станом [22].

Залежний від гіпогонадізму негативний вплив на сексуальне бажання хронічної гіперпролактинемії, повідомляють цитовані автори, також було докладно описано. У зв'язку з цим вони посилаються на опубліковану у 2007 р. статтю G. Corona та співавт. [21], в якій повідомляється, що фізіологічна роль ПРЛ у чоловічій сексуальній функції до кінця не з'ясована. Автори поставили за мету оцінити клінічні особливості та стани, пов'язані з гіперпролактинемією, у пацієнтів чоловічої статі, які звертаються з приводу сексуальної дисфункції. Було обстежено 2146 осіб (середній вік – 52,2±12,8 року). Легка гіперпролактинемія (ЛГПРЛН) [рівні ПРЛ 420–735 мед/л або 20–35 нг/мл] і тяжка гіперпролактинемія (ТГПРЛН) [рівні ПРЛ > 735 мЕ/л, 35 нг/мл] були виявлені, відповідно, у 69 (3,3%) та 32 (1,5%) пацієнтів. ЛГПРЛН

не була підтверджена майже у половини пацієнтів після повторного взяття крові з вени. Гіперпролактинемія була пов'язана з поточним використанням антидепресантів, антипсихотичних препаратів та бензамідів (входять до групи атипичних нейролептиків). У чоловіків з ТГПРЛН зафіксували гіпоактивне сексуальне бажання (ГСБ), підвищений рівень тиреотропіну та гіпогонадізм. Зв'язок між ГСБ та ТГПРЛН був підтверджений після коригування рівнів тестостерону, тиреотропіного гормону та використання психотропних препаратів. Було зроблено висновок, що ТГПРЛН, а не ЛГПРЛН, є важливою детермінантою ГСЖ.

Проте Г. Согона та співавт. [22] зазначають, що важливо визнати дані деяких досліджень на тваринах, згідно з якими гостре, а не хронічне фармакологічне підвищення ПРЛ головного мозку, було пов'язане з полегшеною, а не порушеною сексуальною поведінкою, зокрема з посиленням ерекції статевого члена та інтроемії активності [27]. Дослідження, проведене на Філіппінах виявило, що чоловіки, які не мають дітей і не повідомили про сексуальну активність та/або повідомили про найнижчу кількість статевих партнерів, мали найнижчі концентрації ПРЛ [30].

Автори наводять ще цілу низку даних про вплив ПРЛ, який сприяє сексуальному функціонуванню, і в результаті доходять висновку, що ПРЛ може мати більш позитивні, ніж негативні ефекти в ініціюванні або підтримці статевої поведінки. Отримані результати свідчать, що низькі рівні ПРЛ можуть надати цінну клінічну інформацію, коли йдеться про пацієнтів, які скаржаться на метаболічні, психологічні чи сексуальні відхилення [22].

Отже, низка авторів по-різному оцінюють вплив гіперпролактинемії на сексуальні функції чоловіків, маючи іноді діаметрально протилежні точки зору. Це диктує необхідність осмислення отриманих ними результатів. Однак ослаблення сексуального бажання внаслідок вираженої гіперпролактинемії ніким не заперечується.

Гормональне регулювання у жінок

І. Goldstein та співавт. [31] повідомляють, що протягом більшої частини ХХ століття вважалося, що гормони яєчників не впливають на сексуальне бажання жінки [19]. Більш ранні дослідження припускали, що андрогени надниркових залоз мають вирішальне значення для виникнення цього бажання [51]. До 80-х років минулого століття доказів того, що овариєктомія знижує або усуває жіноче сексуальне бажання, опубліковано не було [25, 46, 47]. Однак з появою таких доказів сформувалася думка, що андрогени надниркових залоз не мають вирішального значення для сексуального бажання жінок, і акцент змістився на кортикостероїди яєчників, включаючи E_2 і Тс [31].

Дослідження впливу гормональної терапії продемонстрували, що Тс збільшує сексуальне бажання жінок у хірургічно обумовленій та природній постменопаузі, а також у жінок у пременопаузі [44, 50]. Водночас у жінок, які перебувають у природній менопаузі, ослаблення сексуального бажання найкраще передбачалося по зниженню рівня E_2 , а не Тс [26]. При щоденній фіксації сексуального бажання та рівнів гормонів яєчників, E_2 позитивно корелював із сексуальним бажанням, прогестерон був пов'язаний зі зниженням сексуального потягу, а рівень Тс не дозволяв прогнозувати вираженість сексуального потягу у жінок.

Проте недавні клінічні консенсусні заяви не підтримують використання естрогенів як терапевтичних засобів для лікування гіпоактивного розладу статевого потягу у жінок (hypoactive sexual desire disorder, HSDD) [31].

Хоча низький рівень Тс пов'язаний з ослабленням сексуального потягу, немає рівня Тс, який передбачає виникнення HSDD [24]. Аналогічно жінки з HSDD необов'язково мають низький рівень E_2 . Отже, хоча кортикостероїди яєчників можуть впливати на сексуальне бажання жінки, їхня точна роль у виникненні гіпоактивного розладу статевого потягу залишається неясною [31].

Відомості про автора

Кочарян Гарнік Суменович – Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків; тел.: (095) 259-65-23, (098) 521- 61-46. E-mail: kochargs@rambler.ru

Information about the author

Kocharyan Garnik S. – Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv; tel.: (095) 259-65-23, (098) 521-61-46. E-mail: kochargs@rambler.ru

ПОСИЛАННЯ

1. Izdatelstvo Anti-Age Expert. Vliyanie estradiola na organizm [Internet]. Izdatelstvo Anti-Age Expert; 2021. Dostupno na: <https://antiage-expert.com/ru/blog/vliyanie-estradiola-na-organizm/>.
2. Gladkova AI. Gormonalnaya regulyatsiya muzhskogo seksualnogo povedeniya: lektsiya dlya seksologov, seksopatologov, endokrinologov, urologov, fiziologov. Kharkov: UkrNIIFEZ; 1998. 17 s.
3. Gladkova AI. Muzhskiyeh polovyyeh funktsii pri giperprolaktinemii. Urol nefrol. 1987;4:71-4.
4. Kamyshnikov VS. Klinicheskiye laboratornyeh testy ot A do YA i ikh diagnosticheskiye profoli: sprav. posobiye. 3-ye izd. Moskva: MEDpress-inform; 2007. 320 s.
5. Kocharyan GS. Polovyyeh feromony cheloveka (noveyshaya seksologiya). Kharkov: KHNU im. V. N. Karazina; 2005. 270 s.
6. Priroda darit kholostyakam bol'she testosterona. Gazeta Sekretnyeh issledovaniya. 2002;50(6):4.
7. Teppermen Dzh, Teppermen KH. Fiziologiya obmena veshchestv i endokrinnoy sistemy. Vodnyy kurs: per. s angl. Moskva: Mir; 1989. 656 s.
8. Izdatelstvo Helixbook. Testosteron svobodnyy [Internet]. Izdatelstvo Helixbook; 2011. Dostupno na: <https://helix.ru/kb/item/08-050>.
9. Izdatelstvo Helixbook. Testosteron [Internet]. Izdatelstvo Helixbook; 2011. Dostupno na: <https://helix.ru/kb/item/08-117>.
10. Vydavnyctvo Invitro. monitorynh. Testosteron [Internet]. Yzdatelstvo Invitro. monitorynh; 2013. Dostupno na: <https://www.invitro.ru/library/labdiagnostika/24566/>.
11. Arnow BA, Millheiser L, Garrett A, Lake PM, Glover GH, Hill KR, et al. Women with hypoactive sexual desire disorder compared to normal females: a functional magnetic resonance imaging study. Neurosci. 2009;158(2):484-502. doi: 10.1016/j.neuroscience.2008.09.044.
12. Bancroft J, Graham CA, Janssen E, Sanders SA. The dual control model: current status and future directions. J Sex Res. 2009;46(2-3):121-42. doi: 10.1080/00224490902747222.
13. Benkert O, Witt W, Adam W, Leitz A.

- Effects of testosterone undecanoate on sexual potency and the hypothalamic-pituitary-gonadal axis of impotent males. *Arch Sex Behav.* 1979;8(6):471-9. doi: 10.1007/BF01541414.
14. Bianchi-Demicheli F, Cojan Y, Waber L, Recordon N, Vuilleumier P, Ortigue S. Neural bases of hypoactive sexual desire disorder in women: an event-related fMRI study. *J Sex Med.* 2011;8(9):2546-59. doi: 10.1111/j.1743-6109.2011.02376.x.
15. Bitzer J, Geraldi A, Pfaus JG. Sexual desire and hypoactive sexual desire disorder in women: introduction and overview: standard operating procedure (SOP part 1). *J Sex Med.* 2013;10(1):36-49. doi: 10.1111/j.1743-6109.2012.02818.x.
16. Buvat J. Hyperprolactinemia and sexual function in men: a short review. *Int J Impot Res.* 2003;15(5):373-7. doi: 10.1038/sj.ijir.3901043.
17. Buvat J, Lemaire A, Buvat-Herbaut M, Fourlinnie JC, Racadot A, Fossati P. Hyperprolactinemia and sexual function in men. *Horm Res.* 1985;22(3):196-203. doi: 10.1159/000180094.
18. Cacioppo S. Neuroimaging of Female Sexual Desire and Hypoactive Sexual Desire Disorder. *Sex Med Rev.* 2017;5(4):434-44. doi: 10.1016/j.sxm.2017.07.006.
19. Cappelletti M, Wallen K. Increasing women's sexual desire: the comparative effectiveness of estrogens and androgens. *Horm Behav.* 2016;78:178-93. doi: 10.1016/j.yhbeh.2015.11.003.
20. Clayton AH. The pathophysiology of hypoactive sexual desire disorder in women. *Int J Gynaecol Obstet.* 2010;110(1):7-11. doi: 10.1016/j.ijgo.2010.02.014.
21. Corona G, Mannucci E, Fisher AD, Lotti F, Ricca V, Balercia G, et al. Effect of hyperprolactinemia in male patients consulting for sexual dysfunction. *J Sex Med.* 2007;4 (5):1485-93. doi: 10.1111/j.1743-6109.2007.00569.x.
22. Corona G, Wu FC, Rastrelli G, Lee DM, Forti G, O'Connor DB, et al. Low Prolactin is Associated with Sexual Dysfunction and Psychological or Metabolic Disturbances in Middle-Aged and Elderly Men: The European Male Aging Study (EMAS). *J Sex Med.* 2014;11(1):240-53. doi: 10.1111/jsm.12327.
23. Cruz-Casallas PE, Nasello AG, Hucke EE, Felicio LF. Dual modulation of male sexual behavior in rats by central prolactin: Relationship with in vivo striatal dopaminergic activity. *Psychoneuroendocrin.* 1999;24(7):681-93. doi: 10.1016/s0306-4530(99)00021-9.
24. Davis SR, Davison SL, Donath S, Bell RJ. Circulating androgen levels and self-reported sexual function in women. *JAMA.* 2005;294(1):91-6. doi: 10.1001/jama.294.1.91.
25. Dennerstein L, Burrows GD, Wood C, Hyman G. Hormones and sexuality: effect of estrogen and progesterone. *Obstet Gynecol.* 1980;56(3):316-22.
26. Dennerstein L, Randolph J, Taffe J, Dudley E, Burger H. Hormones, mood, sexuality, and the menopausal transition. *Fertil Steril.* 2002;77(4):42-8. doi: 10.1016/s0015-0282(02)03001-7.
27. Drago F, Lissandrello CO. The "low-dose" concept and the paradoxical effects of prolactin on grooming and sexual behavior. *Eur J Pharmacol.* 2000;405(1-3):131-7. doi: 10.1016/s0014-2999(00)00678-6.
28. Everitt BJ. Neuroendocrine mechanisms underlying appetitive and consummatory elements of masculine sexual behavior. *The Pharmacology of Sexual Function and Dysfunction.* Amsterdam: Excerpta Medica; 1995, p. 15-31.
29. Georgiadis JR, Kringelbach ML, Pfaus JG. Sex for fun: bringing together human and animal neurobiology. *Nat Rev Urol.* 2012;9(9):486-98. doi: 10.1038/nrurol.2012.151.
30. Gettler LT, McDade TW, Feranil AB, Kuzawa CW. Prolactin, fatherhood, and reproductive behavior in human males. *Am J Phys Anthropol.* 2012;148(3):362-70. doi: 10.1002/ajpa.22058.
31. Goldstein I, Kim NN, Clayton AH, DeRogatis LR, Giraldi A, Parish SJ, et al. Hypoactive Sexual Desire Disorder: International Society for the Study of Women's Sexual Health (ISSWSH) Expert Consensus Panel Review. *Mayo Clin Proc.* 2017;92(1):114-28. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.09.018.
32. Hellhammer DH, Hubert W, Schürmeyer T. Changes in saliva testosterone after psychological stimulation in men. *Psychoneuroendocrinol.* 1985;10(1):77-81. doi: 10.1016/0306-4530(85)90041-1.
33. Karama S, Lecours AR, Leroux JN, Bourgoin P, Beaudoin G, Joubert S, et al. Areas of brain activation in males and females during viewing of erotic film excerpts // *Human Brain Mapp.* 2002;16(1):1-13. doi: 10.1002/hbm.10014.
34. Maurice WL. Male Hypoactive Sexual Desire Disorder. In: Balon R, Segraves RT, editors. *Handbook of Sexual Dysfunction (Eds.).* Boca Raton: Taylor & Francis Group; 2005, p. 67-109.
35. Gholipour B. Men's sexual desire linked to prolactin levels [Internet]. *Livescience*; 2013. Available from: <https://www.livescience.com/41322-low-prolactin-men-sexual-impairment.html>.
36. Meuleman EJ, Van Lankveld JJ. Hypoactive sexual desire disorder: an underestimated condition in men. *BJU Int.* 2005;95(3):291-6. doi: 10.1111/j.1464-410X.2005.05285.x.
37. Modebe D. Serum Prolactin Concentration in Impotent African Males. *Androl.* 1989;21(1):42-7.
38. Nelson RJ. *An Introduction to Behavioral Endocrinology.* 2nd edition. Sunderland, MA: Sinauer Associates; 2000. 127 p.
39. Nieschlag E. The endocrine function of human testis in regard to sexuality. In *Ciba Foundation Symposium. Sex, hormones and behaviour.* Amsterdam: Excerpta Medica; 1979, p. 182-208.
40. Nilsson P, Moller L, Solstad K. Adverse effects of psychosocial stress on gonadal function and insulin levels in middle-aged males. *J Intern Med.* 1995;237(5):479-86. doi: 10.1111/j.1365-2796.1995.tb00873.x.
41. O'Carroll R, Bancroft J. Testosterone therapy for low sexual interest and erectile dysfunction in men: a controlled study. *Br J Psychiatry.* 1984;145:146-51. doi: 10.1192/bjp.145.2.146.
42. Pfaus JG. Pathways of sexual desire. *J Sex Med.* 2009;6(6):1506-33. doi: 10.1111/j.1743-6109.2009.01309.x.
43. Pfaus JG, Ismail N, Coria-Avila GA. Sexual motivation. In: Koob GF, Le Moal M, Thompson RF, editors. *Encyclopedia of Behavioral Neuroscience.* 3rd edition. Oxford, England: Academic Press; 2010, p. 201-9.
44. Reis SL, Abdo CH. Benefits and risks of testosterone treatment for hypoactive sexual desire disorder in women: a critical review of studies published in the decades preceding and succeeding the advent of phosphodiesterase type 5 inhibitors. *Clinics.* 2014;69(4):294-303. doi: 10.6061/clinics/2014/04/11.
45. Salmimies P, Kockott G, Pirke KM, Vogt HJ, Schill WB. Effects of testosterone replacement in hypogonadal men. *Arch Sex Behav.* 1982;11(4):345-53. doi: 10.1007/BF01541595.
46. Sherwin BB, Gelfand MM. The role of androgen in the maintenance of sexual functioning in oophorectomized women. *Psychosom Med.* 1987;49(4):397-409. doi: 10.1097/0006842-198707000-00009.
47. Sherwin BB, Gelfand MM, Brender W. Androgen enhances sexual motivation in females: a prospective, crossover study of sex steroid administration in the surgical menopause. *Psychosom Med.* 1985;47(4):339-51. doi: 10.1097/0006842-198507000-00004.
48. Simon JA. Low sexual desire – is it all in her head? Pathophysiology, diagnosis, and treatment of hypoactive sexual desire disorder. *Postgrad Med.* 2010;122(6):128-36. doi: 10.3810/pgm.2010.11.2230.
49. Stahl SM. Targeting circuits of sexual desire as a treatment strategy for hypoactive sexual desire disorder. *J Clin Psychiatry.* 2010;71(7):821-2. doi: 10.4088/JCP.10bs06117blu.
50. Wahlin-Jacobsen S, Pedersen AT, Kristensen E, Laessoe NC, Lundqvist M, Cohen AS, et al. Is there a correlation between androgens and sexual desire in women? *J Sex Med.* 2015;12(2):358-73. doi: 10.1111/jsm.12774.
51. Waxenberg SE, Drellich MG, Sutherland AM. The role of hormones in human behavior, I: changes in female sexuality after adrenalectomy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1959;19(2):193-202.
52. Weizman A, Weizman R, Hart J, Maoz B, Wijsenbeek H, Ben DM. The correlation of increased serum prolactin levels with decreased sexual desire and activity in elderly men. *J Am Geriatr Soc.* 1983;31(8):485-8. doi: 10.1111/j.1532-5415.1983.tb05123.x.

Стаття надійшла до редакції 29.12.2021. – Дата першого рішення 05.01.2022. – Стаття подана до друку 04.02.2022

Клініко-лабораторна характеристика хронічного простатиту / синдрому хронічного тазового болю

К.Р. Нуріманов¹, О.А. Недогонова¹, М.А. Щербань²

¹«ДУ «Інститут урології імені академіка О.Ф. Возіанова НАМН України» (раніше – ДУ «Інститут урології НАМН України»), м. Київ

²Медичний центр «Медбуд», м. Київ

Хронічний простатит / синдром хронічного тазового болю (ХП/СХТБ) – поширене урологічне захворювання, яке є найбільш частою клінічною формою ХП. Поєднання в його патогенезі хронічного запалення передміхурової залози (ПЗ) та хронічного болю створює складності в діагностиці та лікуванні. Даний огляд має на меті висвітлити сучасні підходи та інструменти діагностики, що найбільш вживані в практиці уролога.

У статті подано основні клінічні прояви, сучасну класифікацію та методи дослідження хворих на ХП/СХТБ. Розглянуто клініко-лабораторні ознаки окремих форм простатиту з акцентом на спільні прояви хронічного бактеріального простатиту та ХП/СХТБ. Проаналізовано діагностичні критерії, основи лабораторної та диференційної діагностики ХП. Особливу увагу приділено методам лабораторної діагностики ХП/СХТБ (оцінка результатів повторних мікроскопічних та культуральних обстежень секрету ПЗ, еякуляту та постмасажної сечі).

Представлено анкетування пацієнтів для об'єктивізації та моніторингу їхніх скарг; можливості індивідуалізації лікування згідно з фенотипом пацієнта та втілення мультимодального підходу при наданні медичної допомоги хворим на простатит. Проаналізовано особливості спілкування з пацієнтом та найбільш вживані шкали оцінки стану хворого як інструмент об'єктивізації скарг. Представлено місце інструментальних методів у діагностичному алгоритмі при ХП.

Ключові слова: хронічний простатит, синдром хронічного тазового болю, класифікація простатиту, клінічні прояви простатиту, анкетування, лабораторні критерії простатиту, диференційна діагностика.

Clinical and laboratory characteristics of chronic prostatitis / chronic pelvic pain syndrome

K.R. Nurimanov, O.A. Nedogonova, M.A. Shcherban

Chronic prostatitis / chronic pelvic pain syndrome is a common urological disease that is the most common clinical form of chronic prostatitis. The combination in its pathogenesis of chronic inflammation of the prostate and chronic pain creates difficulties in diagnosis and treatment. This review aims to highlight modern approaches and diagnostic tools most commonly used in the practice of urology.

The article presents the main clinical manifestations, modern classification and methods of research of patients with chronic prostatitis / chronic pelvic pain syndrome. Clinical and laboratory signs of certain forms of prostatitis with emphasis on the joint manifestations of chronic bacterial prostatitis and chronic prostatitis / chronic pelvic pain syndrome are considered. Diagnostic criteria, bases of laboratory and differential diagnosis of chronic prostatitis are considered. Particular attention is paid to the difficulties of laboratory diagnosis of chronic prostatitis / chronic pelvic pain syndrome, in particular, evaluation of the results of repeated microscopic and cultural examinations of the secretion of the prostate, ejaculate and post-massage urine.

The actual questionnaire of patients for objectification and monitoring of their complaints is presented; the possibility of individualization of treatment according to the patient's phenotype and the implementation of a multimodal approach to the provision of medical care for prostatitis.

The peculiarities of communication with the patient and the most common scales for assessing the condition of patients as a tool for objectifying complaints are presented. The place of instrumental methods in the diagnostic algorithm for chronic prostatitis is presented.

Keywords: chronic prostatitis, chronic pelvic pain syndrome, classification of prostatitis, clinical manifestations of prostatitis, questionnaire, laboratory criteria for prostatitis, differential diagnosis.

Діагностика больових синдромів, крім об'єктивних даних, заснована на оцінюванні суб'єктивної інформації, яка включає скарги на біль у ділянці таза протягом мінімум 3 міс за відсутності іншої патології. Це визначає необхідність виключення специфічних захворювань, пов'язаних з тазовим боєм, які можуть бути викликані інфекцією, онкологічними захворюваннями, ортопедичними, ревматологічними розладами тазових органів, нервовою патологією, вживанням лікарських засобів тощо. У чоловіків одним з найбільш

значущих захворювань, що пов'язане з хронічним боєм, є простатит.

Протягом життя від симптомів простатиту страждають 35–50% чоловіків. За результатами систематичного огляду літератури, поширеність симптомів простатиту становить 8,2% [1, 2]. Хронічними формами простатиту за визначенням Національного інституту здоров'я США (НИ; табл. 1) є хронічний бактеріальний простатит (ХБП; категорія II) та хронічний простатит / синдром хронічного тазового болю (ХП/СХТБ; категорія III) [3, 4].

Слід зазначити, що «підвищений» рівень лейкоцитів у полі зору при великому збільшенні (400) звичайно відповідає 10 та більше як в секреті передміхурової залози (ПЗ), так і в спермі або постмасажній сечі. Водночас відомо, що у 20% чоловіків групи безсимптомного контролю спостерігається більше 10 лейкоцитів у полі зору, а у 40% – більше 5. Однак це статистично значуще рідше, ніж при ХП/СХТБ, тому використання поняття підвищеного рівня лейкоцитів відповідає клініко-діагностичним потребам.

Водночас уропатогенні бактерії виявляють у 8% пацієнтів з ХП/СХТБ, що повинно змінити їхній діагноз на «Хронічний бактеріальний простатит». У групі безсимптомного контролю уропатогени також виділялись у 8,3% чоловіків [5, 6].

Кількісна оцінка виявлених бактерій має свої особливості. Ознакою клінічно значущої бактеріальної інфекції вважають концентрацію, що дорівнює або перевищує 10^4 КУО/мл. У літературі зустрічаються як менші, так і більші значення, що відповідно впливає на чутливість та специфічність діагностичного алгоритму [7].

Характерною рисою ХП/СХТБ є відсутність зв'язку між об'єктивними патологічними змінами в організмі та клінічними ознаками важкості перебігу захворювання. Так, у пацієнта зі значними змінами тканини ПЗ скарги можуть бути легкі або відсутні, а у випадках з мінімальними об'єктивними проявами захворювання фіксують важкі симптоми простатиту. Не спостерігається зв'язку між вмістом лейкоцитів і бактерій та важкістю симптомів у чоловіків з простатитом [8]. Симптоми ХП/СХТБ та ХБП представлені в табл. 2.

Ультрасонографічні та гістологічні знахідки, такі, як фіброз та кальцифікація тканини ПЗ, зазвичай відповідають її глибокому ураженню. Водночас дані про наявність клінічно значущого зв'язку між їх наявністю та інтенсивністю симптомів простатиту суперечливі [9–11].

Стан пацієнтів з ХП/СХТБ може змінюватись в межах підкатегорій (IIIa та IIIb), але це мало впливає на подальше клінічне лікування. Невелика частка пацієнтів з часом може переходити в іншу категорію, що зумовлено як динамікою інфекційного та запального процесів, так і недоліками діагностичних методик. Ці зміни діагнозу значно впливають на рекомендоване лікування.

Пацієнтів можна умовно розподілити на тих, що перебувають:

1) на ранніх стадіях захворювання, коли симптоми простатиту тривають менше 6 міс, а пацієнти раніше не отримували антибіотиків;

2) на пізніх стадіях захворювання, якщо вони відчували стійкі симптоми більше 6 міс рефрактерні до початкової фармакотерапії (наприклад, обґрунтованої нами базової фармакотерапії). Саме ці пацієнти можуть отримати покращення стану від препаратів другої лінії [12].

Фізикальне обстеження хворого полягає насамперед у пальцевому ректальному дослідженні, під час якого визначаються характеристики ПЗ, сім'яних міхурців (незбільшені/збільшені; безболісні / підвищеної чутливості/болісні; еластичні/тітуваті/ущільнені; однорідні/неоднорідні; симетричні/асиметричні) та м'язів промежини (болісні/безболісні; звичайного / підвищеного тону; з тригерними точками). Додатково рекомендують провести пальпацію живота, оцінити стан сечового міхура, зовнішніх статевих органів.

Для експрес-діагностики ІСШ та/або гематурії зручно користуватись тест-смужками [15, 46]. «Золотим стандартом» діагностики (або виключення) бактеріальної інфекції при ХП вважається 4-склянковий тест (Meares-Stamey). Під час його проведення перша порція сечі (VB1) відображає стан інфекції та запалення в сечівнику, друга порція (VB2) – в сечовому міхурі, секреті ПЗ та постмасажна третя порція (VB3) – стан простати [47]. Пізніше було показано, що тест з двома склянками (VB2 і VB3) [24], а також дослідження мазка із сечівника в поєднанні з аналізом сечі після масажу ПЗ (VB3) мають подібну діагностичну чутливість [48].

Поряд з однозначністю клінічної картини ПЗ через розбіжність результатів аналізів різних матеріалів (секрету ПЗ, сперми та постмасажної сечі) можуть виникати складнощі в їхньому трактуванні та встановленні діагнозу. Крім того, зустрічаються випадки, коли проведення повторного лабораторного обстеження може не підтвердити встановлений попередній діагноз.

Було проаналізовано відповідність результатів досліджень секрету ПЗ, еякуляту і постмасажної сечі та показано вірогідність їхнього неповного збігу. Дослідження бактеріальної забрудненості постмасажної

Таблиця 1

Класифікація простатиту, розроблена Національним інститутом здоров'я (NIH) [3]

Категорія NIH	Характеристика
I: Гострий бактеріальний простатит	Гостра інфекція передміхурової залози
II: Хронічний бактеріальний простатит (ХБП)	Хронічна бактеріальна інфекція передміхурової залози
III: Хронічний простатит / синдром хронічного тазового болю (ХП/СХТБ, хронічний абактеріальний простатит)	Хронічне запалення передміхурової залози без бактеріальної інфекції
IIIa: запальний ХП/СХТБ	Підвищений вміст лейкоцитів у спермі та/або секреті передміхурової залози (СПЗ) або сечі після масажу передміхурової залози – постмасажній сечі (ПМС)
IIIb: незапальний ХП/СХТБ	У спермі / СПЗ/ПМС вміст лейкоцитів у межах норми (<10 в полі зору)
IV: Безсимптомний запальний простатит	Суб'єктивні симптоми відсутні. Запалення, що виявляють при біопсії передміхурової залози або за наявності підвищеного вмісту лейкоцитів у СПЗ /спермі при обстеженні у зв'язку із сексуальною дисфункцією, безплідністю або захворюванням статевих органів партнера

Симптоми ХП/СХТБ та ХБП [13]

<p>Симптоми болю [14, 15, 16, 17, 18]</p> <p>Біль або дискомфорт в одній або декількох ділянках:</p> <ul style="list-style-type: none"> - промежині - надлонній області <p>- яєчках, статевому члені (особливо біль у голівці статевого члена)</p> <ul style="list-style-type: none"> - попереку, животі - паховій області - прямій кишці, анусі 	<p>Найбільш поширеною локалізацією болю є ділянка промежини (63% пацієнтів), рідше – ділянки яєчок, лона і статевого члена [18].</p> <p>Тести на кореляцію між доменами симптомів NIH-CPSI свідчать, що урогенітальний біль має більший вплив на якість життя, ніж на симптоми сечовипускання [18].</p> <p>Синдром подразненого кишечника у 22–31% пацієнтів з ХБП або ХП/СХТБ може збільшити інтенсивність симптомів болю [17, 19, 20]</p>
Біль при сечовипусканні, та/або посилюється при сечовипусканні	
Біль під час або після еякуляції	
М'язова болючість або дисфункція в ділянці живота/таза	
Невропатичний біль	
Функціональні розлади кишечника (наприклад синдром подразненого кишечника)	<p>Один або більше симптомів порушення сечовипускання спостерігається у 39–68% пацієнтів з ХП [21, 22].</p> <p>У деяких пацієнтів спостерігаються рецидивуючі ІСШ [23, 25]</p>
Сечові симптоми [14, 15, 21–24]	
Порушення виведення сечі (утруднення, слабкий потік, необхідність напруження)	
Порушення утримання сечі (імперативні позиви, нетримання сечі, збільшення частоти сечовипускання, ніктурія)	
Печіння в сечівнику під час і незалежно від сечовипускання	
Гемоспермія	<p>Про повну або часткову ЕД повідомляють 15–55% пацієнтів із ХП/СХТБ [26, 35–37].</p> <p>При самооцінці свого стану пацієнтом поширеність сексуальної дисфункції вища і становить 46–92% [26, 27, 35, 38].</p> <p>Дослідження кореляційних зв'язків симптомів сексуальної дисфункції з показниками NIH-CPSI свідчать, що пацієнти з ХП/СХТБ і сексуальною дисфункцією мають вищі показники загальної оцінки NIH-CPSI та домену порушення якості життя [32, 35–37, 39, 40]. Однак в одному дослідженні було показано, що наявність ЕД не впливає на інтенсивність симптомів простатиту та якість життя у пацієнтів з ХП/СХТБ [41]</p>
Рецидивуючі ІСШ (більш характерні для ХБП)	
Симптоми сексуальної дисфункції [21, 26–34]	
Еректильна дисфункція	<p>ХБП і ХП/СХТБ можуть мати значний негативний вплив на якість життя, потенційно спричиняючи обмеження активності пацієнта.</p> <p>Якість життя пацієнтів із ХБП або ХП/СХТБ була такою ж низькою, як і у пацієнтів із застійною серцевою недостатністю або хворобою Крона [4].</p> <p>Депресія і тривога значно впливають на стан пацієнтів із ХБП та ХП/СХТБ [14, 42]. Депресія, тривожний і панічний розлади значно частіше зустрічаються у чоловіків із хронічними симптомами порівняно з контрольною групою. Для їх оцінки використовують Опитувальник здоров'я пацієнтів (RHQ) [46] або інші психометричні опитувальники (наприклад, шкала сприйнятого стресу) [33, 44, 45].</p> <p>Крім того, пацієнти з ХП/СХТБ можуть відчувати біль як катастрофу (негативну когнітивно-афективну відповідь на очікуваний або фактичний біль), що збільшує больові прояви і проблеми якості життя та ризик хронізації болю [46].</p>
Порушення еякуляції (передчасна, затримка або біль під час або після еякуляції)	
Зниження лібідо	
Психосоціальні симптоми [3, 25, 36, 37, 39, 40]	<p>ХБП і ХП/СХТБ можуть мати значний негативний вплив на якість життя, потенційно спричиняючи обмеження активності пацієнта.</p> <p>Якість життя пацієнтів із ХБП або ХП/СХТБ була такою ж низькою, як і у пацієнтів із застійною серцевою недостатністю або хворобою Крона [4].</p> <p>Депресія і тривога значно впливають на стан пацієнтів із ХБП та ХП/СХТБ [14, 42]. Депресія, тривожний і панічний розлади значно частіше зустрічаються у чоловіків із хронічними симптомами порівняно з контрольною групою. Для їх оцінки використовують Опитувальник здоров'я пацієнтів (RHQ) [46] або інші психометричні опитувальники (наприклад, шкала сприйнятого стресу) [33, 44, 45].</p> <p>Крім того, пацієнти з ХП/СХТБ можуть відчувати біль як катастрофу (негативну когнітивно-афективну відповідь на очікуваний або фактичний біль), що збільшує больові прояви і проблеми якості життя та ризик хронізації болю [46].</p>
Тривога	
Депресія	
Когнітивні / поведінкові наслідки	
Зниження якості життя	

Примітки: ЕД – еректильна дисфункція;
 СПК – синдром подразненого кишечника;
 ІСШ – інфекція сечовивідних шляхів.

сечі або еякуляту за неможливості отримання секрету ПЗ статистично не знижувало вірогідність виявлення інфекції. Водночас було виявлено значущу різницю результатів мікроскопічної оцінки вмісту лейкоцитів залежно від дослідженого матеріалу. Вірогідність виявлення підвищеного вмісту лейкоцитів зменшена при дослідженні еякуляту та постмасажної сечі, порівняно з аналізом секрету ПЗ.

Результати мікроскопії були підтверджені повторним аналізом в 92% випадків ($p > 0,05$), результати культурального дослідження – в 94% випадків ($p > 0,05$). При повторній мікроскопії секрету ПЗ (отриманого через 1–3 дня після першого візиту) підвищений вміст лейкоцитів було виявлено у 12% здорових добровольців (у результаті був діагностований безсимптомний простатит), а також у 8% пацієнтів з незапальним ХП/СХТБ (діагностований запальний ХП/СХТБ відповідно). У пацієнтів із запальним ХП/СХТБ підвищений вміст лейкоцитів у секреті ПЗ було підтверджено повторним обстеженням у більшості (86%) пацієнтів.

Отже, статистичної значущої різниці результатів первинних і повторних аналізів вивчених матеріалів не виявлено. Однак виявлені відмінності можуть мати клінічне значення у конкретного пацієнта.

Вважаємо, що важливим аспектом діагностики ХП є відтворюваність результатів аналізів та вплив на неї «людського фактора». У зв'язку з цим необхідно зазначити, що клінічно значущої різниці під час оцінювання мікропрепаратів, виконаного незалежно двома різними досвідченими спеціалістами, ми не виявили.

Отримані дані відповідають результатам дослідження J.N. Krieger та співавторів [49], в якому вивчали відтворюваність культурального обстеження пацієнтів із симптомами ХП. Слід зазначити, що з 470 пацієнтів із симптомами ХП у 29 (6%) осіб було виявлено 10-кратне збільшення концентрації грампозитивних бактерій у постмасажній сечі (VB3) або секреті ПЗ порівняно з культурами першої порції сечі (VB1). Крім того, 49 пацієнтів із симптомами простатиту пройшли повторне обстеження, в результаті чого у 20 з них були підтверджені негативні результати виділення культури. Водночас повторне обстеження 29 пацієнтів з попередньо виявленою грампозитивною інфекцією у 27 (94%) випадках не підтвердило її наявності. Три- і чотириразове обстеження, проведене у 9 пацієнтів, в одному зі зразків обов'язково виявляло збільшення вмісту мікроорганізмів. Автори вважають за необхідне удосконалення діагностичних і лікувальних підходів.

Застосування визначення цитокінів для діагностики ХП/СХТБ дискутується, хоча використовується тільки в наукових дослідженнях через значний діапазон їхнього вмісту в біологічних рідинах як в нормі, так і за наявності ХП/СХТБ. Ми спостерігали суттєву різницю між показниками групи здорових добровольців і пацієнтів із ХП/СХТБ. Однак результати визначення цитокінів дещо відрізняються навіть порівняно з аналогічними тестами у двох наших дослідженнях [12, 50]. Це ускладнює широке застосування цих методик.

Лікувальні підходи можуть мати перевагу, якщо будуть враховувати можливість діагностичних неточностей і надавати лікувальний ефект незалежно від них.

Враховуючи значний збіг симптомів ХБП і ХП/СХТБ із симптомами інших станів, надважливо застосовувати диференціальну діагностику [15, 42], яка передбачає виключення:

- урогенітального та ректального раку;
- абсцесу ПЗ;
- запальних захворювань сечовивідних шляхів (цистити, уретриту);
- стриктури сечівника;
- доброякісної гіперплазії ПЗ;
- сечового конкременту або стороннього тіла сечовивідних шляхів;
- пудендальної невралгії;
- орхоепідидиміту;
- туберкульозу ПЗ;
- неврологічних та психіатричних захворювань.

Для виключення інших захворювань може використовуватись весь арсенал лабораторних та інструментальних обстежень, однак в більшості випадків обмежуються оцінкою найбільш важливих показників. Тестування ПСА дозволяє ефективно запідозрити, а біопсія ПЗ виявити або виключити рак ПЗ. Полімеразна ланцюгова реакція та мікроскопія мазка сечівника / першої порції сечі – інфекції, що передаються статевим шляхом.

Діагностична цистоскопія оцінює ризик раку сечового міхура. Урофлоуметрія, ретроградна уретрографія або цистоскопія виявляють інфравезикальну обструкцію, стриктури сечівника або стеноз шийки сечового міхура. Трансректальна ультрасонографія та магнітно-резонансна томографія рекомендовані тільки у рефрактерних випадках, у яких підозрюється абсцес передміхурової залози або інша «об'ємна» патологія. Зазвичай вони не мають переваг перед трансабдомінальним ультразвуковим дослідженням і не дають додаткової інформації.

Рутинне неврологічне обстеження дозволяє виключити або запідозрити відповідну патологію, зокрема тунельні синдроми тазового поясу. Електронейроміографія та визначення викликаних потенціалів в окремих випадках можуть бути корисні для підтвердження неврологічної природи скарг хворого.

Ректальне обстеження м'язів промежини та спеціальні проби дозволяють оцінити гіпертонус та наявність тригерних точок у м'язах тазового поясу. Ці дані доповнюють характеристику стану пацієнта.

Рекомендується також консультація ортопеда-травматолога для оцінювання стану опорно-рухового апарату та його внеску в больову симптоматику пацієнта.

