



**ГІПОГОНАДИЗМ У ЧОЛОВІКІВ  
(ЗА МАТЕРІАЛАМИ ЄВРОПЕЙСЬКОЇ  
АСОЦІАЦІЇ УРОЛОГІВ)** 5

**НОВИЙ ПІДХІД ДО  
МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛІКУВАННЯ  
ПАЦІЄНТІВ ІЗ СИМПТОМАМИ  
НИЖНІХ СЕЧОВИХ ШЛЯХІВ,  
ЗУМОВЛЕНИХ ДГПЗ  
ТА ХРОНІЧНИМ ПРОСТАТИТОМ** 24

**ЕРЕКТИЛЬНА ДИСФУНКЦІЯ  
У ЧОЛОВІКІВ, ЯКІ ПЕРЕХВОРИЛИ  
НА COVID-19** 47

**ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ  
ГІПЕРАКТИВНОГО СЕЧОВОГО  
МІХУРА У ЧОЛОВІКІВ  
МОЛОДОГО ВІКУ** 54

**ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА  
ВИБОРУ МЕТОДУ ПЕРКУТАННОЇ  
НЕФРОЛІТОТРИПСІЇ ПРИ  
НЕФРОЛІТІАЗІ** 60

# D<sub>3</sub> Декрістол®

НІМЕЦЬКИЙ  
ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ  
20 000 МО

*Вігменер 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)

потім

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 вкладена в інструкції з медичного застосування препарату, також її можна отримати у ТОВ «Мібе Україна». Склад: 1 капсула містить холкальціферолу 20,0 мг, що відповідає 0,5 мкг або 20 000 МО вітаміну D<sub>3</sub>. Показання: Лікування клінічно підтвердженого дефіциту вітаміну D<sub>3</sub> у дорослих; профілактика дефіциту вітаміну D<sub>3</sub> у пацієнтів з високим ризиком, як доповнення до специфічної терапії остеопорозу у пацієнтів із дефіцитом вітаміну D<sub>3</sub> або з високим ризиком нестачі вітаміну D<sub>3</sub>. Протипоказання: Підвищена чутливість до активної речовини, арахісу, сої або будь-яких інших допоміжних речовин, що містяться в лікарському засобі. Гіперкальціємія. Гіперкальціурія. Гіперпаратиріоз. Псевдогіпопаратиріоз. Нефролітаз. Ниркова недостатність. Саркоїдоз. Туберкульоз. Додатковий прийом вітаміну D<sub>3</sub>. 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 вітруску: За рецептом. Certificate of Free Sale Декрістол D<sub>3</sub> – 1000 МО, 18 грудня 2017 р.; 2000 МО, 14 серпня 2017 р.; 4000 МО, 4 грудня 2017 р.; 5600 МО, 14 серпня 2017 р.



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

Інформація про лікарський засіб для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ, лікарів та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах медичної тематики.

# АДЕНОФІТ® - ФОРТЕ

## СУЧАСНЕ РІШЕННЯ ЧОЛОВІЧИХ ПРОБЛЕМ

- ПРОЯВЛЯЄ АНТИАНДРОГЕННИЙ ЕФЕКТ <sup>1,6</sup>
  - БЛОКУЄ ЗВ'ЯЗУВАННЯ ДГТ З РЕЦЕПТОРАМИ <sup>1,6</sup>
  - ПРИГНІЧУЄ АКТИВНІСТЬ 5 $\alpha$ - РЕДУКТАЗИ <sup>1,3,6</sup>
- СПОВІЛЬНЮЄ РІСТ ТКАНИН ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ <sup>1-4</sup>
- ЗНИЖУЄ РИЗИК ЗЛОЯКІСНОЇ ТРАНСФОРМАЦІЇ КЛІТИН ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ <sup>2,4</sup>
- ВОЛОДІЄ ПРОТИЗАПАЛЬНОЮ ТА ПРОТИНАБРЯКОВОЮ ДІЄЮ <sup>3,6</sup>
- ПРОЯВЛЯЄ АНТИОКСИДАНТНІ ТА АНТИПРОЛІФЕРАТИВНІ ВЛАСТИВОСТІ <sup>2,4,5</sup>

## НАТУРАЛЬНИЙ КОМПЛЕКС ДЛЯ НОРМАЛІЗАЦІЇ ГОРМОНАЛЬНОГО БАЛАНСУ У ЧОЛОВІКІВ ПРИ ДОБРОЯКІСНІЙ ГІПЕРПЛАЗІЇ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ



Склад: 1 капсула містить активні інгредієнти: ЕКСТРАКТ ПАЛЬМИ ПИЛЯЩОЇ - 160 мг, 3,3'- ДИІНДОЛІЛМЕТАН - 100 мг, РЕСВЕРАТРОЛ - 50 мг; ЕКСТРАКТ НАСІННЯ ГАРБУЗА - 60 мг, ЛІКОПЕН - 25 мг; оболонка капсули: ЖЕЛАТИН.