Необхідно враховувати як наявність неврологічних, психічних, м'язово-тонічних проявів ХП, так і можливість його поєднання з неврологічною, психіатричною, ортопедичною патологією. Така можливість обґрунтовує необхідність мультимодального підходу, який передбачає участь всіх зацікавлених спеціалістів у допомозі хворому.

З метою виключення раку ПЗ слід визначити рівень ПСА. Для зменшення вірогідності хибних результатів дослідження необхідно відкласти на:

- 6 тиж після лікування інфекції сечових шляхів;
- 1 тиж після пальцевого ректального дослідження та інших ректальних процедур;
- 48 год після інтенсивних фізичних навантажень або еякуляції;

- 6 тиж після біопсії ПЗ;
- 2 тиж після грипоподібних симптомів.

Вимірювання порогового рівня ПСА за віком для управління ризиком розвитку раку ПЗ:

- 50–59 років – $\geq 3,0$ нг/мл;
- 60–69 років – $\geq 4,0$ нг/мл;
- ≥ 70 років – $\geq 5,0$ нг/мл;
- немає вікових діапазонів для чоловіків віком ≥ 80 років.

Відомо, що у більшості чоловіків рівень ПСА менше 3 нг/мл, а у 75% чоловіків із підвищеним рівнем ПСА (≥ 3 нг/мл) немає раку ПЗ. Водночас близько 15% чоловіків із нормальним ПСА хворіють на рак.

Обов'язково враховують референтні значення місцевої лабораторії, позаяк вони можуть відрізнятися від наведених вище. Важливо також брати до уваги вплив лікування, яке отримує пацієнт. Так, у пацієнта, який отримує інгібітор 5 α -редуктази, швидке зниження рівня ПСА відбувається протягом перших кількох місяців лікування. Після 6 міс лікування рівень ПСА зазвичай знижується приблизно на 50%. Його рекомендують вважати новим вихідним рівнем, а наступні підвищення – патологічними.

Потрібна обережність з інтерпретацією результатів, оскільки рівні ПСА є специфічними для ПЗ, а не для раку передміхурової залози, і його рівні підвищуються за таких факторів:

1. Збільшенні об'єму ПЗ.
2. Рак ПЗ.
3. Інфекції та/або запалення ПЗ.
4. Фізичний вплив на ПЗ – інтенсивні фізичні навантаження (наприклад, їзда на велосипеді), пальцеве ректальне дослідження, біопсія ПЗ.
5. Як варіант норми.

Оцінювання та моніторинг стану хворого

Перевірені методики оцінювання симптомів ХБП та ХП/СХТБ (табл. 3) [51, 52] включають:

- індекс симптомів ХП NIH (NIH-CPSI; оцінка болю, сечовипускання та впливу на якість життя);
- Міжнародну оцінку симптомів ПЗ (IPSS; симптоми сечовипускання та вплив на якість життя);
- систему оцінювання сечовивідних, психосоціальних, органоспецифічних, інфекційних, неврологічних / системних і м'язово-тонічних ознак (UPOINT), метою якої є розподіл пацієнтів на фенотипи, зумовлені специфічними симптомами [51]. Версія з п'яти пунктів Міжнародного індексу еректильної функції (IIEF-5) ефективно визначає її порушення.

Шкали NIH-CPSI, IPSS та UPOINT – перевірені інструменти оцінювання тяжкості симптомів, фенотипових відмінностей та моніторингу стану пацієнтів під час лікування.

Психосоціальний скринінг

ХП/СХТБ і ХБП негативно впливають на якість життя і можуть призвести до негативних змін поведінки пацієнта [4, 14, 22, 33, 42, 44]. Відомо, що чоловіки, які перенесли сексуальне, фізичне або емоційне насильство, частіше мали симптоми, що вказують на ХП/СХТБ [53].

У пацієнтів слід визначити психосоціальні симптоми (наприклад, тривожність або стрес) за допомогою шкали Госпітальної шкали тривоги та депресії (HADS) та/або Опитувальника здоров'я пацієнта-9 (PHQ-9) і шкали генералізованого тривожного розладу-7 (GAD-7). Якщо за даними цих анкет спостерігається клінічно значущий рівень психосоціальних

Таблиця 3

Анкети для оцінювання ХБП і ХП/СХТБ

<p>Індекс симптомів хронічного простатиту Національний інститут охорони здоров'я США (NIH-CPSI) (http://backinmotionpt.com/wp-content/uploads/2010/03/mens_pfcpsi-.pdf https://medical-club.net/uk/shkaly-po-urologii/#skurolua1)</p>	<p>Анкета з дев'яти пунктів (загальна оцінка 0–43), що вимірює: 1) Біль (чотири запитання для оцінювання локалізації, частоти та важкості болю, 0–21) 2) Сечовипускання (два запитання для оцінювання симптомів сечовипускання та утримання сечі, 0–10) 3) Вплив на якість життя (три запитання, 0–12)</p>
<p>Міжнародна шкала простатичних симптомів (IPSS) (http://www.urospect.com/uro/Forms/ipss.pdf https://medical-club.net/uk/shkaly-po-urologii/#skurolua1), частіше використовується для оцінювання симптомів порушення сечовипускання при доброякісній гіперплазії передміхурової залози</p>	<p>Вимірювання анкети з восьми пунктів: 1) Симптоми сечовипускання (сім питань, що оцінюють відчуття неповного спорожнення сечового міхура, частоту, переривчастість, імперативність позивів, слабкість струменю, необхідність напруження для початку сечовипускання та ніктурію, 0–35) 2) Вплив на якість життя (одне запитання, 0–6)</p>
<p>UPOINT [55]</p>	<p>Мета – стратифікація пацієнтів на фенотипи за специфічними симптомами. Оцінює симптоми сечовипускання, психосоціальну дисфункцію, органоспецифічні ознаки, інфекцію, неврологічні та м'язово-тонічні порушення [51]. Використовують для визначення фенотипово спрямованого мультимодального лікування при ХП/СХТБ [52]</p>
<p>Міжнародний індекс еректильної функції (коротка версія, IIEF-5) (https://reference.medscape.com/calculator/377/international-index-of-erectile-function-iief-5 https://medical-club.net/uk/shkaly-po-urologii/#skurolua1)</p>	<p>Анкета з п'яти пунктів для скринінгу та діагностики ЕД (симптоми за останні 6 міс)</p>

симптомів, рекомендоване направлення до психосоціального спеціаліста (наприклад, психіатра, психолога чи когнітивно-поведінкового терапевта).

Анкети для визначення психосоціальних симптомів:

- *Опитувальник здоров'я пацієнта-2 (PHQ-2)*, http://www.commonwealthfund.org/usr_doc/PHQ2.pdf – анкета з двох пунктів для оцінки частоти депресивного настрою за останні 2 тиж.
- *Опитувальник здоров'я пацієнтів-9 (PHQ-9)*, http://phqscreeners.com/pdfs/02_PHQ-9/English.pdf; <https://cbt-therapist.net/psytests> – анкета з дев'яти пунктів для оцінки ступеня тяжкості депресивного настрою за останні 2 тиж.
- *Генералізований тривожний розлад-7 (GAD-7)*, http://phqscreeners.com/pdfs/03_GAD-7/English.pdf; <https://cbt-therapist.net/psytests> – анкета із семи пунктів для оцінки ступеня тяжкості генералізованого тривожного розладу за останні 2 тиж.
- *Госпітальна шкала тривоги та депресії (HADS)* <https://cbt-therapist.net/psytests>

Визначення психосоціальних симптомів можливе у вигляді бесіди, в ході якої можуть бути корисні запитання, а саме:

Запитання для скринінгу тривожності:

За останній місяць Ви часто:

- почуваетесь знервовано, тривожно чи на межі?
- не можете зупинити або контролювати хвилювання?

Запитання для скринінгу депресивних симптомів:

За останній місяць Ви часто:

- почуваетесь пригніченим чи безнадійним?
- відчуваєте зниження інтересу чи задоволення від чогось?

Питання до пацієнтів, які не схильні до лікування

Запитання щодо скринінгу життєвих подій:

- Чи пережили Ви нещодавно якісь серйозні життєві події (наприклад, переїзд, розлучення, важку втрату або зміну роботи/кар'єри)?

Запитання для скринінгу щодо травм та насильства:

- Чи були у дитинстві або нещодавно якісь стосунки важкими? Чи траплялися ситуації, в яких ви відчували себе вкрай незручно?

Спілкування з пацієнтом

Важливо, щоб діагноз, етіологія та підходи до лікування були обговорені з пацієнтом. Це дозволяє зменшити тривожність та її потенціюючий вплив, а також мотивувати пацієнта до лікування. Більшість пацієнтів самі віддають перевагу отриманню правдивої інформації про свій стан, тому вони мають бути проінформовані про:

- основні причини ХП/СХТБ та ХБП, що може включати пояснення основної анатомії таза, природи хронічного болю (нейропатичний, ноцицептивний та ноципластичний механізми);
- позитивні та негативні результати діагностичних тестів і наслідки для пацієнта та вибору подальшого лікування;
- можливість інших захворювань, які необхідно диференціювати з ХП;
- необхідність комплексного (мультимодального) підходу до стану пацієнта та сумлінного ставлення до виконання лікарських рекомендацій.

ВИСНОВКИ

Розуміння природи хронічного простатиту (ХП) та діагностичні підходи динамічно розвиваються. Останнім часом у ході діагностики враховуються не тільки ознаки ураження передміхурової залози (ПЗ), а й нервові, психічні, інфекційні, м'язово-тонічні та сексуальні порушення. Представлений у статті діагностичний підхід відповідає сучасному розумінню ХП у світлі вчення про хронічний біль. Введення останнього в Міжнародну класифікацію хвороб 11 перегляду (МКХ-11) в якості окремої нозологічної форми обіцяє вдосконалення таксономії простатиту та більш глибокого втілення наукових здобутків у медичну практику. Сподіваємось, що наша стаття також стане у пригоді всім зацікавленим в ефективній допомозі пацієнтам з простатитом.

Відомості про авторів

- Нуріманов Каміль Раїсович** – ДУ «Інститут урології імені академіка О.Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ.
E-mail: kn_1976@ukr.net
 ORCID 0000-0001-9308-5645
- Недогонова Олена Анатоліївна** – ДУ «Інститут урології імені академіка О.Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ.
Щербань Марія Анатоліївна – МЦ «Медбуд», м. Київ

Information about authors

- Nurimanov Kamil R.** – SI “Academician O.F.Vozianov Institute of Urology of NAMS of Ukraine”, Kyiv. *E-mail:* kn_1976@ukr.net
 ORCID 0000-0001-9308-5645
- Nedogonova Olena A.** – SI “Academician O.F.Vozianov Institute of Urology of NAMS of Ukraine”, Kyiv
Sherban Mariia A. – MC «Medbud», Kyiv

ПОСИЛАННЯ

1. Krieger JN, Lee SW, Jeon J, Cheah PY, Liong ML, Riley DE. Epidemiology of prostatitis. *Int J Antimicrob Agents* 2008;31(Suppl.1):85-90. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2007.08.028
2. Pavone-Macaluso M. Chronic prostatitis syndrome: a common, but poorly understood condition. Part I. *EAU-EBU Update Ser.* 2007;5:1-15. doi: 10.1016/j.eeus.2006.10.002
3. Nyberg LM, Krieger JN, Nickel JC. National Institutes of Health Classification of Chronic Prostatitis In: Nickel JC. Editor. *Textbook of Prostatitis.* London: CRC Press; 1999. 28 p.
4. McNaughton Collins M, Pontari MA, O'Leary MP, Calhoun EA, Santanna J, Landis JR, et al. Quality of life is impaired in men with chronic prostatitis: the Chronic Prostatitis Collaborative Research Network. *J Gen Intern Med.* 2001;16(10):656-62. doi: 10.1111/j.1525-1497.2001.01223.x
5. Sharp VJ, Takacs EB, Powell CR. Pros-

- tatitits: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. 2010;15;82(4):397-406.
6. Nickel JC, Alexander RB, Schaeffer AJ, Landis JR, Knauss JS, Probert KJ. Leukocytes and bacteria in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome compared to asymptomatic controls. *J Urol*. 2003;170(3):818-22. doi: 10.1097/01.ju.0000082252.49374.e9
7. Punab M, Loivukene K, Kermes K, Mandar R. The limit of leucocytospermia from the microbiological viewpoint. *Androl*. 2003;35(5):271-8.
8. Schaeffer AJ, Knauss JS, Landis JR, Alexander RB, Litwin MS, Nickel JC, et al. Leukocyte and bacterial counts do not correlate with severity of symptoms in men with chronic prostatitis: the national institutes of health chronic prostatitis cohort study. *J Urol*. 2002;168(3):1048-53. doi: 10.1097/01.ju.0000024762.69326.df
9. Rodriguez-Nieves JA, Macoska JA. Prostatic fibrosis, lower urinary tract symptoms, and BPH. *Nat Rev Urol*. 2013;10(9):546-50. doi: 10.1038/nrurol.2013.149
10. Macoska JA, Uchtman KS, Leveson GE, McVary KT, Ricke WA. Prostate Transition Zone Fibrosis is Associated with Clinical Progression in the MTOPS Study. *J Urol*. 2019;202(6):1240-7. doi: 10.1097/JU.0000000000000385
11. Geramotous I, Gyftopoulos K, Perimenis P, Thanou V, Liagka D, Siambli D, et al. Clinical Correlation of Prostatic Lithiasis with Chronic Pelvic Pain Syndromes in Young Adults. *Eur Urol*. 2004;45(3):333-8. doi: 10.1016/j.eururo.2003.09.020
12. Nurimanov KR. Efficacy and Safety of Basic Pharmacotherapy of Chronic Abacterial Prostatitis. *Health of Man*. 2019;(1):45-6. doi: 10.30841/2307-5090.1.2019.172788
13. Rees J, Abrahams M, Doble A. Cooper A Diagnosis and treatment of chronic bacterial prostatitis and chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a consensus guideline. *BJU Int*. 2015;116(4):509-25. doi: 10.1111/bju.13101
14. EAU. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan Italy 2021 [Internet]. Arnhem, Netherlands: EAU Guidelines Office; 2021. Available from: <http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/>
15. Hetrick DC, Ciol MA, Rothman I, Turner JA, Frest M, Berger RE. Musculoskeletal dysfunction in men with chronic pelvic pain syndrome type III: a case-control study. *J Urol*. 2003;170(3):828-31. doi: 10.1097/01.ju.00000 80513.13968.56
16. Shoskes DA, Berger R, Elmi A, Landis JR, Probert KJ, Zeitlin S. Muscle tenderness in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: the chronic prostatitis cohort study. *J Urol*. 2008;179:556-60. doi: 10.1016/j.juro.2007.09.088
17. Vicari E, La Vignera S, Arcoria D, Condorelli R, Vicari LO, Castiglione R, et al. High frequency of chronic bacterial and non-inflammatory prostatitis in infertile patients with prostatitis syndrome plus irritable bowel syndrome. *PLoS One*. 2011;6(4):e18647. doi: 10.1371/journal.pone.0018647
18. Wagenlehner FM, Van Till JW, Magri V, Perletti Gianpaolo, Houbiers JGA, Weidner W, et al. National Institutes of Health Chronic Prostatitis Symptom Index (NIH-CPSI) symptom evaluation in multinational cohorts of patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Eur Urol*. 2013;63(5):953-9. doi: 10.1016/j.eururo.2012.10.042
19. Clemens JQ, Brown SO, Kozloff L, Calhoun EA. Predictors of symptom severity in patients with chronic prostatitis and interstitial cystitis. *J Urol*. 2006;175(3 Pt1):963-7. doi: 10.1016/S0022-5347(05)00351-4
20. Vicari E, Calogero AE, Condorelli RA, Vicari LO, La Vignera S. Male accessory gland infection frequency in infertile patients with chronic microbial prostatitis and irritable bowel syndrome: transrectal ultrasound examination helps to understand the links. *J Androl*. 2012;33(3):404-11. doi: 10.2164/jandrol.111.014654
21. Bartoletti R, Cai T, Mondaini N, Dinelli N, Pinzi N, Pavone C, et al. Prevalence, incidence estimation, risk factors and characterization of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome in urological hospital outpatients in Italy: results of a multicenter case-control observational study. *J Urol*. 2007;178:2411-5. doi: 10.1016/j.juro.2007.08.046
22. Clemens JQ, Meenan RT, O'Keefe Rosetti MC, Gao SY, Calhoun EA. Incidence and clinical characteristics of National Institutes of Health type III prostatitis in the community. *J Urol*. 2005;174(6):2319-22. doi: 10.1097/01.ju.0000182152.28519.e7
23. Daniels NA, Link CL, Barry MJ, McKinlay JB. Association between past urinary tract infections and current symptoms suggestive of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *J Natl Med Assoc*. 2007;99(5):509-16.
24. Nickel JC, Shoskes D, Wang Y, Alexander RB, Fowler Jr JE, Zeitlin S, et al. How does the pre-massage and post-massage 2-glass test compare to the Meares-Stamey 4-glass test in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome? *J Urol*. 2006;176(1):119-24. doi: 10.1016/S0022-5347(06)00498-8
25. Nickel JC. Classification and diagnosis of prostatitis: a gold standard? *Androl*. 2003;35(3):160-7. doi: 10.1046/j.1439-0272.2003.00557.x
26. Anderson RU, Wise D, Sawyer T, Chan CA. Sexual dysfunction in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: improvement after trigger point release and paradoxical relaxation training. *J Urol*. 2006;176(4 Pt 1):1534-9. doi: 10.1016/j.juro.2006.06.010
27. Davis SN, Binik YM, Amsel R, Carrier S. Is a sexual dysfunction domain important for quality of life in men with urological chronic pelvic pain syndrome? Signs "UPOINT" to yes. *J Urol*. 2013;189(1):146-51. doi: 10.1016/j.juro.2012.08.083
28. Gonen M, Kalkan M, Cenker A, Ozkardes H. Prevalence of premature ejaculation in Turkish men with chronic pelvic pain syndrome. *J Androl*. 2005;26(5):601-3. doi: 10.2164/jandrol.04159
29. Mehta A, Stember DS, O'Brien K, Mulhall JP. Defining the aetiology of erectile dysfunction in men with chronic pelvic pain syndrome. *Androl*. 2013;1(3):483-6. doi: 10.1111/j.2047-2927.2013.00066.x
30. Muller A, Mulhall JP. Sexual dysfunction in the patient with prostatitis. *Curr Opin Urol*. 2005;15(6):404-9. doi: 10.1097/01.mou.0000186847.25259.28
31. Sadeghi-Nejad H, Seftel A. Sexual dysfunction and prostatitis. *Curr Urol Rep*. 2006;7:479-84.
32. Shoskes DA, Landis JR, Wang Y, Nickel JC, Zeitlin SI, Nadler R. Impact of post-ejaculatory pain in men with category III chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *J Urol*. 2004;172(2):542-7. doi: 10.1097/01.ju.0000132798.48067.23
33. Smith KB, Pukall CF, Tripp DA, Nickel JC. Sexual and relationship functioning in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and their partners. *Arch Sex Behav*. 2007;36(2):301-11. doi: 10.1007/s10508-006-9086-7
34. Wagenlehner F, Pilatz A, Linn T, Schuppe HC, Schagdarsurengin U, Hossainet H, et al. Prostatitis and andrological implications. *Minerva Urol Nefrol*. 2013;65(2):117-23.
35. Lee SW, Liang ML, Yuen KH, Leong WS, Cheah PY, Karim KNA, et al. Adverse impact of sexual dysfunction in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Urol*. 2008;71(1):79-84. doi: 10.1016/j.urology.2007.08.043
36. Magri V, Perletti G, Montanari E, Maras E, Chiaffarino F, Parazzini F. Chronic prostatitis and erectile dysfunction: results from a cross-sectional study. *Arch Ital Urol Androl*. 2008;80(4):172-5.
37. Trinchieri A, Magri V, Cariani L, Bonamore R, Restelli A, Garlaschi MC, et al. Prevalence of sexual dysfunction in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Arch Ital Urol Androl*. 2007;79:67-70.
38. Liang CZ, Zhang XJ, Hao ZY, Shi HQ, Wang KX. Prevalence of sexual dysfunction in Chinese men with chronic prostatitis. *BJU Int*. 2004;93(4):568-70. doi: 10.1111/j.1464-410x.2003.04662.x
39. Davis SN, Morin M, Binik YM, Khalife S, Carrier S. Use of pelvic floor ultrasound to assess pelvic floor muscle function in Urological Chronic Pelvic Pain Syndrome in men. *J Sex Med*. 2011;8(11):3173-80. doi: 10.1111/j.1743-6109.2011.02452.x
40. Liang CZ, Hao ZY, Li HJ, Wang Z-P, Xing J-P, Hu W-L, et al. Prevalence of premature ejaculation and its correlation with chronic prostatitis in Chinese men. *Urol*. 2010;76:962-6. doi: 10.1016/j.urology.2010.01.061
41. Samplaski MK, Li J, Shoskes DA. Inclusion of erectile domain to UPOINT phenotype does not improve correlation with symptom severity in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Urol*. 2011;78(3):653-8. doi: 10.1016/j.urology.2011.04.016
42. Lazaro N. Sexually Transmitted Infections in Primary Care. Royal College of General Practitioners; 2013. Available from: <http://www.rcgp.org.uk/clinical-andresearch/clinicalresources/~media/Files/CIRC/RCGP-Sexually-Transmitted-Infections-in-Primary-Care-2013.ashx>
43. Clemens JQ, Brown SO, Calhoun EA. Mental health diagnoses in patients with interstitial cystitis/painful bladder syndrome and chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a case/control study. *J Urol*. 2008;180(4):1378-82. doi: 10.1016/j.juro.2008.06.032
44. Anderson RU, Orenberg EK, Chan CA, Morey A, Flores V. Psychometric profiles and hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *J Urol*. 2008;179(3):956-60. doi: 10.1016/j.juro.2007.10.084
45. Ku JH, Jeon YS, Kim ME, Lee NK, Park YH. Psychological problems in young men with chronic prostatitis-like symptoms. *Scand J Urol Nephrol*. 2002;36(4):296-301. doi: 10.1080/003655902320248272
46. Hedelin H. The chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and pain catastrophizing: a vicious combination. *Scand J Urol Nephrol*. 2012;46(4):273-8. doi: 10.3109/00365599.2012.669403
47. Weidner W, Anderson RU. Evaluation of acute and chronic bacterial prostatitis and diagnostic management of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome with special reference to infection/inflammation. *Int J Antimicrob Agents*. 2008;31(Suppl. 1):91-5. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2007.07.044
48. Magri V, Cariani L, Bonamore R, Restelli A, Garlaschi MC, Trinchieri A. Microscopic and microbiological findings for evaluation of chronic prostatitis. *Arch Ital Urol Androl*. 2005;77(2):135-8.
49. Krieger JN, Ross SO, Limaye AP, Riley DE. Inconsistent localization of gram-positive bacteria to prostate-specific specimens from patients with chronic prostatitis. *Urology*. 2005;66(4):721-5. doi: 10.1016/j.urology.2005.04.065
50. Horpynchenko II, Nurimanov KR, Poroshyna TV, Savchenko VS, Drannik HM. Clinical Features of Laboratory Diagnosis of Chronic Pelvic Pain Syndrome in Men. *Health of Man*. 2019;31(2):40-4. doi: 10.30841/2307-5090.2.2019.179951
51. Shoskes DA, Nickel JC, Rackley RR, Pontari MA. Clinical phenotyping in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and interstitial cystitis: a management strategy for urologic chronic pelvic pain syndromes. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2009;12(2):177-83. doi: 10.1038/pcan.2008.42
52. Shoskes DA, Nickel JC, Kattan MW. Phenotypically directed multimodal therapy for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a prospective study using UPOINT. *Urol*. 2010;75(6):1249-53. doi: 10.1016/j.urology.2010.01.021
53. Hu JC, Link CL, McNaughton-Collins M, Barry MJ, McKinlay JB. The association of abuse and symptoms suggestive of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: results from the Boston Area Community Health survey. *J Gen Intern Med*. 2007;22(11):1532-7. doi: 10.1007/s11606-007-0341-y

Стаття надійшла до редакції 02.05.2021. – Дата першого рішення 09.05.2022. – Стаття подана до друку 13.06.2022

Патологічний сексуальний стереотип, зумовлений мастурбацією з використанням порнографічних відеосюжетів за участю транссексуалів/трансвеститів

Г. С. Кочарян

Харківська медична академія післядипломної освіти

Пацієнт К., 21 рік, протягом одного року проживає разом із дівчиною, якій 22 роки. По лікувальну допомогу до нас звернувся 08.10.2021 р. Скаржиться на періодично виникаюче бажання мастурбувати з використанням порно за участю транссексуалів/трансвеститів («ненормативна мастурбація»). Частота виникнення такого бажання залежить від того, як довго він не займався сексом з дівчиною, а також пов'язана зі станом його здоров'я: якщо почувається добре, то хоче займатися сексом з нею, а якщо пригнічений, невпевнений, розбитий, то виникає бажання зайнятися ненормативною мастурбацією. Використовує такі порнографічні сюжети: «дівчина» зі статевим членом або straponом займається сексом із чоловіком, одягненим в жіночий одяг, якому вводить член або strapon у пряму кишку, і його збуджує ця дівчина.

У реальному житті із транссексуалами/трансвеститами статевих актів не було. Зазначає, що з дівчиною в сексі все нормально, проте при активному розпитуванні вдалося виявити, що сексуальне збудження та оргазм більше виражені при мастурбації з використанням описаної порнографії, ніж при статевому житті з дівчиною. Чотири рази його нинішня дівчина (3–4 міс тому) одягала на себе strapon, вставляла його пацієнтові в задній прохід, але йому це не сподобалося (жодних приємних відчуттів не було), і від цієї практики він відмовився.

Ненормативна мастурбація має місце з 14–15 років, але час від часу. Коли в лютому 2020 року помер батько пацієнта, хлопець був у тяжкому стані, і тоді він інтенсивно займався ненормативною мастурбацією. Тоді двічі безпосередньо був відеозв'язку промастурбував, дивлячись на чоловіка з оголеним членом, який виглядав як жінка, і розповів своїй нинішній дівчині про це (не знає навіщо). Вона на це бурхливо відреагувала і почала його ревнувати, що привело її до психолога, а потім і до психотерапевта. Потім при мастурбації звертався до описаних патологічних порносюжетів. Зараз сексуальна активність з дівчиною один раз на тиждень, тому що вона не хоче жити статевим життям так часто, як він (і працює дівчина багато, і через ревності, що виникли у неї).

Проведені нами дослідження дозволили дійти висновку, що у цього пацієнта внаслідок тривалої мастурбації з використанням ненормативних порнографічних відеосюжетів, де фігурували транссексуали/трансвестити, сформувався патологічний сексуальний стереотип, який проявляється у зниженні сексуального збудження та ослабленні оргазму при гетеросексуальних статевих актах. Також у пацієнта виник потяг до описаної вище ненормативної мастурбації.

Було проведено наступне лікування: бесіда, спрямована на роз'яснення причин розладу, що виник; накладено заборону на заняття мастурбацією, включаючи ненормативну; 10 сеансів гіпносугестивної терапії, яка відіграла ключову роль у терапії. При проведенні гіпнотичних сеансів проводилися навіювання, спрямовані на (1) звільнення від бажання мастурбувати та спонукань до мастурбації, зокрема і з використанням транссексуальних/трансвеститських порнографічних сюжетів; (2) посилення сексуального потягу до жінок взагалі та до його сексуальної партнерки зокрема; (3) програмування нормального статевого акту з його дівчиною. Також проводилася сугестія, що програмує гарний настрій.

У результаті проведеного лікування, яке тривало 1 міс, настало одужання: бажання мастурбувати з використанням описаних ненормативних порнографічних відеосюжетів повністю нівелювалось, вираженість статевого збудження та оргазму при статевому житті з дівчиною досягли максимуму.

Ключові слова: порно, ненормативна мастурбація, чоловік, сексуальний патологічний стереотип.

Pathological sexual stereotype caused by masturbation using porn videos with participation of transsexuals/transvestites

G. S. Kocharyan

Male patient K, 21, had been living for 1 year with his 22-year-old girl. He sought our medical advice on October 8, 2021. He presented complaints about a periodical appearance of a desire to masturbate using porn with participation of transsexuals/transvestites ("non-normative masturbation"). The rate of development of such a desire depended upon the length of the period when he did not have sex with his girl as well as was associated with the state of his health: if he felt well he wanted to have sex with her; but when he was depressed, underconfident and jaded he developed a desire to make non-normative

masturbation. He used the following porn plots: a “girl” with a penis or strapon made sex with a man, disguised as a woman, whom she inserted her penis or strapon into his rectum.

And it was that girl who excited him. He did not have any sexual intercourses with transsexuals/transvestites in real life. He made the point that everything in having sex with his girl was normal, but an active enquiry managed to reveal that his sexual excitement and orgasm were more expressed in masturbation with use of the above porn rather than in sexual life with the girl. Four times (3–4 months before) that girl put on a strapon, inserted it into the patient’s rectum, but he disliked it (no pleasant sensations were felt) and gave up that practice.

Non-normative masturbation began from the age of 14–15, but was not constant. When in February of 2020 the patient’s father died, his condition became grave and he intensively made non-normative masturbation. Then twice he masturbated directly via videolink looking at a man with his naked penis, who looked like a woman, and told his girl about it (he did not know why). Her reaction to it was stormy and she became jealous of him that brought her to a psychologist and later to a psychotherapist. Later during masturbation he resorted to the above porn plots. At the time of referral his sexual activity with his girl was once a week, since she did not want to live sexual life as often as he did (both because she worked much and because of the jealousy she developed).

Our investigations made it possible to conclude that the patient’s long-term masturbation using non-normative porn video plots with involvement of transsexuals/transvestites resulted in formation of his pathological sexual stereotype, which manifested with decreased sexual excitement and weakening of orgasm in heterosexual intercourses. Also the patient developed a drive to the above non-normative masturbation.

The following treatment was provided: a talk directed at explanation of causes of his disorder; a ban was imposed on making masturbation, including non-normative one; 10 sessions of hypnosuggestive therapy, which played a key role in therapy. During hypnotic sessions we made suggestions directed at (1) getting rid of the desire to masturbate and the drives to masturbation, which also included use of transsexual/transvestite porn plots; (2) increasing of sexual desire to women in general and his sexual partner in particular; (3) programming of the normal course of coitus with his girl. We also used suggestion, which programmed good mood.

The treatment, which lasted 1 month, resulted in recovery: the desire to masturbate using the above non-normative porn video plots absolutely disappeared, the expression of sexual excitement and orgasm in sexual life with his girl achieved maximum. The patient characterized that sex as “roarsome”.

Keywords: *porn, abnormal masturbation, man, pathological sexual stereotype.*

Сьогодні мастурбація у переважній кількості випадків проводиться з використанням порнографічних відеосюжетів Інтернету, серед яких можуть бути такі, що значно відхиляються від нормативних (садомазохістські, групове зґвалтування жінки, секс з інвалідами, маленькими дітьми, транссексуалами, трансвеститами тощо), що може спричинити формування патологічних сексуальних стереотипів. До формування таких стереотипів можуть призвести навіть сюжети, які найменшою мірою відрізняються від нормативних. Чоловік чи жінка під час гетеросексуальної інтимної близькості відчувають різні труднощі сексуального характеру через те, що сексуальні стимули при цій близькості не збігаються з тими, що були закодовані при ненормативній мастурбації [1–4]. У наведеному клінічному спостереженні йдеться про один із варіантів наслідків патогенного поведінкового впливу ненормативної мастурбації.

Пацієнт К., 21 рік. Звернувся до нас по лікувальну допомогу 08.10.2021 р. Протягом одного року проживає разом із дівчиною, якій 22 роки, до цього 3 міс зустрічалися з нею, але жили окремо. Освіта вища (бакалавр) економічна. Є директором та власником маленької ІТ-компанії, яка працює на українському ринку. Його дівчина має вищу лінгвістичну освіту (магістр) і викладає англійську мову. Вони проживають разом із мамою у 5-кімнатній квартирі його батьків. Батько помер у лютому 2020 р., після чого пацієнт успадкував фірму, де працює.

Скарги. Періодично виникає бажання мастурбувати з використанням порно за участю транссексуалів/трансвеститів («ненормативна мастурбація»). Частота виникнення такого бажання залежить від того, як довго він не займався сексом із дівчиною,

а також пов’язана зі станом його здоров’я: якщо почувається добре, то хоче займатися сексом із дружиною, а якщо пригнічений, невпевнений, розбитий, то виникає бажання зайнятися ненормативною мастурбацією. Використовує такі порнографічні сюжети: «дівчина» зі статевим членом або страпоном займається сексом із чоловіком, одягненим у жіночий одяг, якому вводить член або strapon у пряму кишку. І його ця «дівчина» збуджує. Востаннє така мастурбація була 1,5 тиж тому, а до цього мастурбував так двічі на тиждень. У реальному житті із транссексуалами/трансвеститами статевих актів не було.

Зазначає, що з дівчиною в сексі все нормально, проте при активному розпитуванні вдалося виявити, що сексуальне збудження та оргазм більше виражені при використанні описаної вище порнографії, ніж при статевому житті з нею. Чотири рази його нинішня дівчина (3–4 міс тому) одягала на себе strapon, вставляла його пацієнтові в задній прохід і здійснювала фрикції, але це йому не сподобалося (жодних приємних відчуттів не було), і від цієї практики він відмовився.

Анамнез. У 7-му класі (років у 14) захворів і ліг у лікарню з діагнозом неспецифічного виразкового коліту, холангіту. До 18 років з перервами у 2 міс постійно лікувався у різних лікарнях. Внаслідок цього його захворювання «загнали в ремісію». У той період було багато вільного часу, і він почав дивитися різне порно. Спочатку знайшов сюжети в інтернеті, де дівчина домінує над хлопцем. Потім знайшов сцени, де дівчата зі straponами перевдягали чоловіків у жіночий одяг, фарбували їх, робили їм макіяж і здійснювали з ними статевий акт, вводячи strapon у пряму кишку. Використовував цей *дру-*

гій тип сюжетів під час мастурбації з 14–15 років. У 16 років, коли в черговий раз виписався з лікарні і не госпіталізувався після цього протягом півроку, познайомився з дівчиною та припинив практикувати ненормативну мастурбацію. З нею зустрічався 1,5 міс (цілувалися, обіймалися), але статевих актів не було, оскільки ця дівчина не надавала йому таку можливість. У цей час мастурбував під звичайне гетеросексуальне порно. У 16 років почав зустрічатися з іншою дівчиною, і з нею вже жив статевим життям. Сексуальних «збоїв» не було. Зустрічалися з нею один рік, а потім вони розлучилися за його ініціативою, бо він дізнався, що вона цілувалася з іншим хлопцем. Після того, як черговий раз виписався з лікарні, зустрічався з 3–5-ма дівчатами. Тривалість цих зустрічей становила від 0,5 до 1,5 міс. Були пестощі, поцілунки, але статевих актів не було. У цей час також займався нормативною мастурбацією. У 17–18 років вступив до університету, де практично не займався, проте заліки та іспити «закривав» без матеріальних вкладень. В цей період з дівчатами не зустрічався, але мастурбував з використанням нормативних сюжетів (частіше), а один раз за 1–2 міс – з використання описаних вище сюжетів *другого типу* (патологічних). Наприкінці навчання на другому курсі університету пішов працювати у фірму батька, а за півроку почав зустрічатися з дівчиною, з якою жив статевим життям. Зустрічався з нею 6–8 міс. Тоді також мастурбував з використанням нормативних порнографічних відеосюжетів, але останній вид мастурбації тепер відбувався частіше (1 раз на тиждень, а може й частіше). Продовжуючи зустрічатися з цією дівчиною, з 19 років почав мастурбувати з використанням відеосюжетів, де «дівчина» з членом (уже не зі страпоном), ввівши його в пряму кишку чоловіка, переодягненого в жіночий одяг, здійснює з ним статевий акт (*третій тип* мастурбації). Потім розлучився з цією дівчиною і почав зустрічатися із новою. Тоді взагалі перестав мастурбувати з використанням патологічних порносюжетів, але нормативна мастурбація тривала. Потім значно просунувся кар'єрними сходами, і чим вищою ставала його посада, тим більше йому хотілося мастурбувати з використанням останнього з описаних порносюжетів.

Коли у лютому 2020 року помер батько пацієнта, у нього був тяжкий стан, і тоді інтенсивно займався мастурбацією другого та третього типу (другий – дівчина зі страпоном..., третій – дівчина» зі справжнім членом...). Тоді двічі безпосередньо з використанням відеозв'язку промастурбував, дивлячись на чоловіка з оголеним членом, який виглядав як жінка, і розповів своїй нинішній дівчині про це (не знає навіть). Вона на це бурхливо відреагувала і почала його ревнувати, що привело її до психолога, а потім і до психотерапевта. Потім під час мастурбації звертався до описаних патологічних порносюжетів.

Я поставив пацієнтові наступне запитання: «Дівчина з членом – це спочатку дівчина, якій оперативним шляхом сформували член, або чоловік, одягнений як дівчина і такий, що виглядає як дівчина?»

Пацієнт відповів, що спочатку це був чоловік, якому не видалили член.

Зараз сексуальна активність із дівчиною один раз на тиждень, позаяк вона не хоче жити статевим життям так часто, як він (і працює дівчина багато, і через ревності, що виникли у неї).

У 5-му класі (років у 12) сподобалася дівчинка, але з нею не зустрічався, хоча хотів здійснити з нею статевий акт (це була його однокласниця). Мастурбація з 8 років під гетеросексуальне порно (було цікаво). Тоді більше дивився, аніж мастурбував. Спочатку еякуляції і оргазму не було. В 11 років при мастурбації вперше виникли еякуляція та оргазм. З 8 до 11 років мастурбував пару разів на тиждень, не частіше, а з 11 до 14 років – 3–4 рази на тиждень (під гетеросексуальне порно). У 14 років потрапив до лікарні та почав використовувати при мастурбації патологічні порнографічні відеосюжети.

Еротичні сновидіння бувають дуже рідко, років з 12. Сняться звичайні статеві акти з якоюсь дівчиною, яку він колись бачив. Останній раз такий сон він бачив 1 міс тому.

Не курить, алкоголь вживає дуже рідко (1 раз на місяць максимум 2 келихи напівсолодкого вина). Наркотики не вживає. Його хронічні хвороби – неспецифічний виразковий коліт та холангіт.

Об'єктивні дані. Зріст – 185 см, маса тіла – 73 кг. Волосся на обличчі росте з 16 років. Є волосся в помірній кількості на грудях та животі, багато волосся на руках і на ногах, лобок голить, є доріжка до пупка («у мене весь пупок, весь живіт у волоссі»). Довжина статевого члена у стані ерекції – 18 см. Півроку тому було проведено циркумцизію (обрізання крайньої плоти). Яєчка нормальних розмірів, їхня складчастість та пігментація нормальна.

Висновок. Проведені дослідження дозволили дійти висновку, що у даного пацієнта внаслідок тривалої мастурбації з використанням ненормативних порнографічних відеосюжетів, де фігурували транссексуали/трансвестити, сформувався патологічний сексуальний стереотип, який проявляється зниженням сексуального збудження та ослабленням оргазму при гетеросексуальних статевих актах. Також у пацієнта виник потяг до описаної вище ненормативної мастурбації.

Рекомендації та лікування.

1. Була проведена бесіда, спрямована на роз'яснення причин розладу, а також накладено заборону на заняття мастурбацією з використанням ненормативних порнографічних відеосюжетів.

2. Також була рекомендована гіпноугестивна терапія.

12.10.2021. Проведено 1-й сеанс гіпноугестивної терапії. Структура його була такою:

1. Звільнення від бажання мастурбувати та спонукань до мастурбації, зокрема і з використанням транссексуальних/трансвеститських порнографічних сюжетів.

2. Посилення сексуального потягу до жінок взагалі та до його сексуальної партнерки зокрема:

«У гіпнотичному стані відбувається посилення статевого потягу до жінок. ... Воно стає сильним, інтенсивним, наполегливим, що спонукає тебе до пестощів і поцілунків жінок і здійснення з ними статевого акту. ... Тобі подобається гарне обличчя твоєї дівчини, її гарна постань та приємний голос. ... При спілкуванні з нею відчуваєш статеви́й потяг, що супроводжується сексуальним збудженням, яке посилюється, що спонукає тебе до пестощів, поцілунків і здійснення з нею статевого акту. ... Відтепер для тебе твоя дівчина – сильний сексуальний стимул, потужний сексуальний збудник. ... При спілкуванні з нею відчуваєш сильний статеви́й потяг, який супроводжується вираженням сексуальним збудженням, що спонукає тебе до пестощів, поцілунків і скоєння з нею статевого акту».

3. Програмування статевого акту з його дівчиною, який має нормальний перебіг: *«Напередодні та під час інтимної близькості ти абсолютно спокійний і впевнений у собі, впевнений у своїх сексуальних можливостях. ... Під час пестощів і поцілунків повністю занурюєшся у приємні, хтиві відчуття, розчиняєшся в них, губишся в них. ... Під час пестощів і поцілунків, завдяки сильному надходженню крові до статевого члена, він швидко і значно збільшується в розмірах, стає великим і твердим, введення його вдається здійснити легко. ... Протягом усього статевого акту напруження члена стійке. ... Під час рухів члена у піхві відчуваєш приємні, хтиві відчуття, які посилюються з кожною подальшою його фрикцією. ... Приємні, хтиві відчуття супроводжуються наростаючим сексуальним збудженням. ... Хтиві відчуття і сексуальне збудження поширюються на весь твій організм і охоплюють його повністю, і в цьому потоці хтивості і сексуального збудження на шляху все наростаючого сексуального збудження ти неухильно рухаєшся до еякуляції та оргазму, який буде сильним, інтенсивнішим, яскравішим, більш вираженим, ніж за ненормативної мастурбації, і принесе тобі велику насолоду».*

Також проводилася сугестія, що програмує гарний настрій: *«Відтепер з моменту пробудження в ранковий час і до моменту засинання у вечірній у тебе гарний, часом піднесений настрій. ... Сприймаєш життя в оптимістичних рожевих тонах, радієш життю, отримуєш від нього задоволення».*

15.10.2021. Двічі після першого сеансу гіпнозу було бажання зайнятися мастурбацією (якою саме нормативною чи патологічною сказати не може, оскільки рішення виникає при відкритті порносайту, де називають певні рекомендовані відео). Після моєї першої бесіди, а тим більше після одного сеансу гіпнозу боротися з бажанням зайнятися мастурбацією, стало легше. Щоразу після виникнення такого спонукання перемикає себе на якийсь вид діяльності (один раз пішов спати, другий раз почав виконувати роботу, пов'язану з його фірмою, третій раз – дивитися якийсь несексуальне відео). Статевих актів після першого сеансу гіпнозу не було.

15.10.2021. Проведено 2-й сеанс гіпносугестивної терапії, такий самий, як і перший.

19.10.2021. За час, який минув після гіпнотичного сеансу, бажання мастурбувати не було. Вагінальних статевих актів теж не було (дівчина себе не дуже добре відчувала, потім не було часу, і старший рідний брат зі своєю дружиною переїхав жити до квартири, де вони живуть, що створює незручності пацієнтові у статевому житті, нервує його; також у цей час у його дівчини були критичні дні). Проте 16.10.2021 р. був мінет. Хоча при цьому було сильне збудження і оргазм, але думає, що якби він зайнявся мастурбацією, то все це було б сильніше.

19.10.2021. Проведено 3-й сеанс гіпносугестивної терапії, який був такий самий, як і попередній.

22.10.2021. За час, що минув після останнього гіпнотичного сеансу, бажання мастурбувати взагалі не було. Були 3 вагінальні статеві акти. Сексуальне збудження та вираженість оргазму були 8 балів за 10-бальною системою. До початку лікування це збудження теж становило 8 балів із 10, а вираженість оргазму – 5 балів із 10 (порівняно з їхньою вираженістю при ненормативній мастурбації).

22.10.2021. Проведено 4-й сеанс гіпносугестивної терапії, такий самий, як і 3-й.

26.10.2021. За час, що минув після четвертого сеансу, були 3–4 вагінальні статеві акти. Сексуальне збудження становило 8–9 балів із 10, а вираженість оргазму – 10 балів із 10 (порівняно з їхньою вираженістю при ненормативній мастурбації). Бажання мастурбувати не було, а було бажання, щоб дівчина стимулювала його статевий член руками (глибокий петтінг), але до цього не вдавалися.

26.10.2021. Проведено 5-й сеанс гіпносугестивної терапії, такий самий, як і 4-й.

29.10.2021. Були 2 вагінальні статеві акти. Вираженість статевого потягу, статевого збудження та оргазму становили 10 балів із 10. Бажання мастурбувати не виникало.

29.10.2021. Проведено 6-й сеанс гіпносугестивної терапії, такий самий, як і 5-й.

02.11.2021. За час, що минув після останнього сеансу гіпнозу, статевих актів не було (пацієнт та його дівчина були зайняті або втомленими).

02.11.2021. Проведено 7-й сеанс гіпносугестивної терапії. Він був такий самий, як і 6-й, але додатково я навіював пацієнту, що він буде впевнений у собі не тільки тут і зараз у своєму нинішньому бізнесі, а й у його просуванні в інші країни, зберігаючи при цьому замовлення по Україні. Усе це базуватиметься на здоровому оптимізмі, заснованому на тому, що він уже майже повністю подолав проблеми, пов'язані зі станом його здоров'я (йдеться про нинішню проблему, з якою він звернувся до мене, так і проблему, від якої я допоміг йому позбутися раніше, а саме: панічні атаки, пов'язані зі страхом випорожнитися та обмочитися, перебуваючи поза приміщенням, у якому є туалет).

05.11.2021. За час, який минув після 7-го сеансу гіпнозу, був один статевий акт. Пацієнтові сподобалося, а його дівчині – ні. Вона сказала, що відчула огиду (пов'язано з її ревнощами). У нього вираженість статевого потягу, приємних, хтивих відчуттів, сексуального збудження та ерекції становила 10 балів із 10, а оргазму – 8 балів із 10, оскільки пацієнт побачив на обличчі дівчини

під час статевого акту прояви огиди, які, мабуть, пов'язані з його зрадою (мастурбація з використанням прямого відеозв'язку із залученням транссексуала/трансвестита).

05.11.2021. Проведено 8-й сеанс гіпноугестивної терапії, такий самий, як і 7-й.

09.11.2021. За час після останнього сеансу гіпнозу був один вагінальний статевий акт. Пацієнт та його дівчина отримали задоволення. Статевий потяг, приємні, хтиві відчуття, ерекція, сексуальне збудження та оргазм становили 10 балів із 10. Було легке бажання зайнятися нормативною мастурбацією, але не зайнявся. Тепер потяг до ненормативної мастурбації не виникає, «у мене взагалі до цього огида», навіть не розумію, як він взагалі міг бути в мене».

09.11.2021. Проведено 9-й сеанс гіпноугестивної терапії, такий самий, як і 8-й.

12.11.2021. За час, що минув після сеансу гіпнозу, були 2 вагінальні статеві акти. Статевий потяг і

всі інші характеристики статевого акту становили 10 балів із 10. Один раз (10.11.2021 або 11.11.2021) виникло бажання зайнятися нормативною мастурбацією, але не зайнявся. Це бажання виникло тому, що його дівчина не дозволяє часто займатися сексом через ревності, які її постійно точать і спонукають постійно звертатися за допомогою до психолога та психотерапевта. Пацієнт заявляє, що відчуває дуже сильний статевий потяг до своєї партнерки, більше, ніж до інших жінок. Він би хотів мати статеві акти щодня, але його дівчина надає йому таку можливість лише 2–3 рази на тиждень.

12.11.2021. Проведено 10-й, заключний, сеанс гіпноугестивної терапії, такий самий, як і 9-й. Лікування завершено. Результат – повне одужання. Опитування пацієнта, проведене через 1,5 міс після закінчення терапії, підтвердило стійкість отриманих результатів.

Відомості про автора

Кочарян Гарнік Суренович – Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків; тел.: (095) 259-65-23, (098) 521-61-46. *E-mail:* kochargs@rambler.ru

Information about the author

Kocharyan Garnik S. – Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv; tel.: (095) 259-65-23, (098) 521-61-46. *E-mail:* kochargs@rambler.ru

ПОСИЛАННЯ

1. Kocharyan GS. Pathogenic effects of masturbation and their consequences as a problem of clinical sexology. *Health Man.* 2006;19(4):84-93.
2. Kocharyan GS. A pathological sexual stereotype in the form of the absence of sexual desire towards the wife, coital anejaculation and anorgasmia: a clinical case. *Health Man.* 2019;70(3):57-9. doi: 10.30841/2307-5090.3.2019.185512.
3. Kocharyan GS. *Modern sexology.* Kyiv: NIKA-Cente; 2007. 400 p.
4. Kocharyan GS. Formation of pathological sexual stereotypes caused by masturbation which is combined with pornography [Internet]. *World Sex.* Vol. 10. Moscow: Ros nauch seksol society; 2016. Available at: URL: <http://1sexology.ru/10-formirovanie-patologicheskix-seksualnyx-stereotipov-obuslovlennyx-masturbaciej-sochetaemoj-s-pornografiej/>.

Стаття надійшла до редакції 29.12.2021. – Дата першого рішення 05.01.2022. – Стаття подана до друку 14.02.2022

Нормалізація функції нирок у хворих на активний туберкульоз

С.О. Возіанов¹, С.П. Пасєчніков¹, С.М. Шамраєв¹, П.І. Степанов^{1,2}

¹«ДУ «Інститут урології імені академіка О.Ф. Возіанова НАМН України» (раніше – ДУ «Інститут урології НАМН України»), м. Київ,

²КНП Київської обласної Ради «Київський обласний фтизіатричний центр», м. Боярка

Мета дослідження: визначення ефективності застосування рослинного лікарського засобу, до складу якого входять трава золототисячника, корінь любистку і листя розмарину, гепатопротектора на основі артишоку польового та кишкового діалізу (суміш електролітів, макрогону та вугілля активоване) для нормалізації функції нирок у пацієнтів з активним туберкульозом (ТБ).

Матеріали та методи. Протягом 6 років було проведено обстеження і лікування 738 пацієнтів віком від 6 до 81 року з активним ТБ різної локалізації, зокрема нирок.

Оцінювали симптоматику, дані анамнезу, клінічних, біохімічних аналізів крові, сечі, швидкість клубочкової фільтрації, бактеріологічних аналізів, полімеразної ланцюгової реакції на ДНК мікобактерій туберкульозу, імунологічних досліджень, методів променевої діагностики (сонографії, рентгенографії, мультиспіральної комп'ютерної томографії, магнітно-резонансної томографії), радіоізотопних, ендоскопічних методів дослідження з прицільною аспірацією і біопсією для отримання біологічного матеріалу.

Учасники дослідження були розподілені на дві групи: основну та контрольну. Хворим основної групи (n=73) призначали рослинний лікарський засіб, до складу якого входять трава золототисячника, корінь любистку і листя розмарину, гепатопротектор на основі артишоку польового та кишковий діаліз (суміш електролітів, макрогону та вугілля активоване). Пацієнти контрольної групи (n=70) вживали тільки рослинний лікарський засіб, до складу якого входять трава золототисячника, корінь любистку і листя розмарину та гепатопротектор на основі артишоку польового. Для оброблення отриманих цифрових даних застосовували методи варіаційної статистики.

Результати. За результатами дослідження, із 73 хворих основної групи з активним ТБ у 68 (93,1%) відзначено поліпшення. У контрольній групі тільки 37 (52,8%) пацієнтів відзначили позитивні результати. У 68 пацієнтів основної групи досягнуто нормалізацію функції нирок: повернення показників рівнів креатиніну крові, швидкості клубочкової фільтрації до норми, зменшення протеїн-, лейкоцит-, еритроцитурії.

Висновки. Запропонований метод лікування хворих на активний туберкульоз різної локалізації, зокрема нирок, на тлі антимікобактеріальної терапії є одним із можливих варіантів терапії. Доведено, що у 93,1% пацієнтів була відзначена нормалізація функції нирок, що на 40% вище порівняно з контрольною групою.

Ключові слова: туберкульоз, рослинний лікарський засіб, трава золототисячника, корінь любистку, листя розмарину, гепатопротектор, артишок польовий, суміш електролітів і макрогону, вугілля активоване, кишковий діаліз.

Normalization of kidney function in patients with active tuberculosis

S.O. Vozianov, S.P. Pasechnikov, S.M. Shamrayev, P.I. Stepanov

The objective: to determine the effectiveness of herbal medicine, which includes yarrow, lovage root and rosemary leaves, hepatoprotector with field artichoke and intestinal dialysis (a mixture of electrolytes, macrogol and activated carbon) to normalize kidney function in patients with active tuberculosis (TB).

Materials and methods. During 6 years, 738 patients from 6 till 81 years old with active TB of various localizations, including kidneys, were examined and treated.

We evaluated symptoms, anamnesis, clinical, biochemical tests of blood, urine, glomerular filtration rate, bacteriological analysis, polymerase chain reaction for DNA of Mycobacterium tuberculosis, immunological studies, methods of radiological diagnosis (sonography, radiography, multislice computed tomography, magnetic resonance imaging, radioisotope method), endoscopic research methods with targeted aspiration and biopsy to obtain biological material.

The participants of the research were divided into two groups: main and control ones. Patients in the main group (n=73) were prescribed herbal medicine, which includes yarrow, lovage root and rosemary leaves, hepatoprotector with field artichoke and intestinal dialysis (a mixture of electrolytes, macrogol and activated carbon). The patients in the control group (n=70) used only herbal medicine, which includes yarrow, lovage root and rosemary leaves and hepatoprotector with artichoke.

Variation statistics methods were used to process the obtained data.

Results. According to the result of the study, 68 (93.1%) patients out of 73 persons in the main group with active TB, had symptoms of the improvement. In the control group, only 37 (52.8%) patients reported positive results. In 68 patients of the main group, normalization of renal function was achieved: normalization of blood creatinine levels, glomerular filtration rate, reduction of protein, leukocytes, erythrocyturia.

Conclusions. The proposed method of treatment of patients with active tuberculosis of different localization, including kidneys, on the background of antimycobacterial therapy is one of the possible treatment options. It is proved that normalization of renal function was determined in 93.1% of patients, which is on 40% higher compared to the control group.

Keywords: tuberculosis, herbal medicine, yarrow herb, lovage root, rosemary leaves, hepatoprotector, artichoke, a mixture of electrolytes and macrogol, activated carbon, intestinal dialysis.

Заданими Всесвітньої Організації Охорони Здоров'я (ВООЗ), у 2020 р. пандемія COVID-19 відкинула назад багаторічний прогрес у наданні основних протитуберкульозних послуг та скороченні захворюваності на туберкульоз (ТБ). Глобальні цілі боротьби з ТБ здебільшого не досягаються, хоча є деякі приклади успіху в окремих країнах та регіонах. Найбільш очевидний вплив – це різке скорочення кількості пацієнтів, у яких вперше було діагностовано ТБ та які вже були зареєстровані раніше. Цей показник знизився з 7,1 млн у 2019 р. до 5,8 млн у 2020 р. Це на 18% нижче за рівень 2012 р. і менше 10 млн осіб, які захворіли на туберкульоз у 2020 р. На 16 країн припало 93% цього скорочення, причому найбільше постраждали Індія, Індонезія та Філіппіни. Україна перебуває на 14 місці серед цих країн.

Обмежений доступ до діагностики та лікування ТБ призвів до збільшення смертності від цього захворювання. Найвищі оцінки станом на 2020 р. – 1,3 млн випадків смерті від ТБ серед ВІЛ-негативних людей (порівняно з 1,2 млн у 2019 р.) та ще 214 тис. випадків смерті серед ВІЛ-інфікованих (порівняно з 209 тис. у 2019 р.), загальна кількість випадків повернулася до рівня 2017 р.

Зниження захворюваності на ТБ, що була досягнута у попередні роки, майже повністю нівелювалася. Згідно з прогнозами, у 2022 та 2023 рр. ці наслідки будуть набагато гіршими. Інші впливи включають скорочення з 2019 до 2020 рр. людей, які отримали лікування від лікарсько-стійкого ТБ (-15%, від 177 100 до 150 359, приблизно кожен третій із тих, хто потребує лікування) і профілактична терапія ТБ (-21%, з 3,6 млн до 2,8 млн), а також зниження глобальних витрат на послуги з діагностики, лікування та профілактики ТБ (з 5,8 млрд доларів США до 5,3 млрд доларів США, що становить менше половини того, що необхідно).

Терміново необхідні дії щодо виправлення ситуації. Найближчий пріоритет – відновити як доступ та надання основних протитуберкульозних послуг, так і рівень захворюваності на ТБ [1].

Ураження нирок при активному ТБ різної локалізації вивчається багато років. Нирки можуть уражатися при всіх формах легеневого і позалегового ТБ, ці зміни мають як специфічний, так і неспецифічний характер. Якщо ТБ нирок вивчений досить повно, то неспецифічні ураження нирок у хворих на ТБ вивчені недостатньо. Клінічні прояви ураження нирок при ТБ надзвичайно різноманітні і варіюють від стертих, з виявленням ниркових змін лише при патологоанатомічному дослідженні, до яскравих з розгорнутим нефротичним синдромом (НС) і/або нирковою недостатністю.

Механізми розвитку неспецифічних для ТБ уражень нирок бувають неоднакові, вони вивчені недостатньо повно і трактуються по-різному. Запропоновані дослідниками різноманітні визначення неспецифічних уражень нирок при ТБ, а саме: параспецифічний ТБ нефрит, імуноклітинний інтерстиціальний нефрит, інфекційний токсико-алергічний нефрит, неспецифічний імунний гломерулонефрит доцільно об'єднати поняттям – «ТБ нефропатія» [2]. Це вимагає обґрунтованого клініко-морфологічного уточнення в кожно-

му конкретному випадку з урахуванням нозологічної форми ТБ.

Протеїнурія і гематурія (частіше мікрогематурія) – найбільш часті і ранні клініко-лабораторні ознаки пошкодження нирок при ТБ. Морфологічним субстратом неспецифічних уражень при різних клініко-анатомічних формах ТБ виступають різноманітні поєднання пошкодження клубочків, каналців і проміжній тканині нирок різного ступеня вираженості: гломеруло-, тубулоінтерстиціальні нефрити, дистрофічні і некробіотичні зміни епітелію клубочків і каналців, включаючи некротичний нефроз і гломерулосклероз.

Поліморфізм клініко-морфологічних проявів неспецифічних уражень нирок при ТБ визначається поєднаним впливом багатьох факторів, що викликають пошкодження різних структур нирок:

- імунопатологічних,
- дисциркуляторних,
- метаболічних,
- екзогенної та ендогенної інтоксикації тощо.

Вплив цих факторів при різних клініко-анатомічних формах ТБ варіює, призводячи до переваги імунопосередкованих змін в клубочках при первинному та гематогенно-дисемінованому ТБ і тубуло-інтерстиціальних поразок дистрофічного і запального характеру при постпервинних його формах. Але до оцінювання патогенетичної ролі імунних механізмів у розвитку нефропатії при ТБ можна підійти і з іншого боку, тобто яскравих клінічних проявах залучення нирок при ТБ з важким НС і нирковою недостатністю різного ступеня, в деяких випадках з летальним результатом [2–4].

Характерною особливістю ВІЛ є розвиток опортуністичних захворювань і поліорганичних уражень на тлі прогресуючого зниження імунітету з формуванням синдрому набутого імунodefіциту (СНІД). Збільшення числа ВІЛ-інфікованих у світі, що триває до сьогодні, призводить до того, що ураження нирок незалежно від стадії ВІЛ-інфекції (від безсимптомної серопозитивної до стадії СНІДу), набуваючи прогресуючий перебіг з розвитком важких ускладнень, може стати серйозною проблемою. У світі тільки 27,5 млн (72,9%) [26,5–27,7 млн] ВІЛ-інфікованих мали можливість отримувати високоактивну антиретровірусну терапію (ВААРТ) у 2020 р. Такий стан може призвести до появи великої кількості пацієнтів з термінальною стадією хронічної ниркової недостатності (ХНН), обумовленої ВІЛ-інфекцією.

За даними зарубіжних авторів, патологію нирок при ВІЛ-інфекції виявляють у 20–30% випадків. Патологічний процес у нирках розвивається за рахунок різних механізмів і призводить до різноманітних клінічних проявів. ВІЛ безпосередній викликає ВІЛ-асоційовану нефропатію (ВІЛ-АН) і тромботичну мікроангіопатію (ТМА).

Іншим механізмом є непрямий вплив вірусу, наприклад, фіксація імунотоксичних депозитів у нирках. Збільшення тривалості життя ВІЛ-інфікованих зумовлює збільшення частки вторинних уражень нирок, обумовлених водно-електролітними, гемодинамічними порушеннями, нефротоксичним впливом лікарських препаратів, цукровим діабетом і артері-

альною гіпертензією, а також інфекційними, зокрема ТБ, і онкологічними захворюваннями в стадії СНІДу. Описані випадки виявлення при морфологічному дослідженні таких патологічних станів, як амліодоз, хвороба мінімальних змін, інтерстиціальний нефрит, криоглобулінемічне ураження нирок [6, 7, 9].

Подальше збільшення популяції ВІЛ-інфікованих осіб є відображенням двох процесів: високої частоти нових випадків інфікування ВІЛ та ефективності ВААРТ у пригніченні реплікації вірусу, а також запобігання захворюванням, пов'язаним з ВІЛ. Це приводить до поліпшення якості життя, збільшення короткострокового і середньострокового виживання ВІЛ-інфікованих пацієнтів. У 2020 р. у світі діагностовано 37,7 млн [30,2–45,1 млн] хворих на ВІЛ. У 2020 р. 1,5 млн [1,0–2,0 млн] осіб заразилися ВІЛ, 680 тис. [480 тис.– 1,0 млн] з них померли від захворювань, пов'язаних зі СНІДом.

За даними ВООЗ, на сьогодні 79,3 млн [55,9–110 млн] людей заразилися ВІЛ з початку епідемії, 36,3 млн [27,2–47,8 млн] пацієнтів померли від захворювань, пов'язаних зі СНІДом [7–9].

Актуальність наведеної у дослідженні проблеми обумовлена збільшенням як кількості важких форм ТБ, так і появою нових невіршених завдань у фтизіатрії. Серед них – по-перше, зростання лікарсько-стійкого ТБ (ЛС-ТБ), по-друге, Ко-інфекції: ТБ у поєднанні з ВІЛ/СНІД. Найбільша кількість ВІЛ-інфікованих спостерігається серед осіб віком 20–40 років.

За даними Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України, у 2019 р. виявлено 4398 пацієнтів з активним ТБ і ВІЛ-інфекцією, що становить 10,5 на 100 тис. населення, а питома вага – 17,4% у структурі захворюваності ТБ [10].

Мета дослідження: визначення ефективності застосування рослинного лікарського засобу, до складу якого входять трава золототисячника, корінь любистку і листя розмарину, гепатопротектора на основі артишоку польового та кишкового діалізу (суміш електrolітів, макроголу та вугілля активоване) для нормалізації функції нирок у пацієнтів з активним туберкульозом (ТБ) різної локалізації, зокрема нирок.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

З 2015 до 2020 рр. було проведено обстеження і лікування 738 пацієнтів віком від 6 до 81 року (середній вік становив 36 ± 14 років) з активним ТБ різної локалізації, зокрема нирок. З них 233 (31,6%) жінок і 505 (68,4%) чоловіків. Ко-інфекцію (ТБ у поєднанні з ВІЛ/СНІД) виявлено у 664 пацієнтів: у 210 (31,6%) жінок та 455 (68,4%) чоловіків.

Пацієнти проходили обстеження і лікування протягом 6 років в ДУ «Інститут урології імені академіка О.Ф. Возіанова НАМН України» та комунальному некомерційному підприємстві Київської обласної Ради «Київський обласний фтизіатричний центр» (м. Боярка).

Оцінювали дані скарг, анамнезу (захворювання, життя і епідеміологію), фізикального огляду, вивчали дані клінічних, біохімічних аналізів крові, сечі, зокрема швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ), яку розраховували за формулою Кокрофта–Голта

(Cockcroft–Galt) з урахуванням рівнів креатиніну крові, статі, віку, маси тіла і росту в одиницях виміру мл/хв/1,73 м², за допомогою онлайн калькулятора.

Бактеріологічні дослідження мокротиння, сечі, секрету передміхурової залози (ПЗ), сперми, біоптатів включали: скопію із забарвленням за Цілем–Нільсеном (Ziehl–Neelsen) на кислотостійкі бактерії (КСБ), посів на рідке і тверде середовища для виявлення росту мікобактерій туберкульозу (МБТ); використовували молекулярно-генетичні методи, зокрема Xpert MTB/RIF і Xpert MTB/RIF Ultra за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), визначали ДНК – для верифікації МБТ і вторинної флори та їхньої чутливості до препаратів [11–15].

Імунологічні дослідження включали визначення протитуберкульозних антитіл (ПТАТ) у крові сумарних фракцій: IgA + IgM + IgG, по моноклональним антитілам до МБТ, за допомогою спеціальних тест-систем та імуоферментного аналізу (ІФА). Застосовували методи імуофенотипування з визначенням кількості CD4, CD8 клітин і дослідження інших поверхневих маркерів Т-лімфоцитів [16, 17].

Оцінювали дані променевої діагностики:

1. Рентгенологічні методи дослідження:
 - оглядова рентгенографія і томограми органів грудної клітки,
 - органів сечовиділення і малого таза,
 - екскреторна урографія,
 - цистографія (східна і висхідна),
 - висхідна уретрографія,
 - везікулографія,
 - мультиспіральна рентгенкомп'ютерна томографія (МСКТ) органів грудної клітки, черевної порожнини, заочеревинного простору і органів малого таза, у тому числі з 3D-реконструкцією зображення [16, 17].
2. Радіонуклідні методи дослідження:
 - ренографія,
 - реносцинтиграфія і гамма-сцинтиграфія лімфатичних вузлів [16, 17].
3. Сонографічні методи дослідження:
 - синусів плевральних порожнин,
 - органів черевної порожнини, нирок, сечового міхура і ПЗ,
 - органів мошонки,
 - периферичних лімфатичних вузлів,
 - через шкіру (УЗД), а також матки з придатками трансвагінально, ПЗ і сім'яних міхурців (СМ) трансректально (ТРУЗІ), зокрема з дослідженням кровотоку із застосуванням кольорового доплерівського картування (КДК) [16, 17].
4. Магнітно-резонансну томографію (МРТ) головного мозку (ГМ), хребта, органів черевної порожнини, заочеревинного простору, органів малого таза та мошонки [16, 17].

Застосування чрезшкірного і трансректального методів дослідження під сонографічним контролем:

- аспірації вмісту гіпоехогенних ділянок тканин, кіст, каверн придатку яєчка, яєчка, ПЗ і СМ для верифікації МБТ і вторинної флори та їхньої чутливості до препаратів (скопія на КСБ, посів на

МБТ і вторинну флору, ПЛР на ДНК МБТ і вторинну флору) [16, 17];

- біопсії тканин придатка яєчка, ПЗ і стінок СМ, статевого члена і дослідження біоптатів з використанням класичної гістології, після фарбування тканин гематоксилином – еозином, дослідження біоптату після фарбування тканин за Цілем–Нільсеном (Ziehl–Neelsen) на КСБ і ПЛР на ДНК МБТ [16, 17].

Ендоскопічні методи дослідження:

- бронхоскопія (фібробронхоскоп Olimpys Bf-te2, Pentax FB-18 BS),
- уретроскопія, цистоскопія (цистоуретроскопи Karl Storz, Німеччина 18 Cr, Wolf, Німеччина 9,5 Cr),
- фіброуретроцистоскопія: з метою виявлення наявності ТБ горбків з подальшим забором їхнього вмісту для верифікації МБТ і вторинної флори (скопія на КСБ, посів на МБТ і вторинну флору, ПЛР на ДНК МБТ і вторинну флору), за необхідності виконували біопсію стінок бронхів, сечовипускального каналу, сечового міхура, катетеризації сім'явипорскуючих протоків і СМ з аспірацією вмісту, для подальшого дослідження.

Усі 738 обстежених і пролікованих пацієнтів підписували поінформовані добровільні згоди і були допущені до клінічного дослідження (КД) Комітетом з біомедичної етики ДУ «Інститут урології імені академіка О.Ф. Возіанова НАМН України».

Зі 178 хворих зі зниженням рівня ШКФ <75 мл/хв/1,73 м² – 75 пацієнтам запропонували взяти участь у КД. В основну групу увійшли 73 пацієнта, які дали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Для оброблення отриманих цифрових даних застосували методи варіаційної статистики [20, 21].

Усім пацієнтам призначали базову антимікобактеріальну терапію відповідно до уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Туберкульоз» залежно від категорії [22].

Крім цього, пацієнтам зі зниженням рівня ШКФ <75 мл/хв/1,73 м² у комплекс лікування включали інфузії реосорбілакту 200,0 мл і пентоксифіліну 0,02 г/мл 5,0 мл, розчиненого в 200,0 мл NaCl 0,9% внутрішньовенно краплинно.

У сучасній літературі є повідомлення про застосування фітопрепаратів у дітей і підлітків при хронічній хворобі нирок [23].

Після виявлення нефропатії, спричиненої іншими лікарськими засобами, медикаментами або біологічно активними речовинами (N14.1 МКХ 10), усім пацієнтам призначали рослинний лікарський засіб, до складу якого входять трава золототисячника, корінь любистку і листя розмарину, гепатопротектор на основі артишоку польового та кишковий діаліз (суміш електролітів, макроголу та вугілля активоване), який справляє нефропротекторну дію, по 50 крапель 3 рази на день або по 2 таблетки 3 рази на день протягом 2–4 тиж.

До складу рослинного лікарського засобу (100 г крапель) входять 29 г водно-спиртового екстракту (1:16) лікарських рослин: трави золототисячника (Herba Centaurii) – 0,6 г, кореня любистка (Radix Levistici) –

0,6 г, листя розмарину (Folia Rosmarini) – 0,6 г; допоміжні речовини: вода очищена, етанол 19% (об/об).

Одна таблетка препарату містить подрібнену лікарську рослинну сировину: трави золототисячника (Herba Centaurii) – 18 мг, кореня любистку (Radix Levistici) – 18 мг, листя розмарину (Folia Rosmarini) – 18 мг; допоміжні речовини: лактози моногідрат, магнію стеарат, крохмаль кукурудзяний, повідон К25, кремнію діоксид колоїдний безводний. Склад оболонки: кальцію карбонат, касторове масло, декстроза (глюкоза), барвник заліза оксид червоний (E172), крохмаль кукурудзяний, декстрин, віск гірський гліколевий, повідон К30, рибофлавін, шелак, сахароза, тальк, титану діоксид.

Пацієнтам також призначали гепатопротектор на основі артишоку польового, який справляє гіпоазотемічну дію, по 400 мг 3 рази на добу теж на 2–4 тиж. Діюча речовина препарату: 1 таблетка містить артишоку сухого екстракту (Synara scolymus) 200 або 400 мг. Допоміжні речовини: магнію оксид важкий, кремнію діоксид колоїдний безводний, крохмаль кукурудзяний, тальк, магнію стеарат. Склад оболонки: суміш для плівкового покриття Opadry 200 Brown (спирт полівініловий, тальк, титану діоксид (E 171), поліетиленгліколь, заліза оксид жовтий (E 172), заліза оксид червоний (E 172), заліза оксид чорний (E 172), метакрилатний сополімер (тип C), натрію гідрокарбонат.

Критерії включення пацієнтів у клінічне дослідження:

- наявність хронічної хвороби нирок (ХХН) 2, 3, 4 стадій,
- знижений рівень СКФ <75–15 мл/хв/1,73 м² (N18.2, N18.3, N18.4),
- вік від 18 до 70 років.

Критерії виключення з клінічного дослідження:

- наявність ХХН 1, 5 стадій,
- рівень СКФ >90 і <15 мл/хв/1,73 м² (N18.1, N18.5),
- цукровий діабет,
- системні захворювання сполучної тканини,
- пацієнти молодше 18 і старше 70 років.

До контрольної групи увійшли 70 пацієнтів з активним ТБ різної локалізації, які отримували тільки стандартне лікування ХНН і рослинний лікарський засіб, до складу якого входять трава золототисячника, корінь любистку і листя розмарину та гепатопротектор на основі артишоку польового, без кишкового діалізу.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Загальна характеристика основної та контрольної груп КД представлені у табл. 1.

Пацієнти основної і контрольної груп були зіставні за віком і статтю (табл. 1). Слід зазначити, що за локалізацією ураження активним ТБ пацієнтів групи також були зіставні.

Учасники КД, які згідно з протоколом [21] у комплексі лікування ТБ отримували амікацин (Am), канаміцин (Km) або капреоміцин (Сm), через їхню нефротоксичність, зменшували дози згідно з масою

Таблиця 1

Загальна характеристика груп клінічного дослідження

Показник	Група	
	Основна, n=73 (100%)	Контрольна, n=70 (100%)
Стать, n (%)		
- жінки	23 (31,5)	23 (32,9)
- чоловіки	50 (68,5)	47 (67,1)
Вік, року		
- жінки	36±143	35±17
- чоловіки	4±16	33±15

тіла і рівнем ШКФ або тимчасово скасовували ці препарати.

У сучасній літературі є повідомлення про застосування суміші електролітів і макроголу при підготовці товстого кишечника для дослідження і/або втручання при колоноскопії [24].

У комплекс лікування пацієнтів основної групи з ХХН 2, 3, 4 стадій (N18.2, N18.3, N18.4) включали кишковий діаліз натщесерце із застосуванням водного розчину суміші електролітів і макроголу та вугілля активоване. Застосовували порошок для приготування розчину для перорального застосування (суміш електролітів і макроголу). Один пакет порошку (55,318 г) містить активні речовини: макрогол (етиленгліколь) 3350 – 2,5 г, натрію хлорид – 1,4 г, натрію гідрокарбонат – 0,715 г, калію хлорид – 0,185 г; допоміжні речовини: кремнію діоксид колоїдний – 0,00046 г, ароматизатор фруктовий – 0,4 г, ароматизатор апельсиновий – 0,1 г, натрію сахарин – 0,018 г.

Фармакодинамічна дія препарату полягає в індуванні діареї. Кишечник випорожнюється і очищується. У готовому розчині електроліти містяться у збалансованій формі, що забезпечує всмоктування і секрецію води та електролітів у травному тракті (ТТ). Додавання високомолекулярного макроголу (етиленгліколю) 3350 забезпечує ізоосмолярність розчину, концентрація частинок в якому можна порівняти з плазмою крові. Це запобігає розвитку будь-яких значущих змін балансу рідин між просвітом ТТ і судинним руслом. Завдяки цій рівновазі та осмолярності вплив на водно-електролітний баланс організму практично відсутній. Під час перфузії ТТ водним розчином ендотоксину відбувається видалення небілкового азоту (азоту креатиніну та азоту сечовини) з крові пацієнта за рахунок кишкового кліренсу.

Застосовували також високодисперсне активоване вугілля (Highly dispersed pulvis carbonis activati), вуглецевий сорбент 330 мг в 1 капсулі, ентеросорбент, який значно посилює кишковий кліренс.

На один сеанс кишкового діалізу використовували 4 пакети суміші електролітів і макроголу, розчинених у 2 л охолодженої кип'яченої (очищеної) води. Пацієнти починали приймати водний розчин препарату натщесерце вранці по 250 мл кожні 15 хв. На 30-й і 45-й хвилини пацієнти приймали по 10 капсул вугілля активованого. У день виконання сеансу кишкового діалізу скасовували всі пероральні препарати, зокрема антимікобактеріальні. На наступний день відновлювали вживання препаратів, які приймають-

ся per os, зокрема антимікобактеріальних, визначали рівень креатиніну крові і розраховували ШКФ. Залежно від результатів цих показників через день, два, або три повторювали сеанс кишкового діалізу до 3 або 4 раз до нормалізації функції нирок і показників креатиніну і ШКФ.

Результати лікування оцінювали як:

- *поліпшення* – при зниженні рівня креатиніну крові до нормальних цифр; нормалізації або збільшенні ШКФ до 90 мл/хв/1,73 м²; відсутності або зменшенні протеїнурії до 0,033 г/л; зменшенні лейкоцит-, еритроцитурії і зникнення циліндрурії;
- *відсутність ефекту* – при зниженні рівнів креатиніну крові, але не до нормальних цифр; збільшенні ШКФ менше 90 мл/хв/1,73 м²; зменшення протеїнурії до 0,066 г/л і вище; наявність лейкоцит-, еритроцит-, циліндрурії.

ТБ нирок виявлено у 64 пацієнтів, зокрема папіліт – у 61, кавернозний ТБ верхніх сегментів обох нирок – в 1, полікавернозний – у 2 пацієнтів, яким після 2 міс інтенсивної фази антимікобактеріального лікування була виконана нефректомія.

Нефропатія, спричинена іншими лікарськими засобами, медикаментами або біологічно активними речовинами (N14.1 МКХ 10), яка проявлялася протеїнурією (N39.1), неспецифічною мікрогематурією (R31) і наявністю гіалінових і/або зернистих циліндрів у сечі, була виявлена у 541 (73,3%) пацієнта, зокрема з нефротуберкульозом у 3 (0,4%) із 738 і 3 (0,5%) з 541 пацієнтів.

З 541 пацієнта з нефропатією – ХХН 2, 3, 4 стадій (N18.2, N18.3, N18.4) з підвищенням рівнів креатиніну крові і зниженням ШКФ виявлена у 178 (33,0%) хворих. Друга стадія ХХН (N18.2) – у 111 (62,1%) пацієнтів, зокрема з нефротуберкульозом – у 2 (0,4%) з 541 і у 2 (1,8%) з 111 пацієнтів. Третя стадія ХХН (N18.3) виявлена у 50 (28,3%) хворих, зокрема з нефротуберкульозом в 1 (0,2%) з 541 і в 1 (2,0%) з 50 пацієнтів. Четверта стадія ХХН виявлена у 17 (9,6%) пацієнтів.

Після призначення рослинного лікарського засобу, до складу якого входять трава золототисячника, корінь любистку і листя розмарину, гепатопротектора на основі артишоку польового і застосування кишкового діалізу (суміш електролітів, макроголу та вугілля активоване) нормалізація функції нирок відзначена у більшій кількості хворих основної групи, ніж у пацієнтів контрольної групи, які приймали тільки рослинний лікарський засіб, до складу якого входять трава золототисячника, корінь любистку і листя розмарину, та гепатопротектор на основі артишоку польового. Ці дані представлені в табл. 2 і 3.

У 68 (93,1%) із 73 хворих основної групи з активним ТБ відзначено поліпшення і у 5 (6,9%) – відсутність ефекту після лікування. У контрольній групі тільки у 37 (52,8%) пацієнтів досягнуто позитивних результатів, а у 33 (47,2%) – відсутність ефекту (див. табл. 1, 2).

Отже, у 68 (93,1%) пацієнтів основної групи після лікування досягнуто нормалізацію функції нирок з поверненням показників креатиніну крові і ШКФ до норми, зменшення протеїн-, лейкоцит-, еритроцитурії, зникнення циліндрурії, тобто ефективність ліку-

Дані аналізів креатиніну крові у жінок і чоловіків з активним ТБ основної та контрольної груп до і після лікування

Група	Аналіз креатиніну крові мкмоль/л (M±m)			
	До лікування		Після лікування	
Основна, n=73 (100%)	Жінки n=23 (31,5)	Чоловіки n=50 (68,5)	Жінки n=23 (31,5)	Чоловіки n=50 (68,5)
Поліпшення n=68 (93,1%)	178,7±15,2	186,4±14,6	82± 4,2	98±16,2
Без ефекту n=5 (6,9%)	182,6±4,4	187,4±6,8	134±6,6	158,9±5,6
Контрольна n=70 (100%)	Жінки n=23 (32,9)	Чоловіки n=47 (67,1)	Жінки n=23 (32,9)	Чоловіки n=47 (67,1)
Поліпшення n=37 (52,8%)	187,7±17,6	192,6±15,6	94±12,2	115,2±16,6
Без ефекту n=33 (47,2%)	186±15,8	188,4±16,8	152,4±14,6	166,6±16,4

Таблиця 3

Дані ШКФ і аналізів сечі у пацієнтів з активним ТБ основної та контрольної груп до і після лікування, M±m

Група	ШКФ мл/хв/1,73 м ²		Аналіз сечі (зб ×400 у п/зору)									
	До лікування	Після лікування	До лікування					Після лікування				
			Білок, г/л	Лейкоцити	Еритроцити	Циліндри		Білок, г/л	Лейкоцити	Еритроцити	Циліндри	
												Гіалінові
Основна, n=73 (100%)												
Поліпшення n=68 (93,1%)	46±18	94±4	0,164±0,16	35±25	12±8	3±3	3±3	0,033±0,0	2±2	1±1	-	-
Без ефекту n=5 (6,9%)	48±8	82±6	0,168±0,6	45±12	15±12	4±3	3±3	0,099±0,0	8±6	6±4	2±2	3±2
Контрольна, n=70 (100%)												
Поліпшення n=37 (52,8%)	48±16	92±2	0,166±0,18	45±35	16±8	4±3	3±3	0,033±0,0	4±2	4±2	-	-
Без ефекту n=33 (47,2%)	46±18	54±18	1,164±0,14	55±25	14±6	4±3	3±3	0,132±0,28	8±4	6±4	3±2	3±2

Примітки: ДІ – довірчий інтервал (95%ДІ: ARR=0,40, NNT=2,5, RR=0,14, OR=0,07); ARR – абсолютне зниження ризику (absolute risk reduction) або терапевтична корисність (therapeutic benefit); NNT – число пацієнтів, що піддаються лікуванню, на один корисний результат (number needed to treat); RR – відносний ризик (relative risk); RRR – відмінність ризику або зниження відносного ризику (relative risk reduction); OR – відношення шансів (odds relationship).

вання порівняно з контрольною групою була більше на 40,3%.

При 0,5% ДІ: терапевтична корисність (ARR) даного методу лікування становить 0,4. Кількість пацієнтів після лікування, на один корисний результат (NNT) становила 2,5. Величини відносного ризику (RR) – 0,14, відмінності ризиків (RRR) – 0,86 і відносини шансів (OR) – 0,07 також свідчать про те, що даний метод лікування має клінічно значущий ефект порівняно з контрольною групою.

Катамнез пацієнтів основної та контрольної груп через 3 міс після лікування представлений у табл. 4.

За даними табл. 4, у пацієнтів з активним ТБ різних локалізацій через 3 місяці після лікування в основній групі з поліпшенням показники креатиніну

крові, ШКФ, результати аналізів сечі як і раніше залишалися в межах норми, а у пацієнтів без ефекту основної та контрольної груп, як з поліпшенням, так і без ефекту після лікування нефропатія, викликана іншими лікарськими засобами, медикаментами або біологічно активними речовинами та ХХН, прогресували.

На жаль, у пацієнтів з екстрауренальним ТБ не було можливості вивчити зазначені вище параметри у віддалені терміни, тому вони були вивчені тільки у 3 пацієнтів з ТБ нирок через 6 і 9 міс, 1 і 3 років. У цих трьох пацієнтів всі досліджувані параметри у терміни спостереження були стабільно в межах норми в силу того, що у них не була діагностована Ко-інфекція з ВІЛ/СНІД.

Дані аналізів креатиніну крові у жінок і чоловіків, ШКФ і аналізів сечі з активним ТБ основної та контрольної груп через 3 міс після лікування, M±m

Група	Аналіз креатиніну Крові, ммоль/л		ШКФ мл/хв/1,73 м ²	Аналіз сечі (зб × 400 у п/зр)				
	Жінки	Чоловіки		Білок, г/л	Лейкоцити	Еритроцити	Циліндри	
							Галінові	Зернисті
Основна, n=73 (100%)								
Поліпшення n=68 (93,1%)	80±12,2	86±12,4	98±8,2	0,0±0,0	2±1	1±1	-	-
Без ефекту n=5 (6,9%)	137±8,6	162,9±8,6	78±8,4	0,132±0,0	8±8	8±6	2±2	4±2
Контрольна, n=70 (100%)								
Поліпшення n=37 (52,8%)	108±16,4	124,6±18,4	96±4,2	0,033±0,0	8±8	6±6	4±2	4±4
Без ефекту n=33 (47,2%)	164,6±16,8	172,6±18,6	48±18,4	0,132±0,28	8±8	8±8	4±4	4±4

У сучасній літературі не було знайдено даних про застосування рослинного лікарського засобу, до складу якого входять трава золототисячника, корінь любистку і листя розмарину, гепатопротектора на основі артишоку польового та кишкового діалізу (суміш електролітів, макроголу та вугілля активоване) для лікування нефропатії та ХХН у пацієнтів з активним ТБ різних локалізацій, зокрема і нирок. Пошук проводили по PubMed і

Scopus за останні 10 років (оформлена заявка на патент).

ВИСНОВКИ

У пацієнтів з активним туберкульозом різної локалізації, зокрема нирок, на тлі антимікобактеріальної терапії запропонований метод лікування є високо ефективним, а саме: у 93,1% відзначена нормалізація функції нирок, що на 40% вище порівняно з пацієнтами контрольної групи.

Відомості про авторів

Возіанов Сергій Олександрович – ДУ «Інститут урології імені академіка О.Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ; тел.: (044) 486-67-71. *E-mail: prof.vozianov@gmail.com*
ORCID: 0000-0003-3782-0902

Пасечников Сергій Петрович – ДУ «Інститут урології імені академіка О.Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ; тел.: (044) 486-67-71. *E-mail: uroprof1@gmail.com*
ORCID: 0000-0003-1416-1262

Шамраєв Сергій Миколайович – ДУ «Інститут урології імені академіка О.Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ; тел.: (066) 075-97-25. *E-mail: shamraev@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-2765-9193

Степанов Павло Іванович – ДУ «Інститут урології імені академіка О.Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ; тел.: (095) 118-06-00. *E-mail: profurolog@ukr.net*
ORCID: 0000-0002-5750-2357

Information about the author

Vozianov Sergey A. – SI «Academician O.F.Vozianov Institute of Urology of NAMS of Ukraine», Kyiv; tel.: (044) 486-67-71. *E-mail: prof.vozianov@gmail.com*
ORCID: 0000-0003-3782-0902

Pasechnikov Sergey P. – SI «Academician O.F.Vozianov Institute of Urology of NAMS of Ukraine», Kyiv; tel.: (044) 486-67-71. *E-mail: uroprof1@gmail.com*
ORCID: 0000-0003-1416-1262

Shamrayev Sergey N. – SI «Academician O.F.Vozianov Institute of Urology of NAMS of Ukraine», Kyiv; tel.: (066) 075-97-25. *E-mail: shamraev@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-2765-9193

Stepanov Pavlo I. – SI «Academician O.F.Vozianov Institute of Urology of NAMS of Ukraine», Kyiv; tel.: (095) 118-06-00. *E-mail: profurolog@ukr.net*
ORCID: 0000-0002-5750-2357

ПОСИЛАННЯ

- World Health Organization. Global tuberculosis report 2021: executive summary [Internet]. Geneva: WHO; 2021. 57 p. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240037021>
- Bellendir EN, Dolgova IB. About the defeats of kidneys at different forms and localizations of tuberculosis. *Nephrol.* 1993;(3):33-5.
- Dolgova IB, Ariel BM. Nonspecific renal lesions in patients with pulmonary tuberculosis. *Nephrol.* 2002;6(2):28-34.
- Kolpakova TA. Medicinal nephropathy in patients with pulmonary tuberculosis with a burdened allergic anamnesis. *Tuberculosis Illnesses Lights.* 2016;94(10):40-3. doi: 10.22328/2077-9828-2018-10-2-28-42
- Rassokhin W, Bobrovickaya TM, Belyacov NA. Kidney damage in HIV infection. Medicinal damage. Diagnostic and treatment issues. 2018;10(2):28-42. doi: 10.22328/2077-9828-2018-10-2-28-42
- United Nations Programme on HIV/AIDS. Global HIV & AIDS statistics. Fact Sheet. Geneva: UNAIDS; 2021. 6 p.
- Volgina GV, Gadzhikulieva MM. Chronic kidney disease in HIV-infected patients (causes, diagnosis, management principles). *Nephrol Dialysis.* 2016;18(3):251.
- Yuschuk ND, Volgina GV, Gadzhikulieva MM, Martinov UV, Kocharyan KA. Variants of kidney damage in ПШМ infection. *Therapeutic archive.* 2008;(12):78-81.
- Tsentr medychnoyi statystyky Ministerstva okhorony zdorovya. Pokaznyky zakhvoryuvanosti na tuberkuloz ta diyaliznist protytuberkul'oznykh zakladiv Ukrainy za 2019 rik [Internet]. Statystychnyy dovidnyk DZ Tsentr medychnoyi statystyky MOZ Ukrainy. Kyiv: Tsentr medychnoyi statystyky MOZ Ukrainy; 2020. Dostupno na: <http://medstat.gov.ua/ukr/MMXX.html>
- Kamyshan IS, Pogrebinskiy VM. Tuberculosis of the urinary organs – Kyiv: Zdorovya; 1987. 184 s.
- Kulchavenya EV. Difficulties of diagnostics of tuberculosis of the genitourinary system. Novosibirsk: Jupiter; 2004. 108 s.
- Kulchavenya EV, Brizhatyuk EV, Baranchukova AA. Treatment of patients tuberculosis of urinary bladder and prostate (monograph). Chisinau: LAMBERT Academic Publishing; 2014. 59 s.
- Kulchavenya EV. Some questions of phthiisouriology (monograph). Chisinau: Lambert Academic Publishing; 2014. 81 s.
- Kulchavenya E.V., Krasnov V.A., Mordyk A.V. Almanac of extrapulmonary tuberculosis. Novosibirsk: Sibprint; 2015. 247 s.
- Kamyshan IS, Fedun ZV, Stepanov PI. Tuberculosis of the genitals of men and women. Donetsk: Express; 2002. 278 s.
- Kamyshan IS. Guide to tuberculosis of the urogenital organs. Kyiv: Nichlava; 2003. 496 s.
- Kamishan IS, Heyev YUV, Stepanov PI, Zyablitsev SV, Chornobrytsiv PA, Reznikov DB ta in., vynakhidnyky. Kamishan IS, Heyev YUV, Stepanov PI, Zyablitsev SV, Chornobrytsiv PA, Reznikov DB ta in., patentovlasnyky. Sposib diahnozyky urohenital noho tuberkulezu. Patent Ukrainy № 33776 O. 2001 Lyut 15.
- Brizhatyuk YEV, Kul'chavenya YEY, Baranchukova AA, Cherednichenko AG, Klimova IP. Transrektal'naya punktsionnaya biopsiya prostaty pod ul'trazvukovym kontrolem v diagnostike tuberkuleza prostaty. V: Material VIII mezhreg. nauch.-prakt. konf. urologov Sibiri Innovatsionnyye tekhnologii v urologii. 2009 Maya 28-29; Omsk. Omsk: Omskaya gosudarstvennaya meditsinskaya akademiya Roszdruva RF; 2009. 120 s.
- Borovikov VP, Borovikov IP. STATISTICA. Statistical analysis and processing of data in the environment of Windows. A publ. 2th, stereotype. Moscow: Informative-publishing house Filin; 1998. 608 s.
- Vlasov VV. Dokazatel'naya meditsina: metody terapii i profilaktiki. *Therapia. Ukr med vistnik.* 2006;(11-12):52-4.
- Ministry of Health of Ukraine. Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care «Tuberculosis» [Internet]. 2014. Order № 620. 2014 September 04. Available at: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0620282-14#n2022>
- Ivanova IE. Chronic kidney disease in children and adolescents [Internet]. *Chuvashia Health Journal.* Issue. 3. 2013. Available at: https://giduv.com/journal/numbers/2013/3/xronicheskaja_bolezn_pochek_u_detej.
- Mtvralashvili DA, Veselov W, Galyaev AV, Veselov W. Experience in the use of polyethylene glycol preparations for preparation for endoscopic examinations and interventions. *General Med.* 2016;(3):85-8.

Стаття надійшла до редакції 29.12.2021. – Дата першого рішення 05.01.2022. – Стаття подана до друку 02.02.2022

Дексмететомідин у програмі мультимодальної малоопіоїдної анестезії під час проведення лапароскопічних оперативних втручань в урології

Т.В. Овсієнко

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ
 «ДУ «Інститут урології імені академіка О.Ф. Возіанова НАМН України»
 (раніше – ДУ «Інститут урології НАМН України»), м. Київ

Дексмететомідин – високоселективний агоніст α_2 -адренорецепторів, який став цінним компонентом малоопіоїдної мультимодальної анестезії та забезпечує седативні, анксиолітичні і знеболювальні ефекти.

Мета дослідження: оцінювання ефективності використання дексмететомідину в програмі мультимодальної малоопіоїдної анестезії під час проведення лапароскопічних оперативних втручань на нирках.

Матеріали та методи. Обстежено 55 пацієнтів, яким були виконані лапароскопічні операції на нирках в умовах двох різновидів загальної анестезії.

Усіх пацієнтів оперували в умовах ендотрахеального наркозу. Індукція: внутрішньовенно пропофол 2 мг/кг, фентаніл 1,5–2 мкг/кг, атракуріум 0,6 мг/кг. Підтримка анестезії: севофлуран (МАК – 1,44±0,25об.%).

У Групі 1 анальгетичний ефект загальної анестезії забезпечувався внутрішньовенно введенням фентанілу в дозі 3,89±2,1 мкг/кг/год. У Групі 2 використовувалась мультимодальна малоопіоїдна анестезія фентанілом в дозі 2,38±1,01 мкг/кг/год з додаванням дексмететомідину в дозі 0,7 мкг/кг/год.

Ефективність антиноцицептивного захисту оцінювали за динамікою змін концентрацій стресових гормонів (кортизолу, АКТГ), показників гемодинаміки (артеріального тиску, середнього артеріального тиску та ЧСС), концентрації глюкози крові та оцінкою болю за шкалою ВАШ.

Результати. Сумарна середня інтраопераційна доза фентанілу у пацієнтів Групи 1 становила 369,23±16,42 мкг, Групи 2 – 272,41±10,98 мкг (p<0,05).

У хворих Групи 1 зафіксоване зростання плазматичної концентрації АКТГ на 111,86% (p<0,01) з 25,7±2,1 пг/мл до 54,45±5,43 пг/мл (дослідження проводилось до початку оперативного втручання та після закінчення операції), що супроводжувалось статистично достовірним підвищенням концентрації кортизолу з 371,0±32,32 нмоль/л до 562,72±45,37 нмоль/л (на 51,67%) (p<0,01).

У хворих групи 2 (групи дексмететомідину) зафіксовано підвищення АКТГ з 26,25±2,3 пг/л до 46,88±2,36 пг/л (на 78,59%) (p<0,01), що супроводжувалось статистично недостовірним інтраопераційним підвищенням концентрації кортизолу з 393,51±25,0 нмоль/л до 436,37±34,92 нмоль/л – усього на 10,89% (p>0,05).

Концентрації глюкози крові в ранній післяопераційний період в обох групах становили 6,79±0,31 ммоль/л і 6,29±0,24 ммоль/л відповідно (p>0,05).

Показники гемодинаміки та BIS, що підтримували в межах 44±6,4%, свідчили про адекватність анестезіологічного забезпечення та достатній рівень анестезії у всіх пацієнтів.

Висновки. Використання дексмететомідину в програмах мультимодальної малоопіоїдної анестезії забезпечує повноцінний/адекватний антиноцицептивний захист під час проведення лапароскопічних оперативних втручань на нирках та знижує стресову реакцію організму на оперативне втручання.

Ключові слова: мультимодальна малоопіоїдна анестезія, хірургічний стрес, антиноцицептивний захист, лапароскопічні оперативні втручання.

Dexmedetomidine in the program of multimodal low-opioid anesthesia during laparoscopic surgery in urology

T.V. Ovsienko

Dexmedetomidine, a highly selective α_2 -adrenergic agonist, has become a valuable component of low-opioid multimodal anesthesia, providing sedative, anxiolytic and analgesic effects.

The objective: to evaluate the effectiveness of using dexmedetomidine in a multimodal low-opioid anesthesia program for laparoscopic renal surgery.

Materials and methods. 55 patients who underwent laparoscopic renal surgery under two types of general anesthesia were included.

All patients underwent surgery under general anesthesia with tracheal intubation. Induction: intravenous propofol 2 mg/kg, fentanyl 1.5–2 μ g/kg, atracurium 0.6 mg/kg. Anesthesia maintenance: sevoflurane (MAC – 1.44±0.25 vol.%).

In group 1 analgesia was provided with fentanyl 3.89±2.1 μ g/kg/h. Multimodal low-opioid anesthesia with fentanyl 2.38±1.01 μ g/kg/h combined with dexmedetomidine 0.7 μ g/kg/h was used in group 2.

The efficacy of antinociceptive protection was assessed by the dynamics of changes in the levels of stress hormones, hemodynamic parameters, and blood glucose concentrations.

Results. The total average doses of fentanyl used during the entire period of anesthesia were: $369.23 \pm 16.42 \mu\text{g}$ in group 1, $272.41 \pm 10.98 \mu\text{g}$ in group 2 ($p < 0.001$).

In patients of the control group 1, an increase in the plasma concentration of adrenocorticotrophic hormone by 111.86% ($p < 0.01$) from $25.7 \pm 2.1 \text{ pg/ml}$ to $54.45 \pm 5.43 \text{ pg/ml}$ was recorded (the study was conducted before the start of surgery and after the end of the operation), which was accompanied by a statistically significant increase cortisol concentration from $371.0 \pm 32.32 \text{ nmol/l}$ to $562.72 \pm 45.37 \text{ nmol/l}$ (by 51.67%) ($p < 0.01$).

In patients of the second group (dexmedetomidine group), an intraoperative increase in the plasma concentration of adrenocorticotrophic hormone was recorded from $26.25 \pm 2.3 \text{ pg/l}$ to $46.88 \pm 2.36 \text{ pg/l}$ (by 78.59%) ($p < 0.01$), which was accompanied by a statistically insignificant intraoperative increase in cortisol concentration from $393.51 \pm 25.0 \text{ nmol/l}$ to $436.37 \pm 34.92 \text{ nmol/l}$ – only by 10.89% ($p > 0.05$).

Blood glucose concentrations in the early postoperative period in the both groups were $6.79 \pm 0.31 \text{ mmol/l}$ and $6.29 \pm 0.24 \text{ mmol/l}$, respectively ($p > 0.05$).

Hemodynamic parameters and BIS, which was maintained within $44 \pm 6.4\%$, indicated the adequacy of anesthesia and analgesia in both groups.

Conclusions. The use of dexmedetomidine in multimodal low-opioid anesthesia for laparoscopic renal surgery provides the greatest antinociceptive protection and reduces the stress response to surgery.

Keywords: multimodal low-opioid anesthesia, surgical stress, antinociceptive protection, laparoscopic surgery.

Дослідження проведено в рамках науково-дослідної роботи кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика «Розробка інноваційних технік анестезії та інтенсивної терапії», № держ. реєстрації 0119U101724.

Ключова стратегія щодо покращення антиноцицептивного захисту організму від операційної травми передбачає застосування мультимодального підходу до знеболювання та зниження використання наркотичних анальгетиків-опіоїдів [1, 2].

Одним із головних компонентів загальної анестезії є анальгетичний, який традиційно забезпечується застосуванням наркотичних анальгетиків.

Останнім часом привернув до себе увагу дексмететомідин – анальгетик центральної дії, високоселективний агоніст альфа-2-адренорецепторів стовбуру головного мозку, який забезпечує седативні, анксиолітичні та знеболювальні ефекти, що необхідні для потенціювання периопераційної та післяопераційної анальгезії. Ці властивості роблять його важливим компонентом малоопіоїдної мультимодальної анестезії (ММА), особливо у контексті забезпечення адекватного антиноцицептивного захисту, антистрессового ефекту, стабілізації гемодинаміки та профілактики виникнення післяопераційного делірію [3, 4].

У роботах A. Le Bot, G. Blandszun та ін. відзначалось, що пацієнти були задоволені терапією дексмететомідином, оскільки спостерігалось суттєве зменшення болю і частоти післяопераційної нудоти та блювання (ПОНБ). X. Wang та ін. у своїх дослідженнях також демонструють ефективність дексмететомідину для контролю післяопераційного болю [5–7].

У мета-аналізі, проведеному G. Blandszun та співавторами у 1792 пацієнтів, дексмететомідин знижував на 30% споживання опіоїдів на 2-у добу після операції. Дексмететомідин має більш сильну знеболювальну дію, ніж клонідин та парацетамол [5].

У роботі H. Unlugenc та співавторів було показано, що при передопераційному уведенні однократної дози 1 мкг/кг дексмететомідину за 10 хв до індукції в наркоз знижується післяопераційне вживання опіоїдів [8].

Мета дослідження: порівняння ефективності використання дексмететомідину у програмі мультимодальної малоопіоїдної анестезії під час проведення лапароскопічних (ЛПС) оперативних втручань на нирках та загальної анестезії, де для забезпечення антиноцицептивного ефекту застосовували традиційні дози опіатів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проаналізовані результати знеболення 55 пацієнтів, яким були виконані ЛПС операції на нирках різними видами загальної анестезії.

До групи 1 (контрольної) увійшли 26 пацієнтів (жінок – 12, чоловіків – 14), середній вік яких становив $55,0 \pm 2,6$ року, середня маса тіла – $79,57 \pm 3,19 \text{ кг}$. Різновиди операцій: ЛПС кістектомія – 13 пацієнтів, ЛПС резекція нирки – 6, ЛПС пластика мисково-сечовідного сегмента – 5, ЛПС пієлолітомія – 2. Середня тривалість оперативного втручання – $88,26 \pm 8,69 \text{ хв}$, середня тривалість анестезії – $120,76 \pm 8,62 \text{ хв}$.

Група 2 (з використанням дексмететомідину) включала 29 пацієнтів (жінок – 13, чоловіків – 16), середній вік яких становив $47,06 \pm 2,63$ року, середня маса тіла – $74,82 \pm 3,37 \text{ кг}$. Різновиди операцій: ЛПС кістектомія – 8, ЛПС резекція нирки – 11, ЛПС пластика мисково-сечовідного сегменту – 8, ЛПС пієлолітомія – 2. Середня тривалість оперативного втручання – $114,14 \pm 8,93 \text{ хв}$, середня тривалість анестезії – $147,41 \pm 9,25 \text{ хв}$.

Отже, групи були співставні за статтю, віком, різновидом оперативного втручання, тривалістю операції і загальної анестезії, оскільки за цими параметрами достовірних розбіжностей між досліджуваними групами не виявлено ($p > 0,05$).

Усіх пацієнтів прооперовано в умовах ендотрахеального наркозу. Премедикація полягала у застосуванні декскетопрофену в дозі 50 мг внутрішньом'язово за 30 хв до операції. Індукція в загальну анестезію здійснювалась внутрішньовенним уведенням пропофолу в дозі 2 мг/кг , фентанілу в дозі $1,5\text{--}2 \text{ мкг/кг}$, атракуріуму в дозі $0,6 \text{ мг/кг}$. Підтримку анестезії здійснювали інгаляцією севофлурану (МАК – $1,44 \pm 0,25 \text{ об.}\%$). У разі необхідності

посилення нервово-м'язового блоку додатково внутрішньовенно вводили атракуріум у дозі 0,1 мг/кг.

У Групі 1 (26 пацієнтів) анагетичний ефект загальної анестезії забезпечувався внутрішньовенним введенням фентанілу в дозі $3,89 \pm 2,1$ мкг/кг/год на весь час оперативного втручання. У Групі 2 (29 пацієнтів) застосовували мультимодальну малоопіодну анестезію фентанілом у дозі $2,38 \pm 1,01$ мкг/кг/год на весь час оперативного втручання з додаванням дексметомідину в дозі 0,7 мкг/кг/год (інфузію дексметомідину починали одразу після встановлення венозного доступу).

Для контролю глибини анестезії хворим використовували BIS-моніторинг, показники якого підтримувались у межах $44 \pm 6,4\%$. Штучну вентиляцію легень здійснювали повітряно-кисневою сумішшю у режимі нормовентиляції (потік 1 л/хв) $FiO_2 = 50\%$, $PetCO_2 = 35-45$ мм рт.ст. Рівень насичення гемоглобіну периферичної крові киснем (SpO_2) у хворих досліджуваних груп становив 98–100%. За 30 хв до закінчення операції внутрішньом'язово вводили нефопам 20 мг. Після закінчення операції хворі отримували внутрішньовенно парацетамол у дозі 1000 мг.

Знеболення у післяопераційний період проводили декскетпрофеном у дозі 50 мг внутрішньом'язово кожні 8–12 год за вимогою пацієнта. Якщо за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ) біль перевищував 4 бали, то хворі отримували для знеболення опіодні препарати.

Ефективність антиноціцептивного захисту оцінювали за динамікою змін концентрацій стресових гормонів (кортизолу, АКТГ), показників гемодина-

міки (артеріального тиску, середнього артеріального тиску та ЧСС), концентрації глюкози крові та оцінкою болю за ВАШ.

Дослідження проведено з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964–2013 рр.), ІСН GCP (1996 р.), Директиви ЄС № 609 (від 24.11.1986 року), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 року, № 944 від 14.12.2009 року, № 616 від 03.08.2012 року.

Усі учасники були інформовані щодо цілей, організації, методів дослідження та підписали інформовану згоду щодо участі у ньому. Задля забезпечення анонімності пацієнтів були вжиті всі заходи.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз показників периферичної гемодинаміки, які реєстрували до початку оперативного втручання, на етапі індукції в наркоз, після інтубації трахеї, на початку операції, на етапі базисного наркозу та одразу після закінчення операції представлені в табл. 1–3.

Вихідні показники периферичної гемодинаміки у хворих обох груп не мали статистично достовірної різниці. Застосування однотипної ввідної анестезії супроводжувалося однотипними змінами показників периферичної гемодинаміки у пацієнтів обох груп, які статистично між собою не відрізнялись. Після індукції в загальну анестезію пропофолом у дозі 2 мг/кг внутрішньовенно спостерігалось достовірне

Таблиця 1

Показники артеріального тиску під час основних етапів анестезії

Група дослідження	Артеріальний тиск, мм рт.ст.											
	до операції		індукція		інтубація		п/о		підтримання		екстубація	
	АТс	АТд	АТс	АТд	АТс	АТд	АТс	АТд	АТс	АТд	АТс	АТд
Група 1	140,3±2,3	89,5±1,57	108,5±2,65	66,6±2,15	115,3±2,02	72,1±1,6	108,2±1,67	68,1±1,49	105,5±1,52	67,0±1,2	121,3±1,47	78,2±1,36
Група 2	134,5±2,6	87,72±1,71	104,7±2,53	66,97±1,57	110,4±1,8	71,07±1,12	105,9±1,21	68,31±0,99	102,3±1,31	66,9±0,8	115,8±1,25	75,862±0,99

Примітки: АТс – систолічний артеріальний тиск; АТд – діастолічний артеріальний тиск; п/о – початок операції.

Таблиця 2

Показники ЧСС під час основних етапів анестезії

Група дослідження	ЧСС, уд/хв					
	до операції	індукція	інтубація	п/о	підтримання	екстубація
Група 1	79,7±2,07	64,1±1,43	72,8±1,79	67,3±1,47	66,5±1,58	76,7±1,51
Група 2	79,31±1,09	69,57±1,96	71,52±1,92	66,42±1,64	63,0±1,88	68,89±1,35

Примітки: ЧСС – частота серцевих скорочень; п/о – початок операції.

Таблиця 3

Показники САТ під час основних етапів анестезії

Група дослідження	САТ, мм рт.ст.					
	до операції	індукція	інтубація	п/о	підтримання	екстубація
Група 1	106,4±1,74	80,58±2,23	86,47±1,68	81,48±1,45	79,8±1,16	92,57±1,3
Група 2	103,3±1,96	79,54±1,82	84,18±1,23	80,83±0,94	78,07±0,89	89,17±1,01

Примітки: САТ – середній артеріальний тиск; п/о – початок операції.

Динаміка концентрації АКТГ в плазмі крові

Група дослідження	До операції, пг/мл	Після операції, пг/мл	Темп приросту АКТГ, %	p
Група 1	25,7±2,1	54,45±5,43	111,86	<0,01
Група 2	26,25±2,3	46,88±2,36	78,59	<0,01

Примітка. p – Оцінка вірогідності різниці до та після операції.

Динаміка концентрації кортизолу в плазмі крові

Група дослідження	До операції, нмоль/л	Після операції, нмоль/л	Темп приросту кортизолу, %	p
Група 1	371,0±32,32	562,72±45,37	51,67	<0,01
Група 2	393,51±25,0	436,37±34,92	10,89	>0,05

Примітка. p – Оцінка вірогідності різниці до та після операції.

зниження АТс у середньому на 31,54±1,19 мм Нг, АТд – у середньому на 7,24±0,7 мм Нг, середнього артеріального тиску (САТ) – у середньому на 26,31±0,99 мм Нг, частоти серцевих скорочень (ЧСС) – у середньому на 12,9±0,91 за 1 хв порівняно з вихідними показниками. (p<0,05).

Інтубація трахеї супроводжувалась підвищенням АТс, АТд, САТ і ЧСС у пацієнтів Групи 1 і Групи 2 (див. табл. 1–3), а саме: АТс – у середньому на 23,46±0,98 мм Нг, АТд – у середньому на 5,38±0,78 мм Нг, САТ – у середньому на 5,47±0,73 мм Нг, ЧСС – у середньому на 7,7±0,58 за 1 хв порівняно з відповідними показниками етапу індукції в анестезію, зміни були вірогідними (p<0,05).

Безпосередньо перед початком оперативного втручання показники периферичної гемодинаміки у пацієнтів обох груп були практично однаковими (p>0,05). Це спрощувало проведення подальших порівняльних досліджень.

Сумарна середня інтраопераційна доза фентанілу у хворих Групи 1 становила 369,23±16,42 мкг (3,85±0,39 мкг/кг/год), у пацієнтів Групи 2 (дексметомідину) – 272,41±10,98 мкг (2,34±0,19 мкг/кг/год). Загальна доза фентанілу в досліджуваних групах суттєво відрізнялась (p<0,001), середня доза фентанілу (мкг/кг/год) також мала достовірні розбіжності між обома групами (p<0,05).

На етапі підтримки загальної анестезії у пацієнтів дослідних груп показники периферичної гемодинаміки характеризувались стабільністю і статистично достовірно не відрізнялись між собою (див. табл. 1–3) (p>0,05). Отже, на підставі аналізу інтраопераційної динаміки показників периферичної гемодинаміки можна стверджувати, що досліджувані методи загальної анестезії проявляли приблизно однакову антиноцицептивну дію, достатню для повноцінного знеболювання під час проведення лапараскопічних оперативних втручань на нирках.

Отже, за показниками периферичної гемодинаміки не було виявлено підвищення активності симпатичної нервової системи у пацієнтів обох груп. Показники BIS-моніторингу (40–60%) також свідчили

про адекватність анестезіологічного забезпечення та достатній рівень анестезії.

У нормі середня загальна концентрація кортизолу в плазмі становить 375 нмоль/л, або 13,5 мкг/л, максимальна концентрація кортизолу може досягати 700 нмоль/л, або 25 мкг/л. У нормі референтні значення концентрації АКТГ плазми коливаються в межах 7–69 пг/мл [9].

Оперативні втручання на фоні двох досліджуваних методів загальної анестезії супроводжувались підвищенням плазматичних концентрацій АКТГ і кортизолу, однак ступінь цих підвищень був різним, хоча і не виходив за межі фізіологічної норми (табл. 4, 5).

У хворих Групи 1 зафіксовано підвищення плазматичної концентрації АКТГ на 111,86% (p<0,01) – з 25,7±2,1 пг/мл до 54,45±5,43 пг/мл (дослідження проводилось до початку оперативного втручання та після його завершення), що супроводжувалось статистично достовірним підвищенням концентрації кортизолу на 51,67% (p<0,01) – з 371,0±32,32 нмоль/л до 562,72±45,37 нмоль/л.

У хворих Групи 2 (групи дексметомідину) зафіксовано інтраопераційне підвищення плазматичної концентрації АКТГ на 78,59% – з 26,25±2,3 пг/л до 46,88±2,36 пг/л (p<0,01), що супроводжувалось статистично недостовірним інтраопераційним підвищенням концентрації кортизолу на 10,89% (p>0,05) – з 393,51±25,0 нмоль/л до 436,37±34,92 нмоль/л.

Додатковими лабораторними ознаками підвищення активності гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи (ГГНС) є підвищення рівня глікемії [10], підвищення концентрації натрію плазми, зниження діурезу за рахунок зменшення ниркового плазмотку і стимуляції синтезу АДГ [11].

Концентрації глюкози крові і ранній післяопераційний період у хворих обох груп становили 6,79±0,31 ммоль/л і 6,29±0,24 ммоль/л відповідно, що не мало статистично достовірної різниці (p=0,0734). Отже, рівні глікемії свідчили про відсутність суттєвої стимуляції ГГНС на фоні двох досліджуваних різновидів загальної анестезії.

Показники азотвидільної, водовидільної та електролітвидільної функцій нирок у першу добу післяопераційного періоду

Група дослідження	Сечовина, ммоль/л	Креатинін, мкмоль/л	Діурез, мл	Na+, ммоль/л	K+, ммоль/л	Ca++, ммоль/л
Група 1	6,59±0,59	108,66±10,73	1835,41±131,06	136,9 ±0,74	4,07±0,09	1,2±0,02
Група 2	6,33±0,42	92,34±5,33	1767,3±185,36	136,6 ±0,5	3,99±0,07	1,18±0,0,2

За показниками азотвидільної, водовидільної та електролітвидільної функцій нирок статистично достовірної різниці між групами не спостерігалось ($p > 0,05$). Вміст електролітів плазми також вказував на відсутність суттєвої стимуляції ГГНС на фоні проаналізованих методик загальної анестезії. Показники функціонального стану нирок були в межах норми у всіх пацієнтів (табл. 6).

У післяопераційний період у 8 (30,7%) пацієнтів Групи 1 виникла необхідність додаткового знеболення наркотичними анальгетиками (рівень болю за ВАШ перевищував 4 бали). У Групі 2 знеболення опіоїдами потребували 4 (13,8%) хворих. На другу добу після операції всі хворі були активізовані (сидали в ліжку, ходили).

У Групі 1 блювання в післяопераційний період виникло у 5 пацієнтів, у Групі 2 – у 3 пацієнтів. Стандартизований показник післяопераційної нудоти та блювання в Групі 1 становив 19,2%, у Групі 2 – 10,3%.

Слід зазначити, що у жодного хворого не були зафіксовані клінічні ознаки післяопераційного делірію.

За даними дослідження, мінімальна стимуляція ГГНС спостерігалась в умовах ММА з використанням дексметомідину. Більш виражена інтраопераційна стимуляція ГГНС була зафіксована у пацієнтів Групи 1 традиційного інтранаркозного використання наркотичних анальгетиків (фентанілу) (див. табл. 4, 5).

Якщо розглядати АКТГ і кортизол як показники хірургічного стресу та антиноціцептивного захисту, можна стверджувати, що ММА з використанням дексметомідину продемонструвала максимальний антиноціцептивний ефект.

Будь-яке лапароскопічне оперативне втручання на нирках неминуче супроводжується активацією ГГНС, забезпечуючи адаптаційно-компенсаторні реакції організму на операційну травму, які направлені на усунення/зменшення системного запалення і відновлення функцій оперованого/ушкодженого органа [12].

Дексметомідин є потужним, універсальним і високоселективним агоністом альфа-2-рецепторів короткої дії із седативним, анксиолітичним, періопераційним симпатолітичним та снодійним ефектом [13, 14]. У 2008 році FDA схвалило використання дексметомідину для процедурної седатії та для седатії у неінтубованих пацієнтів. Препарат також має знеболювальні, анестезуючі та симпатолітичні властивості [15, 16].

Біотрансформація – основний шлях виведення дексметомідину, водночас менше 1% виводиться у незміненому вигляді. Ниркова недостатність не впливає на дозування дексметомідину, але седативна дія

може тривати довше. Це може бути пов'язано з вищим вмістом незв'язаного препарату [13].

Дексметомідин має двофазну гемодинамічну відповідь. Болюсне введення високих доз дексметомідину може призвести до тахікардії та підвищення артеріального тиску, у той час як болюсне введення низьких доз може знизити артеріальний тиск та зменшити серцевий викид, але зберегти ударний об'єм. Це пов'язано з опосередкованою альфа-2 вазоконстрикцією, яка зрештою призводить до опосередкованої барорецепторами брадикардії та підвищеної активності блукаючого нерва, що призводить до гіпотензії. Дексметомідин також призводить до зниження циркулюючих катехоламінів через його симпатолітичну дію [17–19].

Позитивні ефекти при використанні дексметомідину полягають у зменшенні використання інгаляційних анестетиків, опіоїдів, протиблювотних засобів та кращому контролю болю [20, 21].

Song та ін. продемонстрували, що в групі високого ризику ПОНБ, введення дексметомідину знижувало частоту та тяжкість нудоти [22, 23]. Подібні результати були отримані і в нашому дослідженні.

Дексметомідин – високоселективний агоніст α_2 -адренорецепторів, який став цінним доповненням мультимодального підходу до анестезії. Його седативні, анксиолітичні та знеболювальні властивості роблять його корисним доповненням до протоколу анестезії, особливо у контексті прискореного відновлення після операції [24, 25].

ВИСНОВКИ

1. При проведенні лапароскопічних оперативних втручань на нирках використання мультимодальної малоопіоїдної анестезії з дексметомідином забезпечує адекватний анестетичний/антиноціцептивний ефект і знижує стресову реакцію організму на оперативне втручання.

2. Досліджувана методика малоопіоїдної мультимодальної анестезії дозволяє суттєво зменшити використання рутинних доз наркотичних анальгетиків.

3. На фоні проведення обох різновидів анестезії зберігаються всі адаптаційно-компенсаторні реакції гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи.

4. Зменшення дози періопераційного використання опіоїдів та використання дексметомідину сприяє зменшенню частоти розвитку післяопераційної нудоти та блювання, що підвищує безпеку анестезіологічного забезпечення.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Відомості про автора

Овсієнко Тетяна Вікторівна – Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ; тел.: (063) 355-60-92. E-mail: ovtetvik@gmail.com
ORCID:0000-0003-2131-6867

Information about the author

Ovsiienko Tetiana V. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (063) 355-60-92. E-mail: ovtetvik@gmail.com
ORCID:0000-0003-2131-6867

ПОСИЛАННЯ

1. Buvanendran A, Kroin JS. Multimodal analgesia for controlling acute postoperative pain. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2009;22(5):588-93. doi: 10.1097/ACO.0b013e328330373a.
2. Helander EM, Billeaud CB, Kline RJ, Chris M Harmon, Prabhakar A, Urman RD, et al. Multimodal Approaches to Analgesia in Enhanced Recovery After Surgery Pathways. *Int Anesthesiol Clin.* 2017;55(4):51-69. doi: 10.1097/AIA.000000000000165.
3. Rajan S, Hutcherson MT, Sessler DI, Kurz A, Yang D, Ghobrial M, et al. The Effects of Dexmedetomidine and Remifentanyl on Hemodynamic Stability and Analgesic Requirement After Craniotomy: A Randomized Controlled Trial. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2016;28(4):282-90. doi: 10.1097/ANA.0000000000000221.
4. Naik BI, Nemerget EC, Kazemi A, Fernandez L, Cederholm SK, McMurry TL, et al. The Effect of Dexmedetomidine on Postoperative Opioid Consumption and Pain After Major Spine Surgery. *Anesth Analg.* 2016;122(5):1646-53. doi: 10.1213/ANE.0000000000001226.
5. Blaudszun G, Lysakowski C, Elia N, Tram r MR. Effect of perioperative systemic 2 agonists on postoperative morphine consumption and pain intensity: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiol.* 2012;116(6):1312-22. doi:10.1097/ALN.0b013e31825 681cb.
6. Singh PM, Panwar R, Borle A, Mulier JP, Sinha A, Goudra B. Perioperative analgesic profile of dexmedetomidine infusions in morbidly obese undergoing bariatric surgery: a meta-analysis and trial sequential analysis. *Surg Obes Relat Dis.* 2017;13(8):1434-46. doi: 10.1016/j.soard. 2017.02.025.
7. Wang X, Liu N, Chen J, Xu Z, Wang F, Ding C. Effect of intravenous dexmedetomidine during general anesthesia on acute postoperative pain in adults. *Clin J Pain.* 2018;34(12):1180-91. doi: 10.1097/AJP.0000000000000630.
8. Unlugenc H, Gunduz M, Guler T, Yagmur O, Isik G. The effect of preanaesthetic administration of intravenous dexmedetomidine on postoperative pain in patients receiving patient-controlled morphine. *Eur J Anaesthesiol.* 2005;22(5):386-91. doi:10.1017/s0265021505000669.
9. Lightman SL, Birnie MT, Conway-Campbell BL. Dynamics of ACTH and Cortisol Secretion and Implications for Disease. *Endocr Rev.* 2020;41(3):bnaa002. doi: 10.1210/edrev/bnaa002.
10. Davis G, Fayfman M, Reyes-Umpierrez D, Shahzeena H, Pasquel FJ, Vellanki P, et al. Stress hyperglycemia in general surgery: Why should we care? *J Diabetes Complications.* 2018;32(3):305-09. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2017.11.010.
11. Saadat-Gilani K, Zarbock A, Meersch M. Perioperative Renoprotection: Clinical Implications. *Anesth Analg.* 2020;131(6):1667-78. doi: 10.1213/ANE.0000000000004995.
12. Prete A, Yan Q, Al-Tarrah K, Akturk HK, Prokop LJ, Fares A, et al. The cortisol stress response induced by surgery: A systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2018;89(5):554-67. doi: 10.1111/cen.13820.
13. Weerink MA, Struys MM, Hannivoort LN, Barends CR, Absalom AR, Colin P. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of dexmedetomidine. *Clin pharmacokin.* 2017;56(8):893-913. doi: 10.1007/s40262-017-0507-7.
14. Fan W, Yang H, Sun Y, Zhang J, Li G, Zheng Y, Liu Y. Comparison of the postoperative analgesia of intraoperative dexmedetomidine with and without loading dose following general anesthesia: a prospective, randomized, controlled clinical trial. *Medicine.* 2017;96(7):e6106. doi: 10.1097/MD.00000000000006106.
15. Naaz S, Ozair E. Dexmedetomidine in current anaesthesia practice- a review. *J Clin Diagn Res.* 2014;8(10):GE01-GE4. doi: 10.7860/JCDR/20 14/9624.4946.
16. Shariffuddin II, Teoh WH, Wahab S, Wang CY. Effect of single-dose dexmedetomidine on postoperative recovery after ambulatory ureteroscopy and ureteric stenting: a double blind randomized controlled study. *BMC Anesthesiol.* 2018;18(1):1-8. doi: 10.1186/s12871-017-0464-6.
17. Bellon M, Le Bot A, Michelet D, Hilly J, Maesani M, Brasher C, et al. Efficacy of Intraoperative Dexmedetomidine Compared with Placebo for Postoperative Pain Management: A Meta-Analysis of Published Studies. *Pain Ther.* 2016;5(1):63-80. doi: 10.1007/s40122-016-0045-2.
18. Le Bot A, Michelet D, Hilly J, Dilly MP, Brasher C, Mantz J, et al. Efficacy of intraoperative dexmedetomidine compared with placebo for surgery in adults: a meta-analysis of published studies. *Minerva Anesthesiol.* 2015;81(10):1105-17.
19. Panchgar V, Shetti AN, Sunitha HB, Dhulkhed VK, Nadkarni AV. The effectiveness of intravenous dexmedetomidine on perioperative hemodynamics, analgesic requirement, and side effects profile in patients undergoing laparoscopic surgery under general anesthesia. *Anesth Essays Res.* 2017;11(1):72-7. doi: 10.4103/0259-1162.200232.
20. Xu SQ, Li YH, Wang SB, Hu SH, Ju X, Xiao JB. Effects of intravenous lidocaine, dexmedetomidine and their combination on postoperative pain and bowel function recovery after abdominal hysterectomy. *Minerva Anesthesiol.* 2017;83(7):685-94. doi: 10.23736/S0375-9393.16.11472-5.
21. Peng K, Zhang J, Meng XW, Liu HY, Ji FH. Optimization of Postoperative Intravenous Patient-Controlled Analgesia with Opioid-Dexmedetomidine Combinations: An Updated Meta-Analysis with Trial Sequential Analysis of Randomized Controlled Trials. *Pain Physician.* 2017;20(7):569-96.
22. Wang X, Liu W, Xu Z, Wang F, Zhang C, Wang B, et al. Effect of dexmedetomidine alone for intravenous patient-controlled analgesia after gynecological laparoscopic surgery: a consort-prospective, randomized, controlled trial. *Medicine.* 2016;95(19):e3639.
23. Song Y, Shim JK, Song JW, Kim EK, Kwak YL. Dexmedetomidine added to an opioid-based analgesic regimen for the prevention of postoperative nausea and vomiting in highly susceptible patients: A randomised controlled trial. *Eur J Anaesthesiol.* 2016;33(2):75-83. doi: 10.1097/EJA.0000000000000327.
24. Davy A, Fessler J, Fischler M, LE GM. Dexmedetomidine and general anesthesia: a narrative literature review of its major indications for use in adults undergoing non-cardiac surgery. *Minerva Anesthesiol.* 2017;83(12):1294-308. doi: 10.23736/S0375-9393.17.12040-7.
25. Gurbet A, Basagan-Mogol E, Turker G, Ugun F, Kaya FN, Ozcan B. Intraoperative infusion of dexmedetomidine reduces perioperative analgesic requirements. *Can J Anaesth.* 2006;53(7):646-52. doi: 10.1007/BF03021622.

Стаття надійшла до редакції 29.12.2021. – Дата першого рішення 05.01.2022. – Стаття подана до друку 14.02.2022

Сучасна оцінка застосування ангіоемболізації в радикальному та паліативному хірургічному лікуванні раку нирки (Огляд літератури)

С.В. Головка

Національний військово-медичний клінічний центр «Головний військовий клінічний госпіталь», м. Київ

Частота виявлення нирково-клітинного раку (НКР) в останні роки неухильно зростає як у світі, так і в Україні, і становить відповідно близько 403 000 та 4900 нових випадків на рік. Цей феномен значною мірою зумовлений зростанням популярності візуалізуючих методів дослідження (УЗД, КТ, МРТ) та збільшенням тривалості життя (НКР асоціюється з похилим віком).

Важлива роль нирок у підтриманні гомеостазу, біологічні особливості НКР (тривалий латентний перебіг, схильність до рецидиву, вірогідність синхронного/метахронного ураження контрлатеральної нирки, висока вірогідність метастазів на момент первинної діагностики), високий ризик ускладнень хірургічних втручань в осіб похилого віку стимулюють розроблення та впровадження малоінвазивних органозберігаючих методик абляції. Однією з таких методик є трансартеріальна емболізація (ТАЕ). Її застосування обґрунтоване гіперваскулярним характером НКР. Блокування кровопостачання пухлини може зменшити інтраопераційну крововтрату, об'єм пухлини, вираженість болювого синдрому та гематурії. На сьогодні відома низка публікацій результатів ретроспективних/пілотних досліджень та мета-аналізів, що висвітлюють роль ТАЕ в лікуванні НКР.

Проведено несистемний аналіз сучасних публікацій, в яких висвітлюються ефекти трансартеріальної емболізації в неoad'ювантному та паліативному режимах у пацієнтів з НКР. Пошук релевантних публікацій проводили за ключовими словами в електронних базах даних та у списках літератури відібраних для аналізу статей.

Результати ретроспективних та проспективних досліджень виконання ТАЕ перед резекцією нирки або нефректомією не дають однозначних доказів на її користь. Результати низки досліджень продемонстрували, що неoad'ювантна ТАЕ дозволяє зменшити об'єм крововтрати, скоротити тривалість операції, мінімізувати травмування оточуючих тканин, провести більш повноцінну ерадикацію пухлини, розширити показання для хірургічного втручання, збільшити показники п'яти- та десятирічної канцерспецифічної виживаності після радикального втручання.

Інші дослідження, навпаки, не виявили здатність ТАЕ покращувати канцерспецифічну та загальну виживаність після радикальної нефректомії (РНЕ). Згідно з пілотними даними, ТАЕ не покращує результати хірургічного лікування пацієнтів з НКР та тромбозом нижньої порожнистої вени. Встановлено, що ТАЕ перед венакаватромбектомією асоціюється з більшою тривалістю операції, периопераційною смертністю, частотою післяопераційних ускладнень. Перкутанна абляція при НКР T₁ співставна за результатами з радикальним хірургічним лікуванням, але пов'язана з досить високим ризиком кровотечі (3,5–14%). Показана доцільність проведення ТАЕ (етанол у комбінації з ліпідом або мікросферами) перед радіочастотною абляцією (РА) з метою зниження ризику кровотечі та локального рецидиву у пацієнтів із середнім діаметром пухлини 3,6 см (макс. – 9 см).

Рациональність комбінованого застосування ТАЕ та кріоабляції остаточно не доведена. У пацієнтів з неоперабельними пухлинами або з протипоказаннями до хірургічного втручання ТАЕ дозволяє ефективно контролювати симптоми, досягти циторедукції та збільшити тривалість життя. Ефективність ТАЕ щодо контролю симптомів в паліативному режимі досягає 68–75%.

У ході пілотних досліджень встановлено, що новітні модифікації ТАЕ з додаванням хіміопрепаратів або радіоактивних речовин при НКР здатні викликати більш виражену циторедукцію за даними КТ з контрастуванням.

Необхідні рандомізовані плацебоконтрольовані з достатнім об'ємом вибіркової сукупності дослідження для встановлення показань та ефектів ТАЕ у пацієнтів з НКР.

Ключові слова: нирково-клітинний рак, ангіоемболізація, трансартеріальна емболізація, неoad'ювантна терапія, паліативне лікування, нефректомія, резекція нирки, малоінвазивне лікування, перкутанна абляція.

Current assessment of the use of angioembolization in radical and palliative surgical treatment of kidney cancer (Literature review)

S.V. Golovko

The incidence of new cases of renal cell carcinoma (NCC) in recent years has been steadily increasing both in the world and in Ukraine, and is about 403,000 and 4,900 per year, respectively. This phenomenon is largely due to the growing popularity of imaging methods (ultrasound, CT, MRI) and increased life expectancy (NCC is associated with old age).

The important role of the kidneys in homeostasis maintaining, biological features of NCC (long latent course, susceptibility to recurrence, the likelihood of synchronous/metachronous contralateral kidney damage, high probability of metastases

at the time of primary diagnosis), high risk of complications of surgical interventions stimulate organ-preserving ablation techniques. Trans-arterial embolization (TAE) is one of them. Its use is justified by the hypervascular nature of NCC. Presumably, blocking the blood supply to the tumor can reduce intraoperative blood loss, tumor volume, severity of pain, and hematuria. To date, a number of publications of retrospective/pilot studies and meta-analyses have emerged that highlight the role of TAE in the treatment of NCC.

A non-systematic analysis of previous publications was conducted, which highlight the effects of trans-arterial embolization in neoadjuvant and palliative regimens in patients with NCC. Search for relevant publications was conducted by keywords in electronic databases and bibliographies of selected articles for analysis.

The results of retrospective and prospective studies of TAE before kidney resection or radical nephrectomy (RNE) do not provide clear evidence in its favor. A number of studies have shown that neoadjuvant TAE allows to: reduce blood loss, reduce the duration of surgery, minimize injury to surrounding tissues, conduct a more complete eradication of the tumor, expand the indications for surgery, increase the rates of 5 and 10 years of cancer-specific survival after radical intervention.

Other studies, on the other hand, have found no ability for TAE to improve cancer-specific and overall survival after RNE. Also, according to pilot data, TAE does not improve the results of surgical treatment of patients with NCC and inferior vena cava thrombosis. It was found that TAE before venacavotomectomy is associated with greater: duration of surgery, perioperative mortality, frequency of postoperative complications. Percutaneous ablation in NCC T₁ is comparable in results to radical surgical treatment, but is associated with a fairly high risk of bleeding (3.5–14%). It is shown that TAE (ethanol in combination with lipiodol or microspheres) before radiofrequency ablation (RA) to reduce the risk of bleeding and local recurrence in patients with an average tumor diameter of 3.6 cm (max – 9 cm).

The rationality of the combined use of TAE and cryoablation has not been conclusively proven. In patients with inoperable tumors or with contraindications to surgery, TAE can effectively control symptoms, achieve cytoreduction, and increase life expectancy. The effectiveness of TAE in the control of symptoms in palliative mode reaches 68-75%.

In pilot studies, it was found that the latest modifications of TAE with the addition of chemotherapeutics or radioactive substances in NCC can cause more pronounced cytoreduction according to CT with contrast.

Randomized placebo-controlled, sufficiently sampled studies are mandatory to establish the indications and effects of TAE in patients with NCC.

Keywords: renal cell carcinoma, angioembolization, transarterial embolization, neoadjuvant therapy, palliative treatment, nephrectomy, kidney resection, minimally invasive treatment, percutaneous ablation.

За даними GLOBOCAN, щорічно у світі виявляють близько 403 тис. хворих на рак нирки [1]. Кожен рік у США діагностують понад 64 тис. нових випадків злоякісних новоутворень нирки [2]. Водночас нирково-клітинний рак (НКР) становить приблизно 4% від усіх онкологічних захворювань, що виявляють щорічно у США [42]. Також цікаво відзначити: щорічно НКР діагностують у 254 000 чоловіків та у 148 000 жінок, що відображує відносний гендерний ризик як 1,7:1 (співвідношення чоловіків до жінок) [1].

В Україні щорічно виявляють близько 4900 нових випадків НКР [48].

Незважаючи на те, що парціальна нефректомія (ПНЕ) та радикальна нефректомія (РНЕ) наразі вважаються «золотим стандартом», у лікуванні НКР все більшу роль відіграють малоінвазивні перкутанні абляційні методики. Застосування радіочастотної та мікрохвильової кріоабляції, а також необоротної електропорації обґрунтовано у пацієнтів, що мають протипоказання або відмовляються від нефректомії [5, 43–45]. Крім того, перкутанна абляція демонструє подібні до ПНЕ онкологічні результати на стадії T1N0M0 [6]. Можна спрогнозувати, що в умовах, коли широке використання в клінічній практиці візуалізуючих методів (УЗД, МРТ) приводить до збільшення частоти виявлення асимптоматичних пухлин малих розмірів та з низьким потенціалом агресії, затребуваність мінімально-інвазивних підходів буде тільки зростати [7, 8].

Гіперваскулярна природа НКР дозволяє включити в його терапевтичну парадигму ангіоемболізацію. Остання може використовуватись як в якості доповнення до хірургічної та фокальної абляції, так і в са-

мостійному режимі (паліативне лікування). Справді, блокуючі кровопостачання пухлини, трансартеріальна емболізація (ТАЕ) має потенціал зменшувати інтраопераційну крововтрату [1], об'єм пухлини [2], вираженість болювого синдрому та гематурії [11]. Однак на відміну від таких патологій, як травма нирки, ренальна ангіоміоліптома, ниркова кровотеча, за яких ТАЕ вже стала рекомендованою методикою [3, 10, 46], у разі НКР вона є відносно «молодою» технологією і потребує подальшої модифікації режимів та матеріалів з урахуванням показників клінічної та онкологічної ефективності [4, 9, 47].

Новітні розробки у сфері візуалізуючих методик, мікрокатетерів, мікрострун, емболізаційних агентів можуть розширити клінічні показання для застосування ТАЕ при НКР. За цих обставин був проведений огляд сучасних публікацій, що висвітлюють технічні аспекти застосування ТАЕ при НКР та можливий спектр клінічних показань.

Анатомічні аспекти ангіоархітекtonіки нирки

Ниркові артерії найбільш часто відходять від антеролатеральної поверхні абдомінальної аорти на рівні L1-L2 хребців. Більшість хворих мають одну ліву та одну праву ниркову артерію. Проте приблизно у 25% пацієнтів фіксують додаткову верхньо- або нижньополярну ниркову артерію, яка кровопостачає відповідні ренальні сегменти [13]. На рівні воріт нирки основна ниркова артерія поділяється на передню та задню гілки. Далі кожна із цих гілок додатково розгалужується на верхню, середню та нижньополярну артерії. Зазначені сегментарні артерії послідовно поділяються в паренхімі на інтерлобарні артерії, що далі переходять в аферентні артеріоли ниркового клубочка.

Сучасні клінічні показання до ТАЕ при НКР*Артеріальна емболізація нирки перед нефректомією*

Незважаючи на відносну безпеку, в більшості випадків пухлини нирки малих розмірів (особливо низького грейду), такі, як РНЕ, так і ПНЕ, можуть створювати певний ризик у деяких хворих, особливо за наявності важкої супутньої патології, перенесених хірургічних втручань на органах черевної порожнини та заочеревинного простору, що може ускладнити виконання хірургічного доступу.

Одним із найбільш частих ускладнень РНЕ та ПНЕ є кровотеча, що виникає внаслідок інтенсивної васкуляризації самої нирки, з одного боку, та підвищеного кровопостачання пухлини нирки, з іншого боку (як доведено у більшості випадків НКР) [9, 23]. Ризик життєво загрозливої кровотечі (що може виникати як інтраопераційно, так і післяопераційно) та необхідності додаткових оперативних втручань підвищується за наявності пухлин великих розмірів та складних варіантах хірургічних операцій [24, 25].

Враховуючи вказані факти, преопераційна ТАЕ нирки є привабливою методикою зменшення (попередження) інтраопераційної кровотечі [4]. Проте на сьогодні не існує рандомізованих контрольованих досліджень, що виконувались з метою визначення доцільності ТАЕ перед проведенням парціальної нефректомії з приводу НКР. Деякі попередні ретроспективні дослідження, що оцінювали роль використання артеріальної емболізації нирки перед її резекцією, повідомили про зменшення інтраопераційної крововтрати, скорочення тривалості операції та мінімізацію травмування оточуючих тканин, що дозволяє виконати більш повноцінну резекцію [4, 22]. Однак висока вартість емболізуючих матеріалів, неоднозначність нещодавно проведених проспективних досліджень та зростаюча доступність методів фокальної абляції погіршують перспективи для застосування ТАЕ в неoad'ювантному режимі.

Останні проспективні та ретроспективні дослідження повідомляють про неоднозначні результати застосування емболізації нирки при НКР, що дещо обмежує широке впровадження наведеної вище методики. Наприклад, ретроспективний аналіз результатів застосування ТАЕ у 66 пацієнтів з НКР перед ПНЕ продемонстрував зменшення крововтрати та тривалості операції [26].

ТАЕ у неoad'ювантному режимі здатна зменшувати інтраопераційну крововтрату та надає можливість виконувати ПНЕ у пацієнтів з пухлинами великих розмірів та з більшим локальним ураженням. Однак цей ефект був зареєстрований у малочисельній групі (n=8)] [27]. В іншому дослідженні за участю 118 пацієнтів (2 з яких не відповідали критеріям включення) було встановлено, що неoad'ювантна ТАЕ статистично значуще покращує 5-річну та 10-річну канцер-специфічну виживаність після РНЕ. Недоліком цього дослідження була відсутність стратифікації популяції за віком, статтю, стадією, розмірами пухлини та грейдом [28].

Інші дослідники, що порівнювали неoad'ювантну ТАЕ+РНЕ з РНЕ за показниками канцер-специфічної та загальної виживаності у 227 хворих на НКР, навпа-

ки, не встановили достовірних розбіжностей між ними [29]. Більш того, в групі хворих тільки після хірургічного втручання реєстрували меншу крововтрату. Зрештою, доцільність проведення неoad'ювантної ТАЕ для покращення результатів хірургічного лікування пацієнтів з НКР та тромбозом нижньої порожнистої вени також не була доведена. Навіть при достовірному меншому рівні крововтрати в групі, де проводили ПНЕ з венакаватромбектомією після ТАЕ, тривалість операції, периопераційна смертність та частота післяопераційних ускладнень були більшими [30].

З огляду на суперечливість даних та притаманні недоліки ретроспективних аналізів, остаточний висновок щодо доцільності проведення ТАЕ в неoad'ювантному режимі пацієнтам з НКР, яким показані ПНЕ/РНЕ, має бути зроблений за результатами рандомізованих досліджень та мета-аналізів.

Трансартеріальна емболізація перед перкутанною абляцією

Перкутанна абляція під візуалізаційним контролем є доцільною малоінвазивною альтернативою в лікуванні НКР у хворих, що мають протипоказання до традиційного хірургічного втручання або відмовляються від нього. Зазначена методика має подібні результати порівняно з ПНЕ з первинною локалізацією процесу T1 [6]. Перкутанну абляцію можна виконувати під ультразвуковим (УЗ) наведенням або за допомогою КТ-візуалізації. Наразі існує декілька аблятивних технологій, що включають радіочастотну абляцію (РЧА), мікрохвильову абляцію (МХА), кріоабляцію (КА) та незворотню електропорацію (НЕП).

Кожна з перерахованих методик має власні переваги, тому доцільно, щоб фахівець володів більш ніж однією технологією. На сьогодні немає достатніх доказів щодо того, яка модальність має кращі онкологічні результати лікування НКР, тому вибір конкретного методу абляції залежить переважно від оперуючого хірурга [2]. При виконанні ПНЕ методом абляції одним з найбільш частих ускладнень залишається кровотеча, що зустрічається у 3,5–14% випадків [31, 32]. Саме тому виконання ТАЕ пухлини перед перкутанною абляцією спроможне зменшити ризик важкої кровотечі [21].

Проте на сьогодні відсутні публікації результатів проспективних рандомізованих досліджень, що підтверджують наведену вище гіпотезу, хоча існують декілька ретроспективних робіт. В одному з ранніх пілотних досліджень автори виконали емболізацію 12 хворим на НКР з розмірами пухлини, що коливались від 3,5 до 9 см [15]. Процедура була виконана за допомогою етанолу в комбінації з ліпідолом або мікросферами (200 μm). Далі виконували перкутанну радіочастотну абляцію (РЧА). Усі пухлини значно зменшились у розмірах та залишалися контрольованими протягом 13 міс спостереження, випадків кровотечі не зафіксовано. Слід зазначити, що більшість опублікованих на сьогодні повідомлень, присвячених використанню ТАЕ перед перкутанною абляцією, базувались на дуже малих за чисельністю групах.

У найбільшому за чисельністю дослідженні повідо-

мляється про проведення ТАЕ перед РЧА 31 пацієнту із середнім діаметром пухлини 3,1 см (1,2–6,5 см) [18]. К. Agima та співавт. під час цього дослідження проводили емболізацію за допомогою етанолу в комбінації з ліпідолом або мікросферами за 6 діб до виконання перкутанної РЧА. У даної групи не зафіксовано випадків локального рецидиву при діаметрі пухлини менше 4 см (загальна частота локального рецидиву – 2,8%). Клінічно значущих кровотеч не зареєстровано.

Серії з меншою кількістю хворих оцінювали доцільність та безпеку ТАЕ, яку виконували безпосередньо перед перкутанною РЧА у десяти хворих на НКР (середній діаметр пухлини 3,1 см; коливання 1,8–6,6 см) [16]. Автори повідомили, що у більшості пацієнтів процедура досягла поставленої мети: у жодного з них не було зареєстровано клінічно значущої кровотечі та ознак локального рецидиву. Основним недоліком значених досліджень є те, що в жодне дослідження не було включено пацієнтів контрольної групи для проведення порівняльного аналізу.

Нещодавно були опубліковані два ретроспективних дослідження, в яких автори отримали контраверсійні дані, оцінюючи результати перкутанної КА з попередньою ТАЕ та без неї.

У першому дослідженні 17 результатів лікування НКР із середнім діаметром пухлини 3,6 см, яким виконана КА в монорежимі, порівнювали з виходами 4 хворих із застосуванням комбінованого підходу ТАЕ та КА (середній діаметр пухлини становив 4 см) [33]. Незважаючи на малу чисельність спостережень, авторам вдалося довести, що за наявності однакових розмірів пухлин ТАЕ+КА має статистично достовірну та клінічно вагому перевагу над КА щодо зниження частоти ускладнень.

В іншому дослідженні з більшою кількістю пацієнтів (27 осіб) у 9 з них виконані ТАЕ+КА (середній діаметр пухлини – 5,2 см), а у 18 – виключно КА (середній діаметр пухлини – 4,6 см). Виконано скоригований аналіз показників ефективності та безпечності за віком, статтю та діаметром пухлини [34]. Дві групи були співставні за геометрією пухлини, але відрізнялись індексом коморбідності Чарльсона.

У дослідженні не було встановлено відмінностей між двома групами хворих за показниками технічної успішності, частотою ускладнень, рівнем крововтрати та частотою локальних рецидивів. Це дозволило авторам дійти висновку, що необхідні подальші проспективні дані з більшою кількістю пацієнтів для оцінювання ролі ТАЕ, що виконується перед перкутанною абляцією у хворих на НКР.

Трансартеріальна емболізація в паліативному режимі

Класичну тріаду симптомів НКР, що включають гематурію, біль та пухлину, яка пальпується, на сьогодні реєструють приблизно у 5% хворих. Але навіть за наявності вказаних симптомів подальше прогресування пухлинного процесу є досить повільним протягом тривалого часу [35].

Враховуючи це, слід відзначити, що у близько 30% хворих спостерігаються дистантні метастази на момент первинної діагностики захворювання, що виключає мож-

ливість радикального хірургічного втручання або ендоскопічних операцій під візуалізаційним контролем [35]. Для цієї категорії хворих проведення системної терапії є основним видом лікування, хоча повноцінний ефект даної опції досягається досить рідко.

Артеріальна емболізація нирки була використана в серії з невеликою кількістю випадків з паліативною метою для контролю таких симптомів НКР, як біль, гематурія та паранеопластичний синдром. Наприклад, одне з найбільших досліджень оцінило результати ТАЕ у 73 хворих з явищами гематурії та/або болем [36]. ТАЕ була успішною, припинила гематурію у всіх пацієнтів та зменшила біль у 72% випадків. Робота з меншою кількістю хворих на НКР (25 випадків), які мали неоперабельну пухлину або важку супутню патологію, виявила, що у 17 (68%) із 25 пацієнтів був досягнутий контроль симптомів. Крім того, у 5 хворих відбулося зменшення об'єму пухлини після емболізації [37].

Подібні результати були підтверджені в іншому дослідженні, що довело ефективний контроль гематурії та болю в групі неоперабельних хворих на НКР методом ТАЕ [38]. Тільки в одному дослідженні порівнювались результати між групою хворих, яким виконана ТАЕ, з групою пацієнтів, що отримували консервативне паліативне лікування з приводу НКР [39]. Зокрема, в цьому дослідженні 24 пацієнти з неоперабельним НКР отримали ТАЕ та були порівняні з 30 хворими, яким не проводили ТАЕ. Досліджувані групи достовірно не відрізнялись за показниками статусу коморбідності, діаметра пухлини, венозної інвазії, ураженням лімфовузлів, фактом проведення ад'ювантної терапії, кількістю метастазів. У 75% випадків після виконання ТАЕ підтверджений ефективний симптоматичний контроль. Більш того, хворі в групі ТАЕ мали кращі показники загальної виживаності (229 діб проти 116).

Отже, незважаючи на відсутність досліджень з високим рівнем доказовості щодо суттєвої ролі ТАЕ у лікуванні місцевопоширеного та метастатичного НКР, використання зазначеної методики може забезпечити певний ефект для окремої групи хворих з явищами гематурії та/або болю.

Нові концепції

Крім профілактичної емболізації з метою зменшення геморагічних ускладнень хірургічного втручання або перкутанної абляції, наявність гіперваскуляризації НКР може також забезпечити самостійне застосування ТАЕ в лікуванні новоутворень. Наприклад, одне з останніх проспективних контрольованих досліджень порівняло результати застосування ТАЕ з трансартеріальною хемоемболізацією (ТАХЕ) у 12 хворих у передопераційному режимі [40]. При застосуванні ТАХЕ хемоемболізаційний агент (доксирубіцин) прикріплюється до емболізаційного агента (клінічно створена бусина). Теоретично додатковий ефект хіміотерапевтичного агенту мав підвищити цитотоксичність. У кожному групі було рандомізовано включено по 6 хворих. Середній діаметр пухлини становив 3,2 см. Відповідь до ТАЕ та ТАХЕ визначалась шляхом візуалізації перед хірургічним втручанням та гістологічно у післяопераційний період. ТАХЕ спри-

чинувало значно більший ступінь некрозу (що підтверджувалось постпроцедурною КТ-візуалізацією), хоча гістологічно зазначені зміни не були підтверджені. Важливо, що не було зафіксовано жодних ускладнень. Автори дійшли висновку, що сучасні хірургічні та аблятивні технології повинні розглядатись як перша лінія терапії, в той час як ТАХЕ може бути запропонована в якості альтернативної паліативної опції у ретельно відібраних хворих.

Подібним чином у першій фазі нещодавно проведеного клінічного дослідження була оцінена ще одна модифікація ТАЕ – трансартеріальна радіоемболізація (ТАРЕ) у лікуванні НКР у 21 пацієнта [41]. При виконанні ТАРЕ до мікросфер приєднувались атоми ітрію-90 (Y90), -емітера з наступною селективною доставкою до артерій, що забезпечували кровопостачання пухлини (під візуалізаційним контролем). Механізм дії ТАРЕ пов'язаний із внутрішньою доставкою радіопрепарату безпосередньо до пухлини, що викликає загибель патологічних клітин.

У даному дослідженні 21 хворому була виконана ТАРЕ з подальшим апоптозом. Безумовно, необхідні подальші дослідження для з'ясування ролі різновидів ТАЕ, проте зрозуміло, що вказана методика має потенціал щодо можливості доставки новітніх хіміотерапевтичних, імунологічних або радіомічених агентів без-

посередньо до судин, що кровопостачають нирково-клітинну пухлину.

ВИСНОВКИ

1. Проведення трансартеріальної емболізації (ТАЕ) у неoad'ювантному режимі може бути рекомендовано пацієнтам з нирково-клітинним раком (НКР), яким показані парціальна нефректомія, радикальна нефректомія, радіочастотна абляція для зменшення ризику периоперативних ускладнень та покращення показників загальної та канцероспецифічної виживаності.

2. На сьогодні немає доказів доцільності використання ТАЕ перед кріоабляцією та венакаватромбектомією.

3. Чіткі критерії відбору пацієнтів для проведення ТАЕ в неoad'ювантному режимі не встановлені.

4. Застосування ТАЕ в паліативному режимі є обґрунтованим, оскільки дозволяє ефективно контролювати симптоми НКР (гематурія/біль) та має здатність збільшити загальну виживаність.

5. Новітні модифікації ТАЕ, що передбачають додавання хіміо- та радіоактивних препаратів, мають перспективу, оскільки сприяють більш вираженій редукції рентгенологічних симптомів.

6. Необхідні рандомізовані плацебоконтрольовані з достатнім об'ємом вибіркової сукупності дослідження для встановлення показань та ефектів ТАЕ у пацієнтів з НКР.

Відомості про автора

Головко Сергій Вікторович – Клініка урології Національного військово-медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь», м. Київ; тел.: (067) 633-80-03. E-mail: sgoluro@gmail.com
ORCID: 0000-0001-9479-2675

Information about the author

Golovko Sergiy V. – Clinic of Urology National Military Medical Clinical Center «Main Military Clinical Hospital», Kyiv; tel.: (067) 633-80-03. E-mail: sgoluro@gmail.com
ORCID: 0000-0001-9479-2675

ПОСИЛАННЯ

- World Health Organization. Global cancer observatory: cancer today [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Geneva: WHO; Available from: <https://gco.iarc.fr/>.
- Motzer RJ, Agarwal N, Beard C, Carlo MI, Manley B, Agarwal N, et al. National Comprehensive Cancer Network. Kidney Cancer. J Natl Compr Canc Netw. 2020;18(9):1160-70. doi: 10.6004/jnccn.2020.0043.
- Limtracul T, Rompsaithong, Ahoja An, Kiatsopit P, Lumbiganon S, Pachirat K, et al. Renal artery embolization for acute renahemorrhage: a single-center experience. Res Rep Urol. 2020;12: 315-9. doi: 10.2147/RRU.S263012.
- Cochetti G, Zingaro M, Bony A, Massimiliano A, De Vermandois JAR, Paladini A, et al. Renal artery embolization before radical nephrectomy for complex renal tumor: which are the true advantages? Open Medicine. 2019;14(1):797-804. doi: 10.1515/med-2019-0095.
- Ginzburg S, Tomaszewski JJ, Kutikov A. Focal ablation therapy for renal cancer in the era of active surveillance and minimally invasive partial nephrectomy. Nat Rev Urol. 2017;14(11):669-82. doi: 10.1038/nrurol.2017.143.
- Talenfeld AD, Gennarelli RL, Elkin EB, Atoria CL, Durack JC, Huang WC, et al. Percutaneous ablation versus partial nephrectomy and radical nephrectomy for T1 renal cancer: a population-based analysis. Ann Intern Med. 2018;169(2):69-77. doi: 10.7326/M17-0585.
- Pantuck AJ, Zisman A, Belledgrun AS. The changing natural history of renal cell carcinoma. J Urol. 2001;166(5):1611-23.
- Jason M, Sanders H. Increased incidence of serendipitously discovered renal cell carcinoma. Urol. 1998;51(2):203-5. doi: 10.1016/s0090-4295(97)00506-2.
- Lin SP, Bierhals AJ, Lewis JS Jr. Best cases from the AFIP: metastatic renal cell carcinoma. Radiographics. 2007;27(6):1801-7. doi: 10.1148/rg.2760.75013.
- Ramaswamy RS, Darcy MD. Arterial embolization for the treatment of renal masses and traumatic renal injuries. Tech Vasc Interv Radiol. 2016;19(3):203-10. doi: 10.1053/j.tvir.2016.06.005.
- Golstein HM, Medellin H, Beydoun MT, Wallace S, Ben-Menachem Y, Bracken RB, et al. Transcatheter embolization of renal cell carcinoma. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med. 1975;123(3):557-62. doi: 10.2214/ajr.123.3.557.
- Patel IJ, Davidson JS, Nicolich B, Salazar GM, Schwartzberg MS, Walker TG, et al. Consensus guidelines for periprocedural management of coagulation status and hemostasis risk in percutaneous image-guided interventions. J Vasc Interv Radiol. 2012;23(6):727-36. doi: 10.1016/j.jvir.2012.02.012.
- Sauk S, Zuckerman DA. Renal artery embolization. Semin Intervent Radiol. 2011;28(4):396-406. doi: 10.1055/s-0031-1296082.
- Gunn AJ, Mullenbach BJ, Poundstone MM, Gordetsky JB, Underwood ES, Rais-Bahramy S. Trans-arterial embolization of renal cell carcinoma prior to the percutaneous ablation: technical aspects, institutional experience, and brief review of the literature. Curr Urol. 2018;12(1):43-9. doi: 10.1159/000447230.
- Yamakado K, Nakatsuka A, Kobayashi S, Akeboshi M, Takaki H, Kariya Z, et al. Radiofrequency ablation combined with renal arterial embolization for the treatment of unresectable renal cell carcinoma larger than 3,5cm: initial experience. Cardiovasc Intervent Radiol. 2006;29(3):389-94. doi: 10.1007/s00270-004-0090-9.
- Nakasone Y, Kawanaka K, Ikeda O, Tamura Y, Yamashita Y. Sequential combination treatment (arterial embolization and percutaneous radiofrequency ablation) of inoperable renal cell carcinoma: single-center pilot study. Acta Radiol. 2012;53(4):410-4. doi: 10.1258/ar.2012.110413.
- Mondshine RT, Owen S, Mondschein JI, Cizman B, Stavropoulos SW, Clark TW. Combination embolization and radiofrequency ablation therapy for renal cell carcinoma in the setting of coexisting arterial disease. J Vasc Interv Radiol. 2008;19(4):616-20. doi: 10.1016/j.jvir.2007.12.444.
- Arima K, Yamakado K, Kinbara H, Nakatsuka A, Takeda K, Sigamura Y.

- Percutaneous radiofrequency ablation with transarterial embolization is useful for treatment of stage 1 renal cell carcinoma with surgical risk: results at 2-year mean follow up. *Int J Urol.* 2007;14(7):585-90. doi: 10.1111/j.1442-2042.2007.01740.x.
19. Tacke J, Mahnen A, Buckner A, Rohde D, Gunter RW. Nephron-sparing percutaneous ablation of a 5cm renal cell carcinoma by superselective embolization and percutaneous RF-ablation. *Rofo.* 2001;173(11):980-3. doi: 10.1055/s-2001-18309.
20. Gebauer B, Werk M, Lopez-Hanninen E, Felix R, Althaus P. Radiofrequency ablation in combination with embolization in metachronous recurrent renal cancer in solitary kidney after contralateral tumor nephrectomy. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2007;30(4):644-9. doi: 10.1007/s00270-007-9012-y.
21. Hall WH, McGahan JP, Link DP, De Vere White RW. Combined embolization and percutaneous ablation of a solid renal tumor. *AJR Am J Reontgenol.* 2000;174(6):1592-6. doi: 10.2214/ajr.174.6.1741592.
22. Winokur RS, Pua BB, Madoff DC. Role of combined embolization and ablation in management of renal masses. *Semin Interv Radiol.* 2014;31(1):82-5. doi: 10.1055/s-0033-1363846.
23. Simon SD, Castle EP, Ferrigni RG, Lamm DL, Swanson SK, Novicki DE, et al. Complications of laparoscopic nephrectomy: the Mayo clinic experience. *J Urol.* 2004;171(4):1447-50. doi: 10.1097/01.ju.0000117942.61971.41.
24. Fardoun T, Chaste D, Oger E, Mathieu R, Peyronnet B, Rioux-Leclecq N, et al. Predictive factors of hemorrhagic complications after partial nephrectomy. *Eur J Surg Oncol.* 2014;40(1):85-9. doi: 10.1016/j.ejso.2013.11.006.
25. Montag S, Rais-Bahrami S, Seideman CA, Rastinehad AR, Vira MA, Kavoussi LR, et al. Delayed hemorrhage after laparoscopic partial nephrectomy: frequency and angiographic findings. *BJU Int.* 2011;107(9):1460-6. doi: 10.1111/j.1464-410X.2010.09645.x.
26. Schwartz MJ, Smith EB, Trost DW, Vaughan ED. Renal artery embolization : clinical indications and experience from over 100 cases. *BJU Int.* 2007;99(4):881-6. doi: 10.1111/j.1464-410X.2006.06653.x.
27. Reinhart HA, Ghaleb M, Davis BR. Transarterial embolization of renal tumors improves surgical outcomes: a case series. *Int J Surg Case Rep.* 2015;15:116-8. doi: 10.1016/j.ijscr.2015.08.022.
28. Zielinski H, Szmigielski S, Petrovich Z. Comparison of preoperative embolization followed by radical nephrectomy with radical nephrectomy alone for renal cell carcinoma. *Am J Clin Oncol.* 2000;23(1):6-12. doi: 10.1097/0000421-200002000-00002.
29. May M, Brookman-Amisshah S, Pflanz S, Roigas J, Hoschke B, Kendel F. Pre-operative renal arterial embolization does not provide survival benefit in patient with radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *Br J Radiol.* 2009;82(981):724-31. doi: 10.1259/bjr/17514226.
30. Subramanian VS, Stephenson AJ, Goldfarb DA, Fergany AF, Novick AC, Krishnamurthy V. Utility of preoperative renal artery embolization for management of renal tumors with inferior vena cava thrombi. *Urol.* 2009;74(1):154-9. doi: 10.1016/j.urology.2008.12.084.
31. Schmit CH, Callstrom MR, Boorjian SA, Johnson MP, Atwell TD, Kurup AN, et al. A comparison of bleeding complications in patients undergoing percutaneous renal cryoablation using cryoprobes with and without heat-based track ablation. *J Vasc Interv Radiol.* 2018;29(6):874-9. doi: 10.1016/j.jvir.2017.11.009.
32. Kakarala B, Frangakis CE, Rodrigues R, Georgiades CS. Hemorrhagic complications of percutaneous cryoablation for renal tumors: results from a 7-year prospective study. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2016;39(11):604-10. doi: 10.1007/s00270-016-1419-x.
33. Miller JM, Julien P, Wachsman P, Van Allan RJ, Friedman ML. The role of embolization in reducing complications of cryoablation in renal cell carcinoma. *Clin Radiol.* 2014;69(10):1045-9. doi: 10.1016/j.crad.2014.05.110.
34. Gunn AJ, Mullenbach BJ, Poundstone MM, Klimkowski S, Gordetsky JB, Underwood ES, et al. Trans-arterial embolization of renal cell carcinoma as an adjunctive therapy prior to cryoablation: a propensity score matching analysis. *Diagn Interv Radiol.* 2018;24(6):357-63. doi: 10.5152/dir.2018.18090.
35. De Mulder PH, Van Herpen CM, Mulders PA. Current treatment of renal cell carcinoma. *Ann Oncol.* 2004;15(Suppl 4):319-28.
36. Serafin Z, Karolkiewicz M, Strzesniewski P, Lasek W, Bryczkowski M, Wolski Z. Palliative percutaneous kidney embolization with embucilate in patients with renal cell carcinoma: safety and symptom control. *Med Sci Monit.* 2007;13(Suppl 1):98-104.
37. Munro NP, Woodhams S, Nawrocki JD, Fletcher MS, Thomas PJ. The role of transarterial embolization in the treatment of renal cell carcinoma. *BJU Int.* 2003;93(3):240-4. doi: 10.1046/j.1464-410x.2003.04314.x.
38. Maxwell NJ, Saleem AN, Rogers E, Kiely D, Sweeney P, Brady AP. Renal artery embolization in the palliative treatment of renal carcinoma. *Br J Radiol.* 2007;80(950):96-102. doi: 10.1259/bjr/31311739.
39. Onishi T, Onishi Y, Suzuki Y, Asano K. Prognostic evaluation of transcatheter arterial embolization for unresectable renal cell carcinoma with distant metastasis. *BJU Int.* 2001;87(4):312-5. doi: 10.1046/j.1464-410x.2001.00070.x.
40. Karalli A, Ghaffarpour R, Axelson R, Lundell L, Bozoki B, Brismar T, et al. Transarterial chemoembolization of renal cell carcinoma: a prospective controlled trial. *J Vasc Interv Radiol.* 2017;28(12):1664-72. doi: 10.1016/j.jvir.2017.08.001.
41. Clark W, Aslan P, Patel M, Vass J, Cade D, De Silva S, et al. The RESIRT study: feasibility and dosimetry considerations of selective internal radiation therapy (SIRT) using yttrium-90 (Y-90) resin microspheres in patients with primary renal cell carcinoma (RCC). *J Vasc Interv Radiol.* 2017;28(2Suppl):S164. doi: 10.1016/j.jvir.2016.12.1001.
42. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(1):7-30. doi: 10.3322/caac.21387.
43. Gunn AJ, Gervas DA. Percutaneous ablation of the renal small mass: techniques and outcomes. *Semin Interv Radiol.* 2014;31(1):33-41. doi: 10.1055/s-0033-1363841.
44. Hinshaw JL, Lubner MG, Ziemlewicz TJ, Lee FT, Brace CL. Percutaneous tumor ablation tools: microwave, radiofrequency, or cryoablation-what should you use and why? *Radiographics.* 2014;34(5):1344-62. doi: 10.1148/rg.345140054.
45. Higgins LJ, Hong K. Renal ablation techniques: state of the art. *AJR Am J Reontgenol.* 2015;205(4):735-41. doi: 10.2214/AJR.15.14752.
46. Reis JMC, Kudo FA, Bastos MC, Reale HB, Massulo Aguiar MF, Figueiredo Dos Santos JV. Superselective renal artery embolization for treatment of urological hemorrhage after partial nephrectomy in a solitary kidney. *J Vasc Bras.* 2020;19:e20200005. doi: 10.1590/1677-5449.200005.
47. Mao Q, Wang Ch, Chen G, Chen G, Tan F, Shen B. Failure of initial superselective renal arterial embolization in the treatment of renal hemorrhage after percutaneous nephrolithotomy: A retrospective analysis of risk factors. *Exp Ther Med.* 2019;18(5):4151-6. doi: 103892/etm.2019.8033. p.4151-4156.
48. Fedorenko ZP, Gulak LO, Mykhailovych YuY, Horokh YEL, Ryzhov AYU, Sumkina OV, et al. Cancer in Ukraine, 2019 - 2020 Morbidity, mortality, performance indicators of the oncology service. *Bulletin of the National Chancery Register of Ukraine; #22; 2021 [Internet].* Kyiv: National Chancellery-Register of Ukraine; 2021. Available at: http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_22/index.htm.

Стаття надійшла до редакції 20.01.2022. – Дата першого рішення 24.01.2022. – Стаття подана до друку 21.02.2022

Thromboprophylaxis in Urological and Andrological Surgery (Review article)

V.I. Zaitsev

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi

Last decades urologist started to performed big amount of complicated oncological operation with substantial risk of both venous thromboembolism (VTE) and bleeding. Prophylaxis of VTE remains a vital problem, as it is potentially fatal and is associated with significant morbidity. Prophylaxis of this complication is not clearly defined and is mainly based on information from other surgical specialties (like orthopedic or general surgery). Scientific publications dedicated VTE prophylaxis in field of urology were reported only in the last decade.

Most studies showed that pharmacological prophylaxis decreases the relative risk of VTE in surgical patients by approximately 50%, but with an increase in the relative risk of postoperative major bleeding of 50%. Main models for evaluation of different VTE risk factors were analyzed. The most important risk factors for VTE are age of 75 or more, body mass index 35 or more, prior VTE or VTE in 1st degree relative. As for urological procedure, deep venous thrombosis rates of 0.2–7.8% and pulmonary embolism of 0.2–7% have been reported.

It was shown that recommendations for VTE prophylaxis varies in different guidelines and their summary for most popular operations were described. Generally, most recommendations state that low-risk procedures need no prophylaxis or solely mechanical prophylaxis. Moderate-risk categories can either have mechanical or pharmacological prophylaxis. The high-risk category should have both mechanical and pharmacological prophylaxis, and extended prophylaxis should be considered.

Despite massive evidences about risk of VTE among different types of surgical patients, real clinical practice doesn't show the strict adherence to VTE prophylaxis recommendations.

Keywords: *venous thromboembolism, bleeding, prophylaxis.*

Тромбопрофілактика в урологічній та андрологічній хірургії (Огляд літератури)

V.I. Зайцев

Останнім часом спостерігається збільшення кількості складних онкологічних операцій, що виконуються урологами, з істотним ризиком виникнення як венозної тромбоемболії (ВТЕ), так і кровотечі. Профілактика ВТЕ залишається життєво важливою проблемою, оскільки вона потенційно смертельна і пов'язана зі значною захворюваністю. Профілактика цього ускладнення чітко не визначена і здебільшого базується на інформації з інших хірургічних спеціальностей (таких, як ортопедична або загальна хірургія). Наукові публікації, присвячені профілактики ВТЕ в галузі урології, були зареєстровані тільки в останнє десятиліття.

Результати більшості досліджень продемонстрували, що фармакологічна профілактика знижує відносний ризик ВТЕ у хірургічних пацієнтів приблизно на 50%, але зі збільшенням відносного ризику післяопераційної великої кровотечі на 50%. У статті проаналізовано основні моделі оцінки різних факторів ризику ВТЕ. Найбільш важливими факторами ризику ВТЕ є вік 75 років і більше, індекс маси тіла 35 або більше, ВТЕ в анамнезі або ВТЕ у родичів першого ступеня. Що стосується урологічних процедур, то частота розвитку глибокого венозного тромбозу становить 0,2–7,8%, легеневої емболії – 0,2–7%.

Зазвичай, більшість рекомендацій стверджують, що процедури з низьким ризиком не потребують профілактики або вимагають виключно механічної профілактики. При операціях з категорії помірного ризику повинна використовуватись фармакологічна профілактика, часто в комбінації з механічною. Категорія високого ризику повинна мати як механічну, так і фармакологічну профілактику, слід також враховувати розширену профілактику. Відомості щодо профілактики ВТЕ відрізняються в різних рекомендаціях та були описані для більшості найбільш частих урологічних операцій.

Незважаючи на масові докази ризику ВТЕ серед різних типів хірургічних пацієнтів, реальна клінічна практика не вимагає суворого дотримання рекомендацій щодо профілактики ВТЕ.

Ключові слова: *венозна тромбоемболія, кровотеча, профілактика.*

The intensive use of thromboprophylaxis in millions of COVID-19 patients stimulates an interest in the perioperative prescription of antiplatelet agents in urological patients. Most of urological associations have hitherto published guidelines on thromboprophylaxis in urological surgery.

With the increased amount and diversity of operations performed for urological diseases the amount and diversity of their complications consequently increased. Moreover, in the last de-

cadecade urologists started performing complicated oncological operations with substantial risk of both venous thromboembolism (VTE) and bleeding – both potentially lethal. VTE includes deep vein thrombosis and pulmonary embolism and represents a serious and sometimes fatal complication of surgery [1]. The lack of appropriate urological studies additionally contributed to the problem of thromboprophylaxis. Prophylaxis of this complication is not clearly defined and is mainly based on informa-

tion from other surgical specialties (like orthopedic or general surgery). Scientific publications dedicated VTE prophylaxis in field of urology were reported only in the last decade. Decisions regarding pharmacologic thromboprophylaxis in urologic surgery involve a trade-off between decreased risk of (VTE) and increased risk of bleeding. Currently, there exists substantial practice variation in the use of thromboprophylaxis in urology, both within and between countries. This variation is unsurprising given often conflicting recommendations from national and international guidelines [2].

The aim of our paper was to review the existing proposals of thromboprophylaxis for practical usage in most typical urological operations. Therefore, we analyzed the recent guidelines and publications on thromboprophylaxis in urological surgery.

Most studies showed that pharmacological prophylaxis decreases the relative risk of VTE in surgical patients by approximately 50%, but with an increase in the relative risk of postoperative major bleeding of 50% [3]. The right balance between VTE prophylaxis and bleeding complications is the main challenge for any recommendation.

VTE is the presence of deep venous thrombosis (DVT) or pulmonary embolism (PE). They can either be symptomatic or diagnosed on a screening ultrasound but sometimes found only on autopsy. Although most of the DVT are subclinical, they can develop into post-thrombotic syndrome and can lead to chronic edema, pigmentation and ulceration. The majority of symptomatic DVT originate in calf veins, and might extend to the proximal leg. If untreated, proximal VTE can develop PE in up to 50% of cases [1, 4]. DVT is a major preventable cause of mortality and morbidity worldwide. DVT and PE account for 60,000 to 100,000 deaths annually in the United States [5].

PE is preceded by a symptomatic DVT in just one-quarter of cases. After a PE, 2–4% of patients will develop chronic pulmonary hypertension. Between 17% and 25% of PEs are fatal and PE remains the most common form of preventable hospital mortality [4].

Other early complications include phlegmasia cerulea dolens and venous gangrene. Late complications include post-phlebotic syndrome, chronic venous insufficiency and chronic thromboembolic pulmonary hypertension.

High-quality evidence suggests that, of the cumulative risk during the first four weeks post-surgery, approximately 50% of major bleeds occur between surgery and the next morning and approximately 90% during the first four post-surgical days. In contrast, the risk of VTE is almost constant during these first four post-surgical weeks [2].

The principles of DVT formation were studied for decades and we now understand the main mechanisms and processes involved in that pathological condition. Generally, the balance of procoagulant and anticoagulant factors in the blood that prevents thrombus formation could be shifted according to the triad of Virchow. The formation of DVT occurs when at least one or more factors of the triad of Virchow is present.

Triad of Virchow

1. Venous stasis (for example, immobility and congestive heart failure).
2. Endothelial injury (for example, surgery and trauma).
3. Hypercoagulability (for example, cancer, thrombophilia, severe inflammation).

Venous stasis is the most important factor but the presence of endothelial injury and/or hypercoagulability further increases the risk of DVT. Compared to patients in the community, hospitalized patients are at risk of venous stasis which combined with other factors increases the risk of DVT [5].

Risk factors for DVT

The very first step to decide on the necessity of thromboprophylaxis is understanding of risk factors (RF) for thrombosis. Not all patients and all operations need thromboprophylaxis. There are different interpretations and evaluations of thrombosis RF. The most important perioperative RF are displayed in table 1.

Several algorithms have been proposed to assess the risk of developing thrombosis based on the analysis of the patient's risk factors. For example, Caprini model assigns a score from more than 35 known RF. Each RF is scored between 1 and 5 based on its attributable risk toward VTE. The higher the score, the higher the risk of VTE. However, some of the RF have now been disproven, and the model itself is too complicated for everyday use in clinical practice [7]. The score has been validated within the urological literature; although there are inconsistencies with its correlation to VTE risk in certain urological surgeries [8].

Table 1

Risk factors for VTE [4]

Preoperative	History of VTE
	Thrombophilia
	Obesity (BMI >30)
	Pregnancy
	Trauma
	Age >60 years
	Estrogen therapy
	Comorbidities: acute medical illness, congestive cardiac or respiratory failure, nephrotic syndrome, inflammatory bowel disease
	Malignancy (advanced/metastatic > localized)
	Trauma
	Immobility
	Smoking
	Chemotherapy
	Ethnicity: Black > Caucasian > Hispanic > Asian/Pacific Islanders
Intraoperative	Length of surgery >2 h
	Volume of blood loss
	Lack of mechanical thromboprophylaxis Type of anesthesia - epidural and spinal anesthesia are associated with a reduction of DVT and PE by 55%.
Postoperative	Immobilization >4 days
	Prolonged hospital stay
	Lack of thromboprophylaxis
	Recovery: sepsis, reoperation, nutrition
	Lymphocoeles

Table 2

Venous thromboembolism (VTE) according to patient risk factors

	Risk	Likelihood of VTE
Low risk	No risk factors	1x
Medium risk	Any one of the following: age 75 years or more; Body mass index 35 or more; VTE in 1st degree relative (parent, full sibling, or child).	2x
High risk	Prior VTE Patients with any combination of two or more risk factors	4x

The Rogers model is another risk-scoring system that includes variant risk factors and is less comprehensive. It was originally designed for vascular and general surgery patients and has not been modified or validated for the urological population [7].

European Association of Urology recommends another, more simple and practical classification of DVT RF [2].

This classification is widely used for urological research in real practice [2].

Timing of thromboprophylaxis

Another discussion point is the timing of thromboprophylaxis. There are no studies with direct comparison of effectivity and side effects of thromboprophylaxis before and after surgery. Some nonurological studies have, however, suggested that prophylaxis can begin 24 hours after surgery without an increase in VTE but with a decrease in bleeding complications [9, 10]. Therefore, most authors recommend beginning of thromboprophylaxis the day after surgery.

As for duration of pharmacological thromboprophylaxis, the majority of guidelines suggest prolonged thromboprophylaxis for high-risk abdominal or pelvic surgery for up to 4 weeks post-discharge. Existing guidance may result in the under-treatment of procedures with low risk of bleeding and the over-treatment of oncological procedures with low risk of VTE [11, 12].

Types of thromboprophylaxis

There are several options of thromboprophylaxis which are typically combined.

- Intermittent pneumatic compressions (IPC)
- Graduated compression stockings (GCS)
- Venous foot pump

The more traditional mechanical thromboprophylaxis has almost no side effects. First of all, it should be kept in mind that early mobilization is an essential part of any thromboprophylaxis regime. Mechanical prophylaxis devices are used to reduce venous stasis and release of anti-thrombotic factors from leg muscles. They have been shown to decrease DVT rates but do not decrease the risk of PE- or VTE-related deaths [13].

Intermittent pneumatic compressions. Calf compressors reduce the risk of DVT by 60% and proximal DVT by 50% but do not decrease the rates of PE. A combination of calf compressors and stockings are more efficacious as

they work by different mechanisms – stockings prevent distention and calf compressors empty veins. In Cochrane analysis, calf compressors and anticoagulation were found to be equally effective in reducing DVT [14, 15].

Evidence from clinical trials has shown that although the rate of distal thrombi is reduced significantly, that of proximal thrombi is not. This finding may lead to a false sense of security because, while the total number of deep venous thrombi may be similar to the numbers observed with pharmacologic prophylaxis, the proportion of the relatively more dangerous proximal clots is increased (Table 3) [18].

Table 3

Frequency of Thrombi at Different Sites With Intermittent Pneumatic Compression vs Warfarin

Thrombi	Warfarin, n=72	IPC, n=67
Iliac and femoral	5	14
Calf, popliteal, plantar	10	2
Total	15	16

Graduated compression stockings

These generate pressure at the ankle, and gradually decrease the pressure moving up the leg. These should be fitted to every patient and worn continuously until a return to full mobilization. They reduce the risk of DVT by 31–65% with Number Needed To Treat of 28 to prevent one DVT. No consistent difference has been noted in efficacy between calf-length and thigh-length stockings. Contraindications include peripheral arterial disease, severe peripheral edema, leg cellulitis, diabetic neuropathy, skin graft and severe lower limb deformity [1, 16, 17].

All types of mechanical compression reduce the incidence of DVT compared to no prophylaxis is administered. However, these modalities are generally less effective than pharmacologic methods. No mechanical prophylaxis method has been shown to reduce the risk of PE or death. The use of IPC devices is therefore recommended primarily as an adjunct to anticoagulant-based prophylaxis or in patients who are at high risk of bleeding [18].

Pharmacologic prophylaxis

Many pharmacologic agents are currently available to prevent thrombosis. Agents that delay or inhibit the process belong under the general heading of anticoagulants.

Alternative regimens for pharmacological prophylaxis. All recommendations are based on a starting time of the morning after surgery

Pharmacological agent	Dosage*
Low molecular weight heparins:	
Dalteparin	5,000 IU injection once a day
Enoxaparin	40 mg injection once a day
Tinzaparin	3,500/4,500 IU injection once a day
Unfractionated heparin	5,000 IU injection two or three times a day
Fondaparinux†	2.5 mg injection once a day
Direct acting oral anticoagulants†:	
Dabigatran	220 mg tablet once a day
Apixaban	2.5 mg tablet once a day
Edoxaban	30 mg tablet once a day
Rivaroxaban	10 mg tablet once a day

* Dosages may not apply in renal impairment.

† Fondaparinux and direct acting oral anticoagulants have not been sufficiently studied in urology to warrant on-label use for post-surgery thromboprophylaxis.

Agents that prevent the growth or formation of thrombi are properly termed antithrombotics and include anticoagulants and antiplatelet drugs [18].

EAU recommendations for pharmacologic prophylaxis agents displayed in table 4 [2].

As for urological procedure, DVT rates of 0.2–7.8% and PE of 0.2–7% have been reported (Table 5) [1]. Generally, most recommendations state that low-risk procedures need no prophylaxis or solely mechanical prophylaxis. Moderate-risk categories can either have mechanical or pharmacological prophylaxis. The high-risk category should have both mechanical and pharmacological prophylaxis, and extended prophylaxis should be considered [2, 4, 5, 18, 19, 20].

VTE prophylaxis recommendations for urological operations

Recommendations for DVT prophylaxis varies in different guidelines and their summary for most popular operations are listed below [2, 6, 7, 20, 21, 22].

Ambulatory day surgery – no prophylaxis necessary.

Transurethral resection of the prostate or equivalent procedures – no use of pharmacologic or mechanical prophylaxis; for those at high risk – use of mechanical prophylaxis until ambulation.

Open or robotic radical cystectomy – use pharmacological prophylaxis and suggests use of mechanical prophylaxis until ambulation.

Laparoscopic radical prostatectomy without pelvic lymph node dissection (PLND), for those at low risk of VTE – no use of pharmacologic or mechanical prophylaxis; for those at moderate and high risk – no use of pharmacologic prophylaxis and use of mechanical prophylaxis until ambulation.

Laparoscopic radical prostatectomy with standard PLND, for those at low or medium risk of VTE – no use of pharmacologic prophylaxis; for those at high risk – use of pharmacologic prophylaxis; and for all patients – use of mechanical prophylaxis until ambulation.

Open radical prostatectomy without PLND or with standard PLND any risk – use of pharmacologic prophylaxis is suggested plus use of mechanical prophylaxis until ambulation.

Laparoscopic partial nephrectomy for those at low or medium risk of VTE – no use of pharmacologic prophylaxis; for those at high risk – use of pharmacologic prophylaxis and for all patients use of mechanical prophylaxis until ambulation.

Open partial nephrectomy use pharmacological prophylaxis and suggests use of mechanical prophylaxis until ambulation.

Table 5

Risk of VTE in common urological procedures

Urological procedure	Risk of VTE, %
Transurethral/ureterorenoscopic	0–0.4
Nephrectomy (radical/partial)	0.2–2.9
High-risk disease (vascular invasion etc.)	2.6–22.6
Radical prostatectomy	0.2–0.9
Extended lymph node dissection	3.9–15.7
Radical cystectomy	6–24.4
RPLND	0–1

Laparoscopic radical nephrectomy – no use of pharmacologic prophylaxis; for those at high risk – use of pharmacologic prophylaxis and for all patients use of mechanical prophylaxis until ambulation.

Open radical nephrectomy – use of pharmacologic prophylaxis is suggested plus use of mechanical prophylaxis until ambulation.

Radical cystectomy performed by open or robotic approach – use pharmacological prophylaxis plus use of mechanical prophylaxis until ambulation.

Thromboprophylaxis in urological procedures in real practice

Despite the massive evidence of VTE risk among different types of surgical patients, real clinical practice does not show the same adherence to VTE prophylaxis recommendations. For example, adherence to mechanical prophylaxis ranges from 53.5% to 75% in a meta-analysis, however, the compliance with pharmacological prophylaxis even in high-risk patients is relatively poor [23, 24].

An extensive study which included 12,887,080 medical discharges in a large number of hospitals across the U.S. showed that the thromboprophylaxis rate was low, despite the presence of guidelines recommending thromboprophylaxis in this patient population. Additionally, only a slight increase was observed during the 4-year study period from 26% in 2001 to 33% in 2004 [25]. The rates of thromboprophylaxis varied among the five disease groups with cancer patients having the lowest (18–25%). Rates of thromboprophylaxis slightly improved in patients classified to the other groups, namely severe lung disease (24–32%), ischemic stroke (27–32%), and heart failure (29–38%). The evaluations of clinical outcomes indicated that the patients receiving thromboprophylaxis had significantly lower risk-adjusted mortality rates than those who did not receive thromboprophylaxis ($p < 0.001$).

Superior compliance results were shown in a French study [26]. This analysis included 2380 patients admitted to hospital for abdominal (47.8%), urological (41%), or gynaecological (11.2%) cancer surgery. Perioperative antithrombotic prophylaxis, consisting mainly of low-molecular-weight heparin, was given to 99.5% of patients.

Thromboprophylaxis was continued in 91.7% of patients at hospital discharge while 57.4% received a 4-6 week prophylaxis. This management strategy was associated with an overall venous thromboembolic event rate of 1.9% while 34.7% of events occurred after discharge.

There are some urological studies about the usage of VTE prophylaxis recommendations. In an international study of 1051 urologists contacted, 570 (54%) participated in the survey [27]. Japanese urologists were less likely to prescribe pharmacological prophylaxis than Canadian or Finnish urologists ($p < 0.001$ for all procedures). Finnish urologists were most likely to prescribe extended prophylaxis versus Canadian and Japanese urologists (Open radical cystectomy 98%, 84%, and 26%; Open radical prostatectomy 25%, 8%, and 3%; robotic radical prostatectomy 11%, 9%, and 0%; and radical nephrectomy 43%, 7%, and 1%, respectively; $p < 0.001$ for each procedure). Less variation was found regarding the prescription of mechanical prophylaxis, which was the most commonly used until ambulation or discharge.

Contraindications for DVT Prophylaxis

For some surgical patients DVT Prophylaxis cannot be prescribed mainly due to increased risk of bleeding [5].

Contraindications for Pharmacological DVT Prophylaxis:

- Active bleeding or recent bleeding or high risk for bleeding (active PUD)
 - Patients with coagulopathy (INR greater than 1.5)
 - A planned surgical procedure in the next 6 to 12 hours
 - Thrombocytopenia (Less than 50,000, sometimes less than 100,000)
 - Bleeding disorders
- Contraindications for Mechanical Prophylaxis:
- Limb ischemia due to peripheral vascular disease
 - Skin breakdown.

So in the era of big and complicated urological operations venous thromboembolism remains serious and sometimes fatal complication. Decisions regarding pharmacologic thromboprophylaxis in urologic surgery is a ballance between decreased risk of venous thromboembolism and increased risk of bleeding.

Information about the author

Zaitsev Valerii Ivanovich – Bukovinian State Medical University, Chernivtsi; tel.: (050) 589-06-72. E-mail: vzaytsev@meta.ua

Відомості про автора

Зайцев Валерій Іванович – Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці; тел.: (050) 589-06-72. E-mail: vzaytsev@meta.ua

REFERENCES

1. Saluja, M. and Gilling, P. (2017), Venous thromboembolism prophylaxis in urology: A review. *Int. J. Urol.*, 24: 589-593. <https://doi.org/10.1111/iju.13399>
2. Tikkinen K.A.O. (Chair), Cartwright R., Gould M.K., et al. Guidelines on Thromboprophylaxis in Urological Surgery. <http://uroweb.org/guideline/thromboprophylaxis/>
3. Tikkinen K.A.O., Craigie S., Agarwal A. et al. Procedure-specific risks of thrombosis and bleeding in urological cancer surgery: systematic review and meta-analysis. *Eur Urol.* 2018; 73: 242-251.
4. Michalski, W., Poniatowska, G., Jonska-Gmyrek, J. et al. Venous thromboprophylaxis in urological cancer surgery. *Med Oncol* 37, 11 (2020). <https://doi.org/10.1007/s12032-019-1331-8>
5. Badireddy M, Mudipalli VR. Deep Venous Thrombosis Prophylaxis. [Updated 2021 Aug 25]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534865/>
6. Klaassen Z, Wallis CJD, Lavallé LT, Violette PD. Perioperative venous thromboembolism prophylaxis in prostate cancer surgery. *World J Urol.* 2020 Mar;38(3):593-600. doi: 10.1007/s00345-019-02705-x. Epub 2019 Mar 6. PMID: 30840115.
7. Gould MK, Garcia DA, Wren SM et al. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012; 141(2 Suppl): e227S– 77S.

8. Krasnow R, Gelpi-Hammerschmidt F, Preston M et al. MP63-08 Validation of the Caprini risk assessment model in radical cystectomy patients. *J. Urol.* 2016; 195(Suppl): e823–4.
9. Lassen, M.R., et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. *Lancet*, 2010. 375: 807. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20206776>
10. Lassen, M.R., et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. *N Engl J Med*, 2010. 363: 2487. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21175312>
11. Violette PD, Cartwright R, Briel M, Tikkinen KA, Guyatt GH. Guideline of guidelines: thromboprophylaxis for urological surgery. *BJU Int* 2016;118:351–8.
12. Anderson DR, Morgano GP, Bennett C, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention of venous thromboembolism in surgical hospitalized patients. *Blood Adv* 2019;3:3898–944.
13. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA et al. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004; 3(Suppl): 338S–400S.
14. Scurr JH, Coleridge-Smith PD, Hasty JH. Regimen for improved effectiveness of intermittent pneumatic compression in deep venous thrombosis prophylaxis. *Surgery* 1987; 102: 816–20.
15. Pavon JM, Adam SS, Razouki ZA et al. Effectiveness of intermittent pneumatic compression devices for venous thromboembolism prophylaxis in high-risk surgical patients: a systematic review. *J. Arthroplasty* 2016; 31: 524–32.
16. Wickham N, Gallus AS, Walters BN, Wilson A. Committee NVPGA. Prevention of venous thromboembolism in patients admitted to Australian hospitals: summary of National Health and Medical Research Council clinical practice guideline. *Intern. Med. J.* 2012; 42: 698–708.
17. Roderick P, Ferris G, Wilson K et al. Towards evidence-based guidelines for the prevention of venous thromboembolism: systematic reviews of mechanical methods, oral anticoagulation, dextran and regional anaesthesia as thromboprophylaxis. *Health Technol. Assess.* 2005; 9: iii–iv, ix–x, 1–78.
18. Forsh DA, Panchbhavi VK. Deep Venous Thrombosis Prophylaxis in Orthopedic Surgery [Internet]. In: Panchbhavi VK, editor. *Medscape*; 2021. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/1268573-overview#a1>
19. Rice KR, Brassell SA, McLeod DG. Venous thromboembolism in urologic surgery: prophylaxis, diagnosis, and treatment. *Rev. Urol.* 2010; 12: e111–24.
20. Canadian Urological Association guideline: Perioperative thromboprophylaxis and management of anticoagulation. *Can Urol Assoc J* 2019;13(4):105-14. <http://dx.doi.org/10.5489/cuaj.5828>
21. Pridgeon S, Allchorne P, Turner B, Peters J, Green J. Venous thromboembolism (VTE) prophylaxis and urological pelvic cancer surgery: a UK national audit. *BJU Int* 2015;115:223–9.
22. National Institute for Health and Care Excellence. Venous thromboembolism in over 16s: reducing the risk of hospital-acquired deep vein thrombosis or pulmonary embolism. NICE guideline [NG89]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng89>
23. Craigie S, Tsui JF, Agarwal A, Sandset PM, Guyatt GH, Tikkinen KA. Adherence to mechanical thromboprophylaxis after surgery: a systematic review and meta-analysis. *Thromb. Res.* 2015; 136: 723–6.
24. Sterious S, Simhan J, Uzzo RG et al. Familiarity and self-reported compliance with American Urological Association best practice recommendations for use of thromboembolic prophylaxis among American Urological Association members. *J. Urol.* 2013; 190: 992–8.
25. Burleigh E, Wang C, Foster D. et al. Thromboprophylaxis in Medically Ill Patients at Risk for Venous Thromboembolism. *Am J Health Syst Pharm.* 2006;63(20):S23-S29.
26. Violette P. D., Vernooij R., Aoki Y et al. An International Survey on the Use of Thromboprophylaxis in Urological Surgery. *European Urology Focus*, Volume 7, Issue 3, 2021, Pages 653-658. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2020.05.015>
27. Samama CM, Boublil L, Coloby P, et al. Venous thromboembolism prophylaxis in patients undergoing abdominal or pelvic surgery for cancer--a real-world, prospective, observational French study: PR OBS. *Thromb Res.* 2014 Jun;133(6):985-92. doi: 10.1016/j.thromres.2013.10.038. Epub 2013 Nov 1. PMID: 24231117.

Стаття надійшла до редакції 05.01.2022. – Дата першого рішення 12.01.2022. – Стаття подана до друку 09.02.2022

Механізми розвитку та лікування хворих при поєднанні сечокам'яної хвороби та пухлини нирки (Огляд літератури)

В.А. Слободянюк

«ДУ «Інститут урології імені академіка О.Ф. Возіанова НАМН України»
(раніше – ДУ «Інститут урології НАМН України»), м. Київ

Сечокам'яна хвороба (СКХ) – захворювання, що характеризується утворенням конкрементів в органах сечовидільної системи та є однією з найбільш актуальних проблем сучасної урології та медицини в усьому світі. Останнім часом спостерігається неухильне поширення цього захворювання. СКХ посідає друге місце у структурі урологічних захворювань в Україні, поступаючись першим місцем лише інфекційно-запальним патологіям, та становить 30–45% захворювань сечостатевої системи.

СКХ проявляється утворенням конкрементів в органах сечовидільної системі (найчастіше нирках). Найпоширенішим типом раку нирки (РН) є нирково-клітинний рак. На його долю припадає біля 97% усіх пухлин нирок. Зі збільшенням кількості пацієнтів з пухлиною нирки та СКХ простежується чітка тенденція до збільшення хворих, у яких визначається поєднання цих двох серйозних захворювань. На жаль, питання про наявність взаємозв'язку та взаємозалежності між розвитком СКХ і пухлиною нирки на сьогодні залишається відкритим.

Метою дослідження був пошук, систематизація та аналіз наукових публікацій щодо механізмів розвитку та лікування цієї поєднаної патології.

Інфекція та хронічне запалення спричинюють розвитку уротеліальної проліферації та виникненню злоякісного новоутворення. Запальні клітини секретують цитокіни та хемокіни у відповідь на хронічний рецидивуючий інфекційно-запальний процес, що спричинює ріст пухлинних клітин та прогресуванню пухлини. Особливу увагу в публікаціях приділено ролі ендотеліальної дисфункції в розвитку пухлини нирки. Підкреслюється значення судинного ендотеліального фактора росту (VEGF) у механізмі неоангіогенезу РН. Тактика лікування кількості хворих на поєднану патологію СКХ та РН передбачає вибір лікарем оптимального методу.

Проведений аналіз літературних джерел свідчить, що на сьогодні є низка питань, що виникають при поєднанні РН та СКХ в одного хворого. Це і ризики виникнення такого поєднання, і механізми розвитку, а також визначення найбільш раціональної та ефективної тактики лікування в кожному конкретному випадку.

Зазначене вище диктує необхідність подальшого вивчення питання щодо лікування пацієнтів з СКХ та пухлиною нирки.

Ключові слова: сечокам'яна хвороба, пухлина нирки, поєднання двох захворювань, механізми розвитку, тактика лікування.

Treatment of patients and mechanisms of development of combined of urolithiasis and kidney tumors (Literature review)

V.A. Slobodyanyuk

Urolithiasis is a disease which is characterized by the formation of stones in the urinary system and is one of the most actual problems in modern urology and medicine worldwide. Recently, there has been a steady spread of this disease. Urolithiasis ranks the second position in the structure of urological diseases in Ukraine, second only to infectious and inflammatory pathologies and accounts for 30-45 % of diseases of the genitourinary system.

Urolithiasis is manifested by the appearance of stones in the urinary system (most often the kidneys). The most common type of kidney cancer (KC) is renal cell carcinoma. It accounts for about 97 % of all kidney tumors. With the increase in the number of patients with renal tumors and urolithiasis, there is a clear tendency to increase the number of patients with a combination of these two serious diseases. Unfortunately, the question of the relationship and interdependence between the development of urolithiasis and kidney tumor remains open today.

The objective: to search, systematize and analyze scientific publications about the mechanisms of development and treatment of this combined pathology.

Infection and chronic inflammation cause the development of urothelial proliferation and the emergence of malignant neoplasms. Inflammatory cells secrete cytokines and chemokines in response to a chronic recurrent infectious-inflammatory process that causes tumor cell growth and tumor progression. Special attention in the publications is paid to the role of endothelial dysfunction in the development of kidney tumors. The importance of vascular endothelial growth factor (VEGF) in the mechanism of neoangiogenesis of KC is demonstrated. Management of the patients with combined pathology of urolithiasis and KC involves the doctor's choice of the optimal method.

The analysis of literature publications demonstrates that today there are a number of issues devoted to the presence of KC and urolithiasis in one patient. These are the risks of such a combination, and the mechanisms of development, as well as determining the most rational and effective management in each case.

All above mentioned cause the need for further study of the treatment of patients with urolithiasis and kidney tumor.

Keywords: urolithiasis, kidney tumor, combination of two diseases, mechanisms of development, management.

Останнім часом фіксують неухильне збільшення кількості осіб із захворюваннями органів сечостатевої системи. Найпоширенішою урологічною патологією залишається сечокам'яна хвороба (СКХ), яка утримує одне з провідних місць у структурі урологічних захворювань. Так, поширеність СКХ у світі становить від 3,5% до 40% [1, 2]. Нирково-клітинний рак (НКР) посідає десяте місце серед превалуючих злоякісних новоутворень у всьому світі і є найпоширенішим типом раку нирки (РН) у дорослих. На його долю припадає біля 97% усіх пухлин нирок. Серед урологічних пухлин РН посідає третє місце після новоутворень передміхурової залози (ПЗ) та сечового міхура [3–5]. Безумовно, все це пов'язано не тільки з ростом захворюваності, а й з якісним покращенням діагностики, запровадженням принципово нових діагностичних апаратів і методик, збільшенням середньої тривалості життя в переважній більшості розвинених країн.

Водночас зі збільшенням кількості хворих на СКХ та РН простежується чітка тенденція до збільшення кількості пацієнтів, у яких визначається поєднання цих двох серйозних захворювань. Нефролітіаз відзначають у 0,9–11% пацієнтів з пухлиною нирки [6, 7]. L. Sun та співавтори [8] у своєму дослідженні зазначили, що співвідношення наявності РН серед пацієнтів, що мали в анамнезі СКХ, було в 5,13 раза вище, ніж аналогічний показник серед хворих, що не мали конкрементів. Конкремент та пухлина можуть сформуватися як іпсилатерально, так і контралатерально. Питання про наявність взаємозв'язку та взаємозалежності між розвитком СКХ і РН на сьогодні залишається відкритим.

Метою огляду літератури були пошук, систематизація, аналіз існуючих наукових публікацій щодо механізмів розвитку і тактики лікування цієї серйозної поєднаної патології. На жаль, більшість публікацій, присвячених цій проблемі, зводяться до опису поодиноких клінічних спостережень [9, 10].

Одне з перших досліджень, в якому взяли участь пацієнти з поєднанням СКХ та РН, було представлено W.H. Chow та співавт. [11], а пізніше – Ю.Г. Аляєвим [12]. W.H. Chow з колегами підсумували, що у більшості пацієнтів камінь та пухлина локалізувалися в одній нирці. Ризик розвитку РН збільшувався у два-три рази у пацієнтів віком 40 років і більше. У жінок таке поєднання спостерігалось у два рази частіше, ніж у чоловіків, і не остання роль у цьому плані належить інфекції сечовивідних шляхів (ІСВШ).

Для того, щоб оцінити, наскільки важлива у розвитку онкологічного процесу наявність у пацієнтів конкрементів у поєднанні з ІСВШ, було проведено стратифікацію хворих за наявністю або відсутністю ІСВШ на момент госпіталізації. Встановлено, що у пацієнтів з ІСВШ ризик розвитку РН був більший, ніж у пацієнтів з конкрементами без ІСВШ. Такої самої думки дотримуються й інші дослідники [13, 14].

Розвиток пухлини нирки у пацієнтів із конкрементами пов'язують з наявністю інфекційно-запального процесу, що індукується каменем. Інфекція та хронічне запалення сприяють уротеліальній проліферації та розвитку злоякісного новоутворення. Запальні

клітини секретують цитокини та хемокини у відповідь на хронічний рецидивуючий інфекційно-запальний процес, що згодом сприяє росту пухлинних клітин і прогресуванню злоякісного новоутворення. У сечі хворих на СКХ виявлено фактор некрозу пухлини- α (ФНП- α), інтерлейкін-1, інтерлейкін-6 (ІЛ-1, ІЛ-6), що спричинюють ріст пухлини та метастазування при різних типах раку.

Сечові камені можуть індукувати системний онкогенез за рахунок концентрованих канцерогенів та запальних каскадів [15]. Крім того, камінь постійно травмує та подразнює перехідний епітелій миски і чашечок, що спричинює розвиток метаплазії перехідного епітелію у багат шаровий плоский, що утворює основу для розвитку пухлини. Водночас згустки крові та некротичні тканини, що утворюються під час розпаду пухлини нирки, можуть стати ядром для утворення каменю в нирці. Чим довша тривалість впливу конкрементів, тим вищий ризик розвитку раку [16, 17].

Останнім часом значна увага приділяється ролі ендотеліальної дисфункції у розвитку як злоякісної пухлини нирки, так і СКХ. Ендотелій – самостійний орган внутрішньої секреції, що регулює тонус судин, захищає їх від негативної дії циркулюючих клітин і субстанцій, регулює процеси тканинного гомеостазу, міграцію і проліферацію клітин, здійснює контроль імунних, запальних, репаративних процесів, визначає фільтраційну здатність нирок, дифузію води та електролітів, продуктів метаболізму тощо [18]. Усі ці функції ендотелій реалізує шляхом синтезу та виділення біологічно активних сполук: вазодилатуючих – оксиду азоту (NO), простагландину, брадикініну, ендотелійпродуктивного гіперполяризуючого фактора (EDHF) та судинозвужувальних речовин – ендотеліну (ET-1), простагландину H₂ (P_g H₂), ангіотензину-II, супероксид-аніону, тромбоксану A₂.

Одним із компонентів, що забезпечує життєдіяльність ендотелію, є судинний ендотеліальний фактор росту (VEGF), що сприяє проліферації ендотелію, а також стимулює трофічні функції. Одним із шляхів стимуляції утворення VEGF є його експресія у гладком'язових клітинах під впливом прозапального цитокину-ІЛ-6 [19]. Саме цьому фактору надається значення у механізмах неоангіогенезу при РН.

Ендотеліальна дисфункція (ЕД) є одним із ранніх та важливих компонентів патогенезу багатьох захворювань. Нирки більше за інші органи залежать від функціонального стану ендотелію, що пов'язано з наявністю в них великого пулу ендотеліоцитів (близько 30% всієї ендотеліальної вистилки судин організму). Пухлина, як і будь-яка інша тканина, не може рости без адекватного постачання її киснем, яке забезпечується завдяки розвитку судинної сітки у схильних до гіпоксії ділянках. Ниркова тканина завдяки особливостям кровотоку та високій потребі в кисні надзвичайно чутлива до гіпоксії [20].

НКР виникає з епітелію проксимальних ниркових каналців. Розвиток НКР відбувається внаслідок інактивності гена VHL (von Hippel Lindau), що викликана соматичними мутаціями, алейними делеціями, метилюванням. Ген інактивується у 75% розвитку за-

хворювання [21]. Інактивація гена VHL відбувається на тлі хронічного запалення у нирковій паренхімі. Запальний процес запускає каскад реакцій, у результаті чого серед епітеліальних клітин з'являються субклони з різними наборами хромосом. Це свідчить про накопичення в пухлині генетичних порушень та підсилення її генетичної нестабільності [22]. На тлі хронічного запального процесу знижується активність диференціювання епітеліальних клітин, відбувається посилення їхньої проліферації. Ці процеси стають причиною виникнення клітинного атипізму та розвитку злоякісного новоутворення [23, 24].

Проксимальні каналці знаходяться на межі гіпоксичного стану, тому навіть помірне зниження ниркового кровотоку сприяє наростанню гіпоксії у цій ділянці, що призводить до пошкодження клітин каналців та інтерстицію, а також до синтезу цитокінів та міжклітинного матриксу. Наявність конкременту призводить до порушення мікроциркуляції з розвитком локальної ішемії, що запускає цілий каскад гемодинамічних та запальних змін. Ішемічні зміни можуть відбуватися як при вазоконстрикції судин (за рахунок збільшення вмісту ангіотензину-II, ендотеліну-1) або зменшення вмісту NO, так і при структурних змінах, що порушують нормальний кровотік у нирці.

Важливим регулятором ангиогенезу є фактор росту ендотелію судин – мультифункціональний цитокін, що сприяє проліферації та міграції ендотеліальних клітин і на відміну від усіх інших факторів росту є мітогеном по відношенню до ендотеліальних клітин. Він активує урокіназу та колагеназу, що призводить до лізису ендотеліального матриксу та підвищення здатності ендотеліальних клітин до міграції, а пухлинних – до інвазії та метастазування.

Вважають, що VEGF є ключовим фактором неопластичного розвитку РН. На поверхні ендотеліальних клітин знаходяться три рецептори VEGF, що є типовими рецепторними тирозинкіназами:

- рецептор VEGFR-1(flt-1),
- рецептор VEGFR-2(KDR/Flk-1),
- рецептор VEGFR-3 – продукт гена flt-4, який на відміну від VEGFR-1 і 2 взаємодіє не з класичним VEGF(VEGF-A), а з його гомологом – VEGF-C, що має лімфогенну активність.

Після прикріплення VEGF до екстрацелюлярної ділянки рецептора, димеризації та аутофосфорилування останнього його внутрішньоклітинна ділянка сприяє запуску активації протеїнів, які впливають на різні складові ангиогенезу. Цікавою в цьому плані є робота М.З. Гасанова та співавт. [25], в якій дано оцінку протеомному дзеркалу сечі пацієнтів із РН. Автори представили функціональні групи білків, що складають молекулярні профілі сечі у пацієнтів із РН, відображають універсальні шляхи виникнення та прогресування онкопроцесу в нирковій тканині, а також процеси метастазування пухлини.

М.З. Гасанова та співавт. виділили наступні групи:

- 1) білки, що регулюють тонус судин, активність систем згортання та протизгортання крові, процеси кровотворення;

- 2) білки, що регулюють вільнорадикальне окиснення, а також беруть участь у діяльності антиоксидантних систем на рівні ниркової тканини, учасники систем детоксикації та елімінації;
- 3) скорочувальні білки нефротелію, ендотелію ниркових судин;
- 4) білки-учасники метаболізму в нефроцитах;
- 5) білки, що регулюють клітинний ріст, пухлинний ріст клітини, реакції протеолізу в клітині, процесинг нейрогуморальних факторів, процеси ангиогенезу та адгезії клітин;
- 6) білки, що регулюють активність рецепторних структур нефроцитів, судин нирок (рецептор до епідермального фактора росту);
- 7) структурні білки ниркової тканини;
- 8) транскрипційні фактори, що регулюють активність ядра клітини;
- 9) імунні білки ниркової тканини та білки-учасники імунозапальних процесів;
- 10) транспортні білки.

Авторами виявлено високу експресію білків у сечі пацієнтів із РН до операції, але ці білки не ідентифікували у сечі здорових пацієнтів контрольної групи. Зміни в молекулярному спектрі білків сечі хворих на РН після проведення оперативного втручання довели його ефективність у плані зниження експресії білків у всіх функціональних групах. Була виявлена динаміка експресії білків сечі в умовах виникнення та прогресування РН, яка дозволить сформувати сучасну молекулярну схему патогенезу ураження ниркової тканини у даного контингенту хворих, що, безумовно, надзвичайно важливо.

При пухлинному метастазуванні відзначають особливу роль рецептора VEGF 1-го типу (VEGFR-1) [26–28]. VEGF діє як ключовий медіатор пухлинного ангиогенезу, стимулюючи ріст нових кровоносних судин з найближчих капілярів, даючи тим самим пухлині доступ до кисню та поживних речовин, а також він відіграє важливу роль у підтриманні судинної стінки пухлин, перешкоджаючи апоптозу незрілих клітин ендотелію. Він необхідний для утворення нових лімфатичних судин, які є шляхом метастазування пухлин.

М.Ф. Трапезнікова та співавт. [29] виявили високий рівень VEGF у раковій пухлині нирки (у 87% хворих), чого не спостерігалось у незмінених тканинах органа. При цьому рівень VEGF у раковій пухлині не був пов'язаний ні зі стадією процесу, ні з гістологічною будовою пухлини, але достовірно зростав в пухлині нирки при зниженні ступеня диференціації раку. Показники VEGFR-2 були достовірно вищими у жінок, не залежали від віку пацієнтів, стадії хвороби, гістологічної структури пухлини, але достовірно знижувалися із збільшенням ступеня диференціювання та інвазії псевдокапсули пухлини. Співвідношення VEGF/VEGFR-2 у пухлині зростало зі збільшенням стадії хвороби, за наявності інвазії псевдокапсули пухлини, а також у міру збільшення ступеня диференціювання пухлини. Підвищення експресії VEGF у пухлині корелює з розвитком рецидивів та метастазування, а також гіршим прогнозом щодо

тривалості життя. VEGF вважається одним із найбільш вивчених в останні роки біологічним маркером у пацієнтів з пухлинною нирки [30].

Блокування ангіогенезу, як вважають автори, перспективний напрямок у терапії РН. Подальше вивчення цієї проблеми, аналіз взаємозв'язку неоангіогенної активності пухлинної тканини з основними клініко-морфологічними характеристиками, визначення ролі різних груп пептидів у патогенезі цієї патології є надто цікавим, має науково-практичне значення і заслуговує на увагу.

Що стосується СКХ, то ендотеліальна дисфункція проаналізована також в поодиноких публікаціях. Так, П.В. Глибочко та співавт. [31] представили результати лікування 80 хворих на СКХ. Хворі були розподілені на три групи залежно від застосованого методу лікування (відкрите оперативне втручання, один сеанс ударно-хвильової літотрипсії – ДУХЛ, декілька сеансів ДУХЛ у зв'язку з наявністю каменів високої щільності). В усіх групах у пацієнтів визначали вміст маркерів ендотеліальної дисфункції (VEGF, NO, ET-1), прозапального цитокіну (ІЛ-6) у сироватці крові, а також концентрацію β-мікроглобуліну (як індикатора тубулярної дисфункції, що відображає ступінь ниркового ушкодження).

У пацієнтів із СКХ було виявлено достовірне підвищення концентрації маркерів ендотеліальної дисфункції. Через 1 міс після проведеного лікування у пацієнтів усіх трьох груп спостерігали тенденцію до зниження концентрації маркерів ендотеліальної дисфункції, які вивчаються, що свідчило про ефективність проведеного лікування. Слід зазначити, що у хворих, які перенесли відкрите втручання та повторні сеанси ДУХЛ (I та III групи), повного відновлення ендотеліальної дисфункції не відбулося. Автори пояснюють це наявністю масивного та тривалого процесу утворення каменів, що зазвичай супроводжується атаками пієлонефриту, розвитком у подальшому нефрофіброзу значної частини ниркової паренхіми та зниженням компенсаторних можливостей органа.

Рівень ІЛ-6 у сироватці крові тісно корелював із концентрацією VEGF, що вказує, на думку авторів, на вплив запалення на процеси ангіогенезу, а, отже, підвищена експресія VEGF може розглядатися як реакція на пошкодження судинного ендотелію у хворих на нефролітіаз. Безумовно, що остаточні висновки можна буде зробити при подальшому вивченні цього питання і проведенні достатньої кількості досліджень.

Що стосується тактики лікування таких хворих, то наявність двох таких серйозних захворювань ставить перед урологом непросту задачу вибору оптимального методу. Визначення раціональної та ефективної тактики лікування у цієї категорії хворих має велике практичне значення. Публікації з цього питання як у вітчизняній, так і у зарубіжній літературі, представлені в основному окремими клінічними спостереженнями. Найбільш детально це питання висвітлено в монографії Ю.Г. Аляєва [12], але від часу її публікації пройшло більше 15 років.

Впровадження нових та постійне вдосконалення вже наявних в арсеналі уролога діагностичних та лікувальних методів, а саме: комп'ютерної та магнітно-резонансної томографії, ендовідеохірургічних та робот-асистованих методик, 3D-моделювання патологічного процесу, ендоскопічних та лазерних технологій, ультразвукового дослідження, переваги на користь малоінвазивних методів лікування змушують переглядати підходи до лікування урологічних захворювань, зокрема і при поєднанні сечокам'яної хвороби та пухлини нирки.

Вибір методу лікування цієї непростой категорії хворих залежить від багатьох факторів. Це і відповідні клінічні прояви, одно- чи двобічне ураження нирок, розміри конкрементів та пухлини, стадія пухлинного процесу, функціональний стан нирок, вік пацієнта, супутні хронічні захворювання тощо. У пацієнтів із поєднаною патологією практичне значення має рання діагностика. Саме вона, завдяки існуючим новим технологіям, визначає вибір тактики лікування.

Ураження іпсилатеральної або контрлатеральної нирки іншим поєднаним але безсимптомним захворюванням нерідко не діагностують, позаяк основна увага лікаря акцентована на захворюванні з активними проявами. Невчасна діагностика супутнього безсимптомного захворювання може призводити до розвитку ускладнень СКХ у післяопераційний період або прогресування пухлинного процесу та виявлення його на більш пізній стадії, що, безумовно, погіршить прогноз [32].

Під час обговорення тактики лікування пухлини нирки у хворих на СКХ необхідно насамперед визначитися з доцільністю виконання органозберігаючої операції. Проведені дослідження показали, що резекція нирки забезпечує гарні онкологічні результати. Водночас необхідність збереження ниркової паренхіми органа в технічно складних для резекції ситуаціях сприяла розвитку за цих умов техніки енуклеації. Італійськими вченими у проєкті SATURN, що об'єднує 16 медичних університетів Італії, було проведено дослідження, яке продемонструвало, що результати лікування після резекції нирки та енуклеації з приводу пухлини достовірно не різняться і є ефективними.

Відомо, що видалення конкременту не позбавляє хворого від СКХ і, природно, існує загроза повторного утворення каменю, не виключається і розвиток хронічного пієлонефриту та хронічної хвороби нирок. Усе зазначене вище свідчить про те, що наявність у хворого СКХ робить доцільним проведення органозберігаючої операції з приводу пухлини нирки.

Крім визначення технічної можливості оперативного втручання виникає і низка інших важливих питань, а саме:

- а) лікування буде проводитись одномоментно чи поетапно;
- б) якою буде послідовність операцій у разі етапного лікування;
- в) який термін має бути між операціями;
- г) яку патологію оперувати в першу чергу;
- д) який метод при одній та другій операціях буде максимально ефективним і безпечним.

Варіанти поєднання СКХ та пухлини нирки можуть бути різними, і відсутність чітких рекомендацій, безумовно, ускладнює визначення ефективної тактики лікування кожного конкретного хворого. Крім того, треба враховувати і те, що в будь-який момент після оперативного втручання можуть виникнути ускладнення, пов'язані із супутнім захворюванням, навіть за відсутності симптомів перед операцією. Виходячи з цього, беручи до уваги можливий розвиток ускладнень, що погіршують прогноз для хворого, дуже важливо визначити характер та послідовність втручання. Але навіть після детального аналізу факторів, визначення чіткої оптимальної тактики лікування остання під час операції може змінюватися.

Заслужує на увагу публікація Є.В. Шпоть та А.М. Пшихачова [36]. У 17 хворих (9 жінок і 8 чоловіків) пухлина нирки поєднувалася з каменем протилежної нирки. Жодному пацієнту не було проведено одномоментного видалення пухлини та конкременту. На I етапі 11 пацієнтам проведено оперативне лікування СКХ, іншим хворим виконана операція з приводу РН. З метою видалення каменю застосовували дистанційну ударно-хвильову літотрипсію та черезшкірну нефролітотрипсію (ЧНЛТ). З приводу пухлини нирки була проведена лапароскопічна органозберігаюча операція.

Під час лікування 17 хворих автори використали 11 різних комбінацій. Це ще раз свідчить про необхідність застосування індивідуальної тактики лікування у кожного конкретного хворого. Проте автори простежили основні принципи лікування цих пацієнтів, а саме:

1. У хворих на РН у поєднанні з каменем протилежної нирки основним у разі технічної спроможності і нормального функціонального стану нирки, що вражена пухлиною, є проведення органозберігаючої операції. За відсутності порушення пасажу сечі та виражених клінічних проявів, пов'язаних із наявністю конкрементів, доцільно насамперед здійснювати оперативне втручання щодо пухлини нирки. Водночас автори вважають, що така тактика обґрунтована щодо пацієнтів з клінічними проявами пухлини і зволікання в плані її проведення може погіршити онкологічний прогноз.

2. Навіть повна відсутність симптомів нефролітазу перед операцією з приводу РН не може гарантувати відсутність міграції конкрементів і розвитку ускладнень у післяопераційний період, тим більш, що за цих умов зростає функціональне навантаження на неоперовану нирку. Оперативне втручання з приводу другого захворювання проводиться через певний проміжок часу і проводить адекватний контроль за станом хворого не завжди можливо. Крім того, органозберігаюча операція може закінчитися нефректомією. Загроза видалення нирки та ризик розвитку ускладнень в єдиній нирці з каменем, що залишилась, слугує аргументом на користь первинного втручання на нирці з конкрементом.

Актуальність набуває визначення тактики лікування при односторонньому поєднанні пухлини та каменю. Таких досліджень також мало. Про свій пер-

ший досвід лікування цієї поєднаної патології розповіли А.Д. Кочкін та співавт. [37]. У пацієнтки віком 62 роки за даними МСКТ та УЗД верифікували коралоподібний нефролітаз та пухлину нижнього полюса лівої нирки. Проведена одночасна лапароскопічна резекція нирки з приводу пухлини та видалення каменю. Динамічне спостереження за пацієнткою протягом двох років не виявило рецидиву пухлини та каменю нирки, що свідчить про ефективність проведеного лікування.

У дослідженнях П.В. Глибочка та співавт. [38] визначена тактика лікування хворих на пухлину нирки у поєднанні з каменем іпсилатеральної нирки з використанням ендовідеохірургічних методів. За період з 2006 до 2015 р. поєднання СКХ та пухлини нирки виявлено у 159 хворих, у 14 пацієнтів спостерігалось одностороннє поєднання двох патологій. Поетапне хірургічне втручання проведено 7 хворим, а саме: 3 – спочатку з приводу СКХ, а 4 – з приводу пухлини нирки. Іншим 7 пацієнтам операцію з приводу і пухлини, і каменю виконали одночасно. Для видалення каменів здебільшого використовували ДУХЛ, з приводу пухлини – резекцію нирки.

Мінімально інвазивні органозберігаючі операції при односторонньому виявленні каменю та пухлини нирки є, на думку авторів, найкращим методом лікування, хоча технічно доволі складним. Одномоментна лапароскопічна резекція нирки з пієлолітотомією або каліколітоекстракцією дозволяє попередити можливі ускладнення, пов'язані з міграцією конкременту у післяопераційний період, а також позбавляє від необхідності повторного хірургічного втручання.

Дослідники вважають, що, враховуючи рецидивуючий характер перебігу СКХ, при технічній можливості вкрай бажано проведення органозберігаючої операції навіть при здоровій контрлатеральній нирці.

Отже, проведений аналіз вітчизняної та зарубіжної літератури засвідчив, що між такими захворюваннями, як СКХ та РН існує певний взаємозв'язок. Однак на сьогодні залишаються недостатньо вивченими ризики виникнення їхнього поєднання, причино-наслідкові зв'язки між цими самостійними захворюваннями, механізми їхнього розвитку. Що стосується лікування, то визначення раціональної та ефективної тактики у цієї категорії хворих має велике практичне значення. На сьогодні представлені різні комбінації лікування таких хворих, простежені його основні принципи. Впровадження у повсякденну практику урологів нових малоінвазивних і ефективних методів лікування дозволяє позбавити хворого і від пухлини нирки, і від конкременту в ній та зберегти при цьому, що дуже важливо, орган.

Піднята тема, безумовно, має суттєвий науково-практичний інтерес. Наявність до кінця невирішених питань диктує необхідність подальшого вивчення цієї проблеми, враховуючи, що поряд зі збільшенням кількості хворих на СКХ та РН простежується чітка тенденція до збільшення кількості пацієнтів, у яких визначається поєднання цих двох серйозних захворювань.

Відомості про автора

Слободянюк Вадим Анатолійович – ДУ «Інститут урології імені академіка О.Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ; тел.: (067) 446-71-98. E-mail: Vadimslobodanuk3@gmail.com

Information about author

Slobodyanyuk Vadim A. – SI «Academician O.F.Vozianov Institute of Urology of NAMS of Ukraine», Kyiv; tel.: (067) 446-71-98. E-mail: Vadimslobodanuk3@gmail.com

ПОСИЛАННЯ

1. Najeeb Q, Masood I, Bhaskar N, Kaur H, Singh J, Pandey R, et al. Effect of BMI and urinary pH on urolithiasis and its composition. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2013;24(1):60-6. doi: 10.4103/1319-2442.106243
2. Apolihin OI, Sivkov AV, Moskaleva NG, Beshliev DA, Solnceva TV, Komarova VA. Analiz urologicheskoy zaboлеваemosti i smertnosti v Rossijskoj Federacii za desyatiletnij period (2002-2012). Eksperimental i Klin Urol. 2014;2:4-12.
3. Ljungberg B, Campbell SC, Choi HY, Jacqmin D, Lee JE, Weikert S, et al. The epidemiology of renal cell carcinoma. Eur Urol. 2011;60(4):615-21. doi: 10.14740/wjon1279
4. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. Eur J Cancer. 2013;49(6):1374-403. doi: 10.1016/j.ejca.2012.12.027
5. Solarek W, Czarnecka AM, Escudier B. Insulin and IGFs in renal cancer risk and progression. Endocr Relat Cancer. 2015;22(5):253-64. doi: 10.1530/ERC-15-0135
6. Alyaev YUG, Amosov AV, Grigoryan VA, Grigoryan ZG, Abdusalomov AF. Gigantskaya opuhol pochki i kamen protivopolozhnogo mochetchnika. Med zhurnal "SonoAce - ultrasound". 2002;10:27-30.
7. Chung SD, Liu SP, Lin HC. A population-based study on the association between urinary calculi and kidney cancer. Can Urol Assoc J. 2013;7(11-12):716-21. doi: 10.5489/auaj.366
8. Sun LM, Lin CL, Chang YJ, Liang JA, Liu SH, Sung FC, et al. Urinary tract stone raises subsequent risk for urinary tract cancer: a population-based cohort study. BJU Int. 2013;112(8):1150-5. doi: 10.1111/bju.12402
9. Manzanilla-Garcia HA, Lira-Dale A, Rosas-Nava E, Almanza-Gonzalez MS. Nephron-sparing for clear cell carcinoma in a solitary functional kidney. Casereport and literature review. Cir Cir. 2011;79(2):196-201.
10. Volavšek M, Strojjan-Flezar M, Mikuz G. Thyroid-like follicular carcinoma of the kidney in a patient with nephrolithiasis and polycystic kidney disease: a case report. Diagn Pathol. 2013;8(108):1138-49. doi: 10.1186/1746-1596-8-108
11. Chow WH, Lindblad P, Gridley G, Nyren O, McLaughlin JK, Linet MS, et al. Risk of urinary tract cancers following kidney or ureter stones. J Natl Cancer Inst. 1997;89(19):1453-7. doi: 10.1093/jnci/89.19.1453
12. Alyaev YUG, Grigoryan ZG, Kravpin AA. Opuhol pochki v sochetanii s mochetkamennoj bolezn'yu. Monografiya. Moskva: Klinika urologii MMA im. I.M. Sechenova; 2005. 224 s.
13. Li WM, Chou YH, Li CC, Liu CC, Huang SP, Wu WJ, et al. Association of body mass index and urine pH in patients with urolithiasis. Urol Res. 2009;37(4):193-6. doi: 10.1007/s00240-009-0194-4
14. Alyaev YUG, Pshihachev AM, SHpot EV, Akopyan GN, Proskura AV. Opuhol pochki i mochetkamennaya bolezn: sushchestvuet li vzaimosvyaz? Urol. 2016;3:104-8.
15. Chia J, Yung T, Shuo M, Wu C, Tzeng J, Der C. Urinary calculi and risk of cancer: a nationwide population-based study. Medicina (Baltimore). 2014;93(29):342-53. doi: 10.1097/MD.0000000000000342
16. Trapeznikova MF, Dutov W, Urenkov SB, Kulachkov SM, Mezencev VA. Taktika lecheniya bolnyh pri sochetanii opuholi pochki i mochetkamennoj bolezn. Urol i Nefrol. 1995;6:18-22.
17. Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, O'Corragain OA, Edmonds PJ, Ungprasert P, Kittanamongkolchai W, et al. The risk of kidney cancer in patients with kidney stones: a systematic review and metaanalysis. QJ Med. 2015;108(3):205-12. doi: 10.1093/qjmed/hcu195
18. Zharinova VYU. Endotelialnaya disfunkciya kak multidisciplinarnaya problema. Krovoobig i Gomeostaz. 2015;4:87-95.
19. Sergienko IV, Semenova AE, Masenko VP. Vliyaniye terapii statinami na dinamiku urovnej sosudistogo endotelialnogo faktora rosta i faktora rosta fibroblastov u bolnyh IBS. Kardiolog. 2007;8:4-7.
20. Nangaku M. Chronic hypoxia and tubulointerstitial injury: a final common pathway to end-stage renal failure. J Am Soc Nephrol. 2006;17(1):17-25. doi: 10.1681/ASN.2005070757
21. Apanovich NV, Peters MV, Korotaeva AA, Apanovich PV, Markova AS, Kamolov BSH, et al. Molekulyarno-geneticheskaya diagnostika svetloketchnogo pochechno-kletchnogo raka. Onkoural. 2016;12(4):16-21.
22. Rini BI, Campbell SC, Escudier B. Renal cell carcinoma. Mar. 2009;28:373(9669):1119-132.
23. Harchenko EP. Kancerogenez: immunnaya sistema i immunoterapiya. Immunol. 2011;32(1):50-6.
24. Eruslanov E, Stoffs T, Kim WJ. Expansion of inflammatory CCR8 myeloid cells in patients with renal and urothelial carcinomas. Clin Cancer Res. 2013;19(7):1670-80. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-2091
25. Gasanov MZ, Batyushin MM, Terentev VP, Cvetkov DS, Pasechnik DG. Molekulyarnye aspekty patogeneza raka pochki. Fundamentalnye issledovaniya. 2012;12:244-9.
26. Rini BI, Small EJ. Biology and clinical development of vascular endothelial growth factor-targeted therapy in renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2005;23:1028-43. doi: 10.1200/JCO.2005.01.186
27. Shibuya M. Vascular endothelial growth factor receptor-1: a dual regulator for angiogenesis. Angiogenesis. 2006;9(4):225-30. doi: 10.1007/s10456-006-9055-8
28. Kushlinskij NE, Gershtejn ES. Biologicheskie markery opuholej v klinike- dostizheniya, problemy, perspektivy. Molekulyarnaya Medicina. 2008;3:48-56.
29. Trapeznikova MF, Glybin PV, Tumanyan VG, Gershtejn ES, Dutov W, Kushlinskij NE. Faktor rosta endoteliiya sosudov i ego receptorov v svyazotke krovi i v opuholi bolnyh rakom pochki. Klin Gerontol. 2011;9-10:14-19.
30. Nikolskij YUE, CHEhonackaya ML, Zaharova NB, Popyhova EB, Ponukalin AN. Magnitno-rezonansnaya tomografiya i biomarkery svyrotki krovi i mochi v diagnostike raka pochki. Saratovskij nauchno-medicinskij zhurn. 2016;12(1):52-6.
31. Glybochko PV, Svistunov AA, Rosolovskij AN, Ponukalin AN, Zaharova NB, Blyumberg BI, et al. Endotelial'naya disfunkciya u bol'nyh mochetkamennoj boleznju. Urol. 2010;3:3-6.
32. Pshihachev AM, Alyaev YUG. Opuhol pochki u bolnyh mochetkamennoj boleznju: sovremennoe sostoyaniye problemy. Urolog. 2016;6:149-51.
33. Minervini A, Ficarra V, Rocco F, Antonelli A, Bertini R, Carmignani G, et al. Simple enucleation is equivalent to traditional partial nephrectomy for renal cell carcinoma: results of a nonrandomized, retrospective, comparative study. J Urol. 2011;185(5):1604-10. doi: 10.1016/j.juro.2010.12.048
34. Laryngakis NA, Guzzo TJ. Tumor enucleation for small renal masses. Curr Opin Urol. 2012;22(5):365-71. doi: 10.1097/MOU.0b013e3283551f84
35. SHpot EV, Glybochko PV, Alyaev YUG, Petrovskij NV, Fiev DN, Pshihachev AM, et al. Otkrytaya i laparoskopicheskaya enukleaciya opuholi pochki. Urol. 2014;5:67-71.
36. SHpot EV, Pshihachev AM. Principy hirurgicheskogo lecheniya bolnyh opuholyu pochki v sochetanii s kamnem protivopolozhnoj pochki. Urol. 2016;6:76-83.
37. Kochkin AD, Sevryukov FA, Sorokin DA, Karpuhin IV, Puchkin AB, et al. Sochetannyye laparoskopicheskie operacii na pochke: dva v odnom. Eksperimentalni klin Urol. 2013;4:82-4.
38. Glybochko PV, Alyaev YUG, Pshihachev AM, SHpot EV, Sorokin NI, Dymov AM. Vozmozhnosti endovideohirurgicheskikh tekhnologij pri ipsilateral'nom sochetanii opuholi i kamnya v pochke. Urol. 2016;3:70-5.

Стаття надійшла до редакції 14.04.2022. – Дата першого рішення 19.05.2022. – Стаття подана до друку 25.05.2022

Патогенетичні особливості відновлення функції сечового резервуара, заміщеного імплантом ілеуму (Експериментальне дослідження)

Р.В. Савчук, Ф.І. Костєв, О.М. Колосов, А.І. Задорожнюк, Р.В. Бахчієв, С.С. Шаталюк, С.В. Богацький

Одеський національний медичний університет

На рак сечового міхура (PCM) припадає 50–70% усіх злоякісних новоутворень сечостатевої системи і 4% усіх онкологічних захворювань. Відомо, що чоловіки в Україні хворіють приблизно в 4 рази частіше за жінок і, на жаль, до 22% пацієнтів помирають протягом першого року після виявлення хвороби.

Основними критеріями ефективності лікування пацієнтів з онкологічними захворюваннями є не тільки їхня виживаність, а й якість життя. Одним з основних видів лікування м'язово-інвазивної форми раку сечового міхура є радикальна цистектомія з різними варіантами деривації сечі. Морфологічні зміни у м'язовому шарі неoblадера можуть спричинити відхилення у регуляції його скоротливості. Ця еволюція гладком'язової стінки демонструє особливості електрофізіологічної скоротливості неoblадера порівняно з ілеумом.

Мета дослідження: аналіз патогенетичних ланок впливу на регулювання скорочувальної здатності гладких м'язів артифіціального сечового міхура.

Матеріали та методи. Експериментальні дослідження на самцях mini-pigs віком 16–19 міс і масою 30–40 кг тривали протягом 12 міс.

Експериментальна модель артифікаційного сечового міхура була відтворена шляхом виконання цистектомії у тварин з наступним формуванням термінального відділу клубової кишки неоциста, анастомозуванням його із сечоводами та сечівником під наркозом.

Після формування неoblадера через рік експериментальних тварин анестезували за допомогою тіопенталу, видаляли неоцист та ділянку ілеуму. Експерименти проводили на 18 парах зразків: ізольованих смужок тонкого кишечника mini-pigs і смужок стінки артифіціального сечового міхура.

Результати. Визначено, що спонтанна активність гладких м'язів ілеума та неoblадера через 12 міс досягає різних значень. У ході експерименту порівнювали спонтанну активність поздовжніх гладких м'язів (ГМ) ілеума і неoblадера. Встановлено, що спонтанні скорочення ГМ неoblадера істотно відрізнялися від скорочень, зареєстрованих від смужок ілеума в контролі, значно більшою амплітудою і складною формою.

Висновки. Гіпертрофічний ріст гладких м'язів (ГМ) – складне динамічне явище, що охоплює не тільки структурні зміни, але і складні фізіологічні процеси, переважно спрямовані на перетворення ділянки кишечника для виконання нової функції сечового резервуара. Штучний сечовий міхур виконує функції природного сечового міхура, тим самим значно полегшує життя людині.

Дослідження механізмів регуляції скоротливої активності гладких м'язів під впливом нервової і гуморальної систем дозволить розширити способи їхньої корекції.

Ключові слова: артифіціальный сечовий міхур, ілеум, патогенез, спонтанна активність, тонус.

Pathogenetic features of restoring of urinary reservoir function, which was replaced by an ileum implant (Experimental study)

R.V. Savchuk, F.I. Kostyev, O.N. Kolosov, A.I. Zadorognuk, R.V. Bakhchiev, S.S. Shataliuk, S.V. Bohatskyi

Bladder cancer accounts for 50–70% of all malignant diseases of genital urinary system and 4% of all oncological diseases. It is well known, that in Ukraine men have such pathology 4 times more often than women and, unfortunately, up to 22% of patients die within the first year after confirmed diagnosis.

The basic criteria of treatment effectiveness of the patients with oncological diseases are not only the rate of their survival, but also their quality of life. One of the main types of treatment for muscle-invasive bladder cancer is radical cystectomy with different variants of urinary diversion. The morphological changes in the muscle layer of the neobladder can cause deviations in the regulations of its contractility. This evolution of the smooth muscle wall demonstrates the electrophysiological contractility features of the neobladder compared to the ileum.

The objective: to analyze the pathogenetic moments of the smooth muscle contractility regulation of the artificial bladder.

Materials and methods. The experimental study on female mini-pigs aged 16–19 months, with weight 30–40 kg, the duration of the study was 12 months.

The experimental model of the artificial bladder was performed by cystectomy in animals following by the terminal ileum of the neocyst, its anastomosis with the ureters, urethra under the anesthesia

After the forming of the neobladder the experimental animals had anesthesia with tiopental, and the neocyst and part of the ileum were removed, in one year. The experiments were carried out on the 18 pairs of specimens: isolated strips of the small intestine of mini-pigs and strips of the wall of the artificial bladder.

Results. It was determined that spontaneous activity of the ileum and neobladder smooth muscles in 12 months has different indices. During the experiment the spontaneous activities of longitudinal smooth muscles (SM) of the ileum and neobladder were compared. It was determined that the spontaneous contractions of the neobladder SM are significantly different from the strip ileum contraction in control by larger amplitude and the complex shape.

Conclusions. The hypertrophic growth of smooth muscles (SM) is a complex dynamic phenomenon that includes not only the structural changes, but also the complex physiological processes, namely aimed at transforming the part of the intestines to perform a new function of the urinary reservoir. The artificial bladder performs the functions of the natural bladder, there by making the life easier for a patient.

The study of smooth muscle contractive activity regulation mechanisms under the influence of nervous and humoral systems will allow to expand the methods of its correction.

Key words: artificial bladder, ileum, pathogenesis, spontaneous activity, tone.

Рак сечового міхура є актуальною проблемою в Україні, оскільки щороку реєструють близько 4,5 тис. нових випадків і 1600 смертей від цієї патології [1]. Найагресивнішою формою раку сечового міхура є м'язово-інвазивна; одним із основних видів лікування патології – радикальна цистектомія з різними варіантами деривації сечі [2, 3]. Найкращою для пацієнта є ортотопічна ілеоцистопластика з формуванням артифіціального сечового міхура, коли відновлюється фізіологічне сечовипускання через сечівник без наявності дренажів і стом, що демонструє кращі показники якості життя [4–7].

Для створення артифіціального сечового міхура сьогодні використовують практично всі відділи кишечника. Слід зазначити що найкращі результати спостерігаються при використанні клубової кишки [8, 9]. Штучний сечовий міхур, сформований із термінального відділу ілеум, попередньо детубуляризований, створений для виконання незапрограмованих функцій накопичення і спорожнення, не завжди демонструє резервуар зі стабільною ємністю та задовільними показниками утримання і потоку сечі [10, 11].

Вивчення трансформації слизової неоциста проводили протягом останніх двадцяти років [12]. За даними дослідників, відзначалися атрофічні процеси, гіперсекреція сульфомуцинів, сіаломуцинів, прогресуюча атрофія мікрроворсинок, аденоматозна гіперплазія і дисплазія [13, 14], а кількість келихоподібних клітин знижувалася з часом [15, 16]. За даними наших досліджень, в артифіціальному сечовому міхурі за нових умов під впливом сечі відбуваються морфологічні адаптаційні зміни у слизовому, підслизовому та м'язовому шарах [17].

Морфологічні зміни у м'язовому шарі необладера можуть спричинити відхилення у регуляції його скоротливості. Дана еволюція гладком'язової стінки демонструє особливості електрофізіологічної скоротливості необладера порівняно з ілеум.

Вивчення механізмів регуляції скоротливої активності гладких м'язів під впливом нервової і гуморальної систем дозволить розширити способи їхньої корекції.

Мета дослідження: оцінювання патогенетичних ланок впливу на регуляцію скоротливої здатності гладких м'язів артифіціального сечового міхура в експерименті.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Усі маніпуляції з тваринами виконували відповідно до Міжнародної конвенції по роботі з тваринами й Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (2006 р., ст. 230). Експериментальні дослідження були проведені на самицях mini-pigs віком від 16 до 19 міс і масою 30–40 кг. Тривалість експерименту становила 12 міс.

Експериментальна модель артифіціального сечового міхура була відтворена шляхом виконання цистектомії у тварин з наступним формуванням із термінального відділу клубової кишки неоциста, анастомозуванням його із сечоводами та сечівником під наркозом. Через 12 міс після формування необладера експериментальних тварин анестезували за допомогою тіопенталу, видаляли неоцист і ділянку ілеум для наступного дослідження скоротливої здатності його анатомічних складових.

Підготовка об'єкту дослідження до оцінки фізіологічного стану і вибір шкали оцінювання

Штучний сечовий міхур і сегменти кишечника видаляли та інтраопераційно вміщували у розчин Кребса кімнатної температури. Експерименти проводили на 18 парах зразків: ізольованих смужок тонкого кишечника mini-pigs і смужок стінки артифіціального сечового міхура. Поздовжні смужки кишечника були виділені з термінального відділу клубової кишки (завдовжки від 10 до 15 мм і завширшки 4–5 мм). Поздовжні смужки стінки необладера були виділені із сечового резервуара (завдовжки від 10 до 15 мм і завширшки 6–9 мм).

Перед дослідженнями гладком'язові смужки вміщували у проточну експериментальну камеру з одним кінцем, зафіксованим нерухомо, а другим – прикріпленним до датчика сили з базовим навантаженням 3 мН, і витримували протягом 30 хв за температури 37 °С у розчині Кребса (швидкість протікання – 5 мл/хв).

Склад розчину Кребса (мМоль/л), який насичували газовою сумішшю 95% O₂ і 5% CO₂ для підтримки рН на рівні 7,4:

- NaCl (118,4);
- KCl (4,7);
- CaCl₂ (2,5);
- MgSO₄ (1,2);
- KH₂PO₄ (1,2);
- NaHCO₃ (24,9);
- глюкоза (11,1).

Скоротливу активність досліджували в ізометричному режимі за допомогою датчика сили. Запис скорочень здійснювали за допомогою аналогово-цифрового перетворювача на комп'ютер і паралельно на чорнильний самопис. Скоротливу відповідь, виражену в мН, нормували до поперечного перерізу поздовжнього м'язового шару.

Щоб уникнути можливих суперечностей в інтерпретації отриманих результатів, для визначення поперечного перерізу поздовжнього шару досліджуваних м'язових смужок (CSA, cross-sectional area) було використане рівняння Hosseini et al. [18]:

$$CSA = \frac{\text{(волога вага м'язової тканини} \times \text{співвідношення товщини)} / \text{(довжина смужки} \times \text{щільність гладком'язової тканини)}}{\text{де:}}$$

- співвідношення товщини – це відношення поздовжнього шару до загальної товщини м'язового шару в досліджуваній м'язовій смужці;
- щільність гладком'язової тканини кишечника 1,056 мг/мм³ (Gordon and Siegman [19]).

Спонтанну активність смужок гладких м'язів аналізували алгоритмом швидкого перетворення Фур'є (FFT) [20]. Амплітуди скорочень нормували на суму квадратів усіх амплітуд. Для аналізу даних були застосовані комп'ютерні програми: Microsoft Excel and Microcal Origin (США).

Спочатку вивчали скоротливу реакцію на гіперкалієвий розчин Кребса ([K⁺] = 60 мМоль), потім на ацетилхолін (АХ) (10⁻⁵ мМоль) і електричну стимуляцію (ЕС), що проводилася 5-хвилинними серіями імпульсів (тривалість імпульсу 1,0 мс, амплітуда 20 В, частота 15 Гц).

Ацетилхолін розчиняли у воді в концентрації 10 мМоль/л, потім необхідний об'єм для досягнення кінцевої робочої концентрації додавали до розчину Кребса. Усі хімічні речовини, які використовували в дослідженні, були від Sigma-Aldrich (США).

Аналіз результатів і статистика

У кожному серію експериментів брали 5–6 пар смужок, вимірювали максимальну амплітуду скорочень і їхню тривалість на рівні половини амплітуди для спонтанних скорочень і у відповідь на вплив різних речовин.

Результати кожного експерименту усереднювали та наводили у вигляді середнього ± стандартної похибки середнього із зазначенням кількості смужок «n», на яких вони отримані.

Статистичне порівняння контрольних значень проводили за допомогою непарного t-критерію Ст'юдента. Значущими вважали відмінності при p≤0,05.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Порівнюючи спонтанну активність поздовжніх гладких м'язів (ГМ) ілеуму і неoblадера, слід зазначити, що спонтанні скорочення ГМ неoblадера істотно відрізнялися від скорочень, зареєстрованих від смужок ілеуму в контролі, значно більшою амплітудою (вираженою в мН) і складною формою. На рис. 1, Ба можна спостерігати переважно комбіновані (багатопікові) спонтанні скорочення ГМ неoblадера.

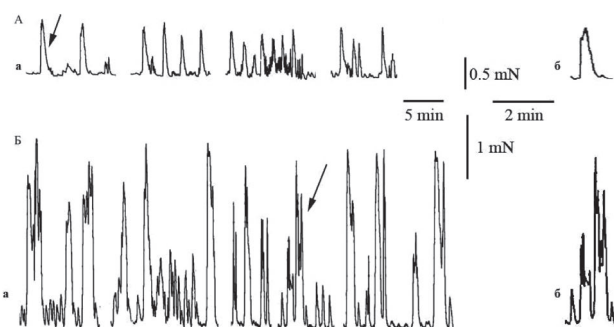


Рис. 1. Репрезентативні записи спонтанних скорочень поздовжніх смужок гладких м'язів ілеуму (А) і неoblадера (Б)

Для порівняння на рис. 1 представлені одиночні спонтанні скорочення смужок ілеуму (1, Аб) і неoblадера (1, Бб), зареєстровані при більшій швидкості запису. Одиночне спонтанне скорочення ГМ неoblадера є комбінованим скороченням. Характерною ознакою скорочень смужок є те, що наступне після першого скорочення розпочинається до повного розслаблення попереднього й повернення тону до базального рівня. Водночас крім високоамплітудних скорочень спостерігається велика кількість низькоамплітудних скорочень. Між комплексами комбінованих скорочень базальний тонус ГМ зазвичай відновлюється. Таку спонтанну скоротливу активність можна вважати патологічною, оскільки вона призводитиме до порушення фізіологічних функцій: перистальтики і нестійкості тону ГМ артифіціального сечового міхура.

Кількісне порівняння тривалості і нормованих амплітуд скорочень для смужок ГМ ілеуму і неoblадера представлено на рис. 2. Слід зазначити, що нормування амплітуд скорочень на CSA з урахуванням співвідношення поздовжнього шару до загальної товщини м'язового шару продемонструвало значне зменшення генерованих високоамплітудних скорочень смужок, отриманих від неoblадера, порівняно з контролем (рис. 2, А). Так, середня амплітуда в групі контролю ілеум становила 3,19±0,10 мН/мм², а в досліджуваній групі смужок штучного сечового міхура – 0,97±0,12 мН/мм², що статистично вірогідно в 3,3 рази менше порівняно з групою контролю і свідчить про переважання процесів атонії в неoblадері.

Показник середньої тривалості скорочень смужок у групі ілеум становив 21,4±1,2 с, а в групі неoblадера – 38,5±1,9 с, що на 44,42% більше. Аналіз тривалості скорочень смужок ГМ неoblадера продемонстрував збільшення цього показника для високоамплітудних скорочень комбінованого спонтанного скорочення щодо одиночного спонтанного скорочення в контролі (рис. 2, Б).

Результати аналізу спонтанної активності ГМ ілеуму і неoblадера за допомогою алгоритму швидкого перетворення Фур'є наведено на рис. 3.

Частота максимальних піків у спектрах потужності становить 1,615·10⁻⁶ Гц. У спектрі потужності спонтанних скорочень смужок ілеуму присутній ще один пік на частоті 0,008 Гц. На противагу ГМ ілеуму, у спектрі потужності спонтанних скорочень ГМ неoblадера спо-

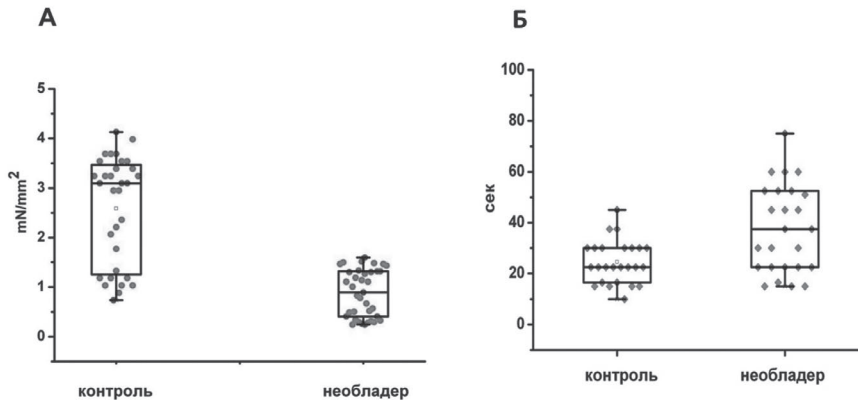


Рис. 2. Кількісна оцінка амплітуди (А) і тривалості (Б) спонтанних скорочень смужок ілеуму і необладера

Примітка. На А амплітуда скорочень нормована на площу поперечного перерізу поздовжнього м'язового шару. Тривалість скорочень вимірювали на рівні активного скорочення (50% від максимальної амплітуди)

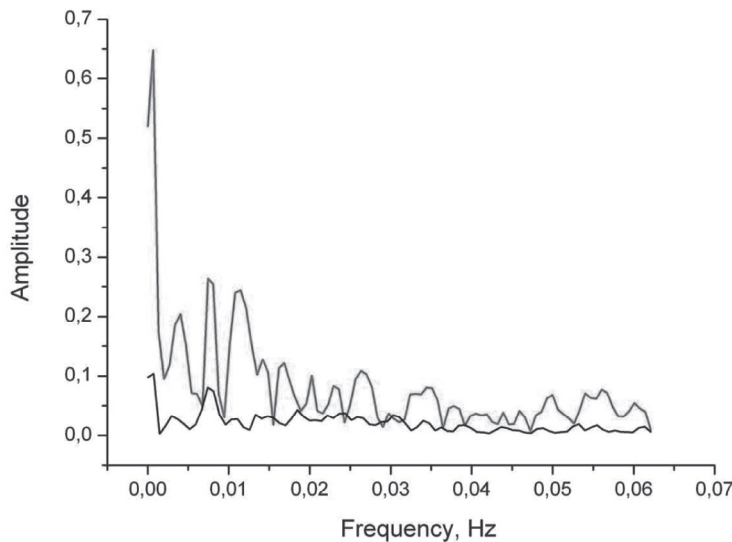


Рис. 3. Типовий спектр потужності спонтанних скорочень контрольних смужок ілеуму (чорна крива) і необладера (червона крива).

Примітка. Спонтанна активність смужок гладких м'язів аналізувалася алгоритмом швидкого перетворення Фур'є (FFT)

стерігаються кілька високоамплітудних піків на частотах 0,004; 0,008 і 0,012 Гц, а також низькоамплітудні піки – на більш високих частотах. За наявності більше двох піків у спектральних масивах припускають, що синхронізована і скоординована рухова активність ГМ необладера не відновлювалася принаймні до 12-го місяця після операції.

Руховий апарат травного тракту включає ГМ кишечника, інтрамуральну нервову систему, вегетативні нерви і ганглії, а також центральну нервову систему [21]. Отже, скоротлива активність, створювана ГМ кишечника, може регулюватися на будь-якому з наведених вище рівнів.

Хірургічні втручання на травному тракті можуть порушити рухову активність у різних відділах або в

усьому травному тракті. Наші спостереження підтверджують також інші дослідники [22]. Деякі з цих моторних ефектів мають важливі клінічні наслідки, зокрема, при хірургічному втручанні на тонкому кишечнику.

Сьогодні відсутні детальні дослідження морфології скоротливого апарату артифіціального сечового міхура, які змогли б дати пояснення щодо змін спонтанної скоротливої активності. Однією з причин цього явища можна вважати гіпертрофію ГМ і, можливо, порушення безперервності ентеральної нервової системи після формування з ілеуму неоцисту. Це пояснюється спільністю іннервації м'язової тканини кишечника і нижніх сечових шляхів за допомогою вегетативної нервової системи або принаймні часткового порушення міжклітинної комунікації в ГМ і виникнення асинхронних скорочень.

Отже, зміни у структурі одиночного спонтанного скорочення і наявність більше двох піків у спектрі спонтанних скорочень ГМ необладера припускають порушення синхронізації і координації рухової активності, що буде, по-перше, поліпшувати функцію зберігання сечі в необладері, а, по-друге, спричинювати ускладнення її евакуації.

Порівнюючи відповіді поздовжніх ГМ ілеуму і необладера на електричну стимуляцію було виявлено, що ГМ травного тракту, разом зі збудливою холінергічною і гальмівною адренергічною синаптичною передачею, мають особливу і дуже ефективну гальмівну передачу неадренергічної природи [23]. У відповідь на електричне подразнення ентеральної нервової

системи ГМ травного тракту здатні генерувати збудливі синаптичні потенціали, медіатором яких є ацетилхолін і гальмівні синаптичні потенціали, неадренергічної природи медіаторами яких є NO, АТФ та інтестинальні пептиди.

Отже, у контролі на електричне подразнення інтестинальних рецепторів ГМ спостерігається двофазна реакція, що складається із двох різноспрямованих від ізоляції фазних реакцій: скорочення і наступного розслаблення.

На рис. 4, Ва показана реакція поздовжніх ГМ ілеуму на електричне подразнення, де присутній скоротливий і розслаблюючий компонент. Розслаблення поздовжніх ГМ ілеуму спостерігається після завершення електричної стимуляції. На противагу поздовжні ГМ необладера демонструють тільки скоротливу відповідь

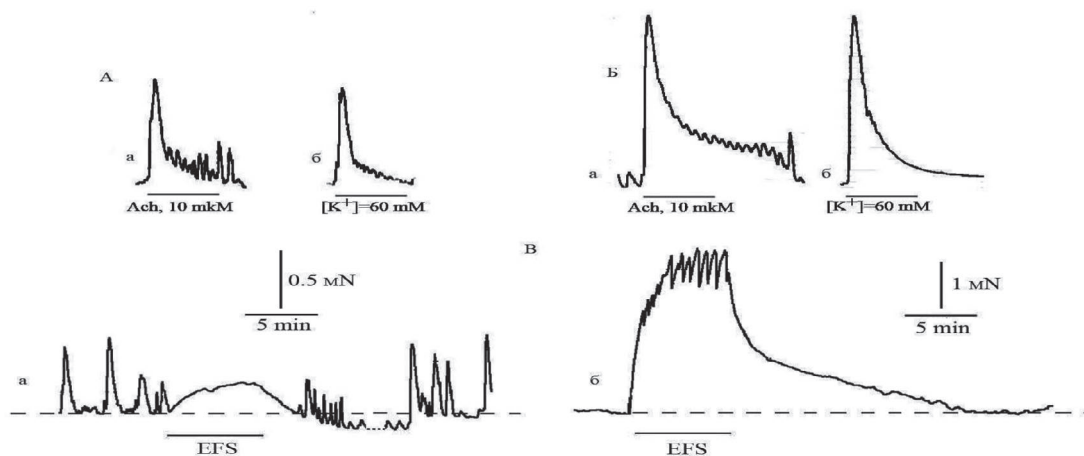


Рис. 4. Скоротливі відповіді поздовжніх смужок ілеуму (Аа,б, Ва) і необладера (Ба,б, Вб) на додавання ацетилхоліну, гіперкалієвого розчину Кребса і ритмічне електричне подразнення (15 Гц, 1 мс, 20 В, час стимуляції 5 хв).

Примітка. Пунктирна лінія під скороченням – вихідний м'язовий тонус. Крапковий пунктир (Ва) – розрив запису тривалого розслаблення після електричної стимуляції

із наступним повільним розслабленням, яке досягає тільки рівня вихідного м'язового тонусу (рис. 4, Вб).

Порівнюючи відповіді поздовжніх ГМ ілеуму і необладера на дію гіперкалієвого розчину Кребса та ацетилхоліну (рис. 4, Аб, Вб), було проаналізовано скоротливі відповіді ГМ ілеуму і необладера, спричинені деполяризацією мембрани гладком'язових клітин ($[K^+] = 60$ мМоль/л). Ця скоротлива відповідь опосередкована надходженням позаклітинних іонів Ca^{2+} у міоцити через мембранні потенціалзалежні кальцієві канали L-типу [24]. Як видно з рис. 4, А і Б, скоротливі відповіді нічим не відрізняються за формою. Аналогічна картина зі скороченнями, викликаними дією ацетилхоліну (рис. 4, Аа, Ба), які опосередковані активацією M_2/M_3 мускаринових рецепторів [25]. Неопрацьовані записи стрічкових діаграм продемонстрували підвищену скоротливість поздовжньої ГМ необладера порівняно з контролем (рис. 5). Однак поправка на

м'язову масу засвідчила, що скоротливі відповіді значно відрізнялися від контрольних. Нормовані скоротливі відповіді дії $[K^+] = 60$ мМоль/л і ацетилхоліну представлені на рис. 5.

Так, у групі контролю при стимуляції КСІ смужки ілеум продемонстрували нормовану скоротливу відповідь, що становила $2,71 \pm 0,18$ мН/мм², а при стимуляції смужок необладера скоротлива відповідь дорівнювала $1,75 \pm 0,09$ мН/мм², що статистично вірогідно менше на 35,4%.

Зі свого боку, ацетилхолін спричинив більш активний скоротливий ефект у групі контролю ілеум, він становив $3,15 \pm 0,11$ мН/мм², а в досліджуваній групі смужок неочисту – $1,68 \pm 0,13$ мН/мм², що статистично вірогідно менше на 46,67%.

При проведенні електричної стимуляції в групі контролю ілеум було отримано результат $1,22 \pm 0,14$ мН/мм², а в групі неочисту – $1,61 \pm 0,15$ мН/мм², що було статистично недостовірно і свідчить про

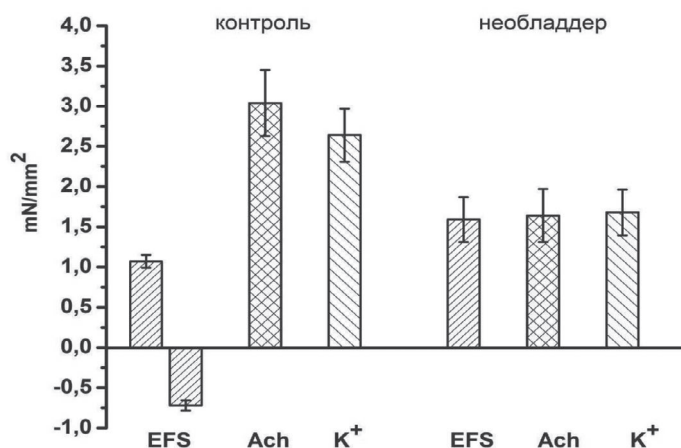


Рис. 5. Порівняння нормованих скоротливих відповідей смужок ілеуму і необладера на вплив ацетилхоліну (Ach, 10 мкМ), гіперкалієвого розчину Кребса ($[K^+] = 60$ мМ) і ритмічного електричного подразнення (EFS). Дані, отримані від 9 тварин, виражені як середні значення \pm SEM

відсутність змін відповіді на електричну стимуляцію в групах дослідження.

ВИСНОВКИ

1. Спонтанна активність гладких м'язів (ГМ) ілеуму і необладера через 12 міс досягає різних значень. Вона характеризує сечовий резервуар зі зниженням у 3,3 раза генерованих високоамплітудних скорочень порівняно з контролем, що пояснюється низьким тонусом артифіціального сечового міхура, при середній тривалості скорочень вище на 44,42% порівняно з групою контролю.

2. Аналіз спонтанної активності ГМ ілеуму і необладера алгоритмом швидкого перетворення Фур'є продемонстрував відсутність синхронізованої і скоординованої рухової активності ГМ необладера, виявив кардинальну відмінність від ілеум, що, на нашу думку, зумовлено детубуляризацією кишкової трубки.

3. Вплив електростимуляції на необладер розкриває своєрідну втрату чутливості гіпертрофованих поздовжніх ГМ до неадренергічного нехолінергічного гальмування і переважання холінергічного порушення.

4. Впливи KCl і ацетилхоліну на смужки гладком'язової тканини продемонстрували статистично достовірне зниження амплітуди в необладері на 35,4% і 46,67% відповідно порівняно з контролем. Дані зміни можуть бути пов'язані зі зменшенням кількості, чутливості і зміни розподілу потенціалзалежних Ca²⁺-каналів L-типу і рецепторів до ацетилхоліну (АХ), що зумовлено гіпертрофією гладкої мускулатури артифіціального сечового міхура.

5. Гіпертрофічний ріст ГМ є складним динамічним явищем, що охоплює не тільки структурні зміни, але і складні фізіологічні процеси, переважно спрямовані на перетворення ділянки кишечника для виконання нової функції сечового резервуара.

Відомості про авторів

Савчук Руслан Валерійович – кафедра урології та нефрології Одеського національного медичного університету, м. Одеса; тел.: (067) 792-47-63. *E-mail: savrus7@rambler.ru*

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9917-2413>

Костев Федір Іванович – кафедра урології та нефрології Одеського національного медичного університету, м. Одеса

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6480-564X>

Колосов Олександр Миколайович – Миська клінічна лікарня № 10, м. Одеса

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8104-6654>

Задорожнюк Арістарх Ігорович – кафедра урології та нефрології Одеського національного медичного університету, м. Одеса

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0982-1513>

Бахчів Рубен Володимирович – кафедра урології та нефрології Одеського національного медичного університету, м. Одеса

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3417-9980>

Шаталюк Станіслав Сергійович – кафедра урології та нефрології Одеського національного медичного університету, м. Одеса

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5275-3678>

Богацький Сергій Володимирович – кафедра урології та нефрології Одеського національного медичного університету, м. Одеса

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1600-6752>

Information about authors

Savchuk Ruslan V. – Department of Urology and Nephrology, Odessa National Medical University, Odessa; tel.: (067) 792-47-63. *E-mail: savrus7@rambler.ru*

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9917-2413>

Kostyev Fedir I. – Department of Urology and Nephrology, Odessa National Medical University, Odessa; tel.: (067) 482-23-11. *E-mail: prof.kostev@gmail.com*

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6480-564X>

Kolosov Oleksandr N. – Hospital 10, Odessa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8104-6654>

Zadorognuk Aristarkh I. – Department of Urology and Nephrology, Odessa National Medical University, Odessa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0982-1513>

Bakhchiev Ruben V. – Department of Urology and Nephrology, Odessa National Medical University, Odessa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3417-9980>

Shataliuk Stanislav S. – Department of Urology and Nephrology, Odessa National Medical University, Odessa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5275-3678>

Bohatskyi Serhii V. – Department of Urology and Nephrology, Odessa National Medical University, Odessa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1600-6752>

ПОСИЛАННЯ

1. Saidakova NO, Yatsina OI, Stus VP, Polyon MYu, Kononova GE, Shilo VM. Dynamics of mortality of different layers in the population of Ukraine due to urinary bladder cancer in the regional aspect. *Urologiya.*

25(1):5–10. DOI: 10.26641/2307-5279.25.1.2021.231336.

2. Lee RK, Abol-Enein H, Artibani W, et al. Urinary diversion after radical cystectomy for bladder cancer: options, patient selection, and outcomes. *BJU Int.*

2014 Jan; 113(1):11–23. <https://doi.org/10.1111/bju.12121>.

3. Burkhard FC, Wuethrich PY. Editorial comment on «Urinary bladder cancer treated with radical cystectomy: perioperative parameters and early

complications prospectively registered in a national population-based database». *Scand J Urol.* 2014 Aug;48(4):341-2. doi: 10.3109/21681805.2014.925501.

4. Scarpato KR, Morgans AK, Moses KA. Optimal management of muscle-invasive

- bladder cancer – a review. *Res Rep Urol* 2015;7:143–51. DOI: 10.2147/RRU.S73566.
5. Veskimäe E, Neuzillet Y, Rouanne M et al. Systematic review of the oncological and functional outcomes of pelvic organpreserving radical cystectomy (RC) compared with standard RC in women who undergo curative surgery and orthotopic neobladder substitution for bladder cancer. *BJU Int* 2017;120(1): 12–24. DOI: 10.1111/bju.13819.
6. Imbimbo C, Mirone V, Siracusano S, Niero M, Cerruto MA, Lonardi C, et al. Quality of Life Assessment With Orthotopic Ileal Neobladder Reconstruction After Radical Cystectomy: Results From a Prospective Italian Multicenter Observational Study. *Urology*. 2015;86:974-9.
7. Furrer MA, Roth B, Kiss B, Nguyen DP, Boxler S, Burkhard FC, et al. Patients with an orthotopic low pressure bladder substitute enjoy long-term good function. *J Urol*. 2016;196(4):1172–80. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2016.04.072>.
8. Возианов СА, Шамраев СН, Стусь ВН, Краснов ВН, Васильева ВД. Динамика показателей ранних и отдаленных результатов радикальной цистэктомии в зависимости от периода выполнения с 2005 по 2016 годы. *Здоровье мужчины*. 2016;3:23–8.
9. Joniau S, Benijts J, Van Kampen M et al., “Clinical experience with the N-shaped ileal neobladder: assessment of complications, voiding patterns, and quality of life in our series of 58 patients,” *European Urology*, vol. 47, no. 5, pp. 666–672, 2005.
10. Goldberg H, Baniel J, Mano R, Rotlevy G, Kedar D, Yossepowitch O. Orthotopic neobladder vs. ileal conduit urinary diversion: A long-term quality-of-life comparison. *Urol Oncol*. 2016 Mar; 34(3):121.e1–7. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2015.10.006>.
11. Стаховский ЭА, Яцына АИ, Войленко ОА, Витрук ЮВ, Кабанов АВ, Стаховский АЭ, и др. Уродинамика илеального искусственного «Double U» мочевого пузыря. *Клин. онкология*. 2012;8(4):98–101.
12. Vajda P, Kaiser L, Magyarlaci T, Farkas A, Vastyán AM, Pinter AB. Histological findings after colocystoplasty and gastrocystoplasty. *J Urol*. 2002;168:698–701.
13. Jordan S, Gitlin, Xue-ru Wu, Tung-tien Sun, et al. (1999) Ritchey and Ellen Shapiro. New concepts of histological changes in experimental augmentation cytoplasty: insights into the development of neoplastic transformation at the enterovesical and gastrovesical anastomosis. *J. Urol*. 162:1096–1100.
14. Parenti A, Aragona F, Bortuzzo G, et al. (1999) Abnormal patterns of mucin secretion in ileal neobladder mucosa: evidence of preneoplastic lesion? *Eur. Urol*. 35(2):98–101.
15. Sun X, Song M, Bai R, Cheng S, Xing Y, Yuan H, et al. Ileal interposition surgery-induced improvement of hyperglycemia and insulin resistance in Goto-Kakizaki rats by upregulation of TCF7L2 expression. *Exp Ther Med*. 2013;5:1511–5.
16. Hautmann RE, de Petriconi RC, Volkmer BG. Lessons learned from 1,000 neobladders: The 90-day complication rate. *J Urol*. 2010;184:990–4.
17. Савчук ПВ, Костев ФІ, Молчанюк НІ, Дехтяр ЮМ, Головка СВ. Ультроструктурна адаптація слизової оболонки ортотопічного ілеального сечового міхура в динаміці у віддаленому періоді в експерименті. *Klinichna khirurgiia*. 2019 February; 86(2):70–3. DOI: 10.26779/2522-1396.2019.02.70
18. Hosseini JM, Goldhill JM, Bossone C, Pineiro-Carrero V, Shea-Donohue T (1999) Progressive alterations in circular smooth muscle contractility in TNBS-induced colitis in rats. *Neurogastroenterol Motil*. 11:347–56.
19. Gordon AR, Siegman MJ (1971) Mechanical properties of smooth muscle. I. Length-tension and force-velocity relations. *Am J Physiol*. 221:1243–9.
20. Eniko A. Sze II, George T. Somogyi, William C. de Groat, and Gyula P. Szigei. Developmental changes in spontaneous smooth muscle activity in the neonatal rat urinary bladder. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2003;285: R809–R816. 10.1152/ajpregu.00641.2002.
21. Quigley EMM (1987). Small intestinal motor activity – its role in gut homeostasis in health and disease. *Quarterly Journal of Medicine*. 65:799–810.
22. Quigley EMM (1994). The effect of resection, restorative procedures and transplantation on intestinal motility. In: Kumar D & Wingate DL (Editors), *An Illustrated Guide to Gastrointestinal Motility*. 2nd ed. Churchill Livingstone Co., Edinburgh, 691–716.
23. Shuba MF, Vladimirova IA, Philyppov IB. Mechanisms of the inhibitory action of neurotransmitters on smooth muscles. *Neurophysiology*. 2003;35(3/4): 252–61.
24. Salomone S, Morel N, Godfraind T. Effects of 8-bromo cyclic GMP and verapamil on depolarization-evoked Ca²⁺ signal and contraction in rat aorta. *Br J Pharmacol*. 1995 Apr;114(8):1731–7.
25. Ehlert F, Ostrom R, Sawyer G. Subtypes of the muscarinic receptor in smooth muscle. *Life Sciences*. 1997;61(18):1729–40. DOI:10.1016/S0024-3205(97)00433-5.

Стаття надійшла до редакції 16.05.2022. – Дата першого рішення 13.06.2022. – Стаття подана до друку 20.06.2022

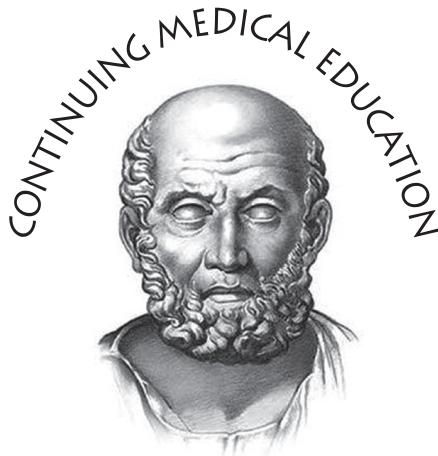


**ВСЕУКРАЇНСЬКА АСОЦІАЦІЯ
БЕЗПЕРЕРВНОЇ
ПРОФЕСІЙНОЇ ОСВІТИ
ЛІКАРІВ
ТА ФАРМАЦЕВТІВ**



ГО «ВСЕУКРАЇНСЬКА АСОЦІАЦІЯ БЕЗПЕРЕРВНОЇ ПРОФЕСІЙНОЇ ОСВІТИ ЛІКАРІВ ТА ФАРМАЦЕВТІВ»
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ імені П.Л. ШУПИКА

«ГІППОКРАТ» – сучасна електронна платформа післядипломної медичної освіти для лікарів



HIPPOCRATES




**Навчання доступне в будь-якій точці
і в будь-який зручний час при наявності інтернету**

www.hippocrates.org.ua

Канефрон® Н

Інвестиція в ефективність лікування



-  **Зменшує частоту рецидивів циститу¹, хронічного пієлонефриту²**
-  **Запобігає повторному каменеутворенню³**
-  **Прискорює клініко-лабораторне відновлення після інвазивних втручань⁴**

Канефрон® Н покращує результати комплексної терапії запальних процесів сечових шляхів та СКХ

Для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для поширення на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для фахівців у галузі охорони здоров'я.

Канефрон® Н. Таблетки, вкриті оболонкою: 1 таблетка містить порошок висушених лікарських рослин: трави золототисячника 18 мг, кореня любистку 18 мг, листя розмарину 18 мг. Краплі оральні: 100 г крапель містять 29 г водно-спиртового екстракту (1:16) з лікарських рослин: трави золототисячника 0,6 г, кореня любистку 0,6 г, листя розмарину 0,6 г.

Показання. Для комплексного лікування запальних захворювань сечовивідних шляхів. Профілактика утворення сечових каменів, у тому числі і після їх видалення. Протипоказання. Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Пептична виразка у стадії загострення. Краплі не слід застосовувати як монотерапію у випадках порушень функції нирок. Не слід застосовувати Канефрон® Н для діуретичної терапії набряків, спричинених серцевою або нирковою недостатністю. Умови відпуску. Без рецепту.

Виробник: ТОВ «Біонорика», 02095, Київ, вул. Княжий Затон, 9.
Тел.: (044) 521-86-00; факс: (044) 521-86-01; e-mail: info@bionorica.com