**АДЕНОФІТ®-ФОРТЕ** рекомендовано для нормалізації функціонування сечостатевої системи у чоловіків. Комплекс біологічно активних речовин натурального походження, що входять до складу **АДЕНОФІТ®-ФОРТЕ**, сприяє нормалізації гормонального балансу у чоловіків, попередженню гіперпроліферативних станів передміхурової залози, гальмуванню процесів передчасного старіння організму. Має антиоксидантні, антипроліферативні, протизапальні та загальнозміцнюючі властивості.

1. Clara Hwang et al. American Journal of Translational Research, 2016, Jan. 15
2. Alain Latil et al, Toulouse, France, 2015
3. Remigio Vela-Navarrete et. All. Functional Urology, Madrid, Spain, 2018
4. Omer Kucuk et all Experimental Biology and Medicine, 2002
5. Ingvild Paur et all Clinical Nutrition, Oslo Norway, 2016
6. Omar I. Vivar et all Biochemical Pharmacology, 2009

ВИРОБЛЕНО ІЗ СТАНДАРТИЗОВАНИХ ЕКСТРАКТІВ ТА ПРИРОДНИХ КОМПОНЕНТІВ  
(NATUREX ТА EUSA, ФРАНЦІЯ)  
У ВІДПОВІДНОСТІ ДО МІЖНАРОДНИХ СТАНДАРТІВ ISO/НАССР



Добавка дієтична. Не є лікарським засобом. Перед вживанням ознайомтеся з листком-вкладишем та проконсультуйтеся з лікарем.  
ТУ У 15.8-30112347-012:2005

ТОВ НУТРИМЕД ■ вул. Предславинська, 43/2 ■ 03150 Київ ■ Україна  
Т 044 4540101 ■ INFO@NUTRIMED.UA ■ WWW.NUTRIMED.UA





## ЗДОРОВ'Я ЧОЛОВІКА 4 (83)/2022

### ЗАСНОВНИКИ

НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я  
УКРАЇНИ імені П.Л. ШУПИКА

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «ІНСТИТУТ УРОЛОГІЇ  
імені АКАДЕМІКА О.Ф. ВОЗІАНОВА НАЦІОНАЛЬНОЇ  
АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

ГРОМАДСЬКА ОРГАНІЗАЦІЯ «ВСЕУКРАЇНСЬКА  
АСОЦІАЦІЯ БЕЗПЕРЕРВНОЇ ПРОФЕСІЙНОЇ ОСВІТИ  
ЛІКАРІВ ТА ФАРМАЦЕВТІВ»

ВСЕУКРАЇНСЬКА ГРОМАДСЬКА ОРГАНІЗАЦІЯ  
«АСОЦІАЦІЯ СЕКСОЛОГІВ ТА АНДРОЛОГІВ УКРАЇНИ»

*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 №7 від 20.12.2022.

Підписано до друку 22.12.2022.

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, ТЕЛЕФОНИ 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](http://www.health-man.com.ua)

Тираж – 3000 прим.

Періодичність видання – 4 номери на рік.

Свідцтво про державну реєстрацію друкованого

засобу масової інформації

КВ №25253-15193ПР від 07.10.2022 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

© Національний університет охорони здоров'я України імені  
П.Л. Шупика, 2022

© ДУ «Інститут урології імені академіка О.Ф. Возіанова  
Національної академії медичних наук України», 2022

© ГО «Всеукраїнська асоціація безперервної професійної  
освіти лікарів та фармацевтів», 2022

© ВГО «Асоціація сексологів та андрологів України», 2022

© Professional-Event, 2022

НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
імені П.Л. ШУПИКА

ДУ «ІНСТИТУТ УРОЛОГІЇ імені АКАДЕМІКА О.Ф. ВОЗІАНОВА  
НАМН УКРАЇНИ»

ВСЕУКРАЇНСЬКА АСОЦІАЦІЯ БЕЗПЕРЕРВНОЇ ПРОФЕСІЙНОЇ ОСВІТИ  
ЛІКАРІВ ТА ФАРМАЦЕВТІВ

АСОЦІАЦІЯ СЕКСОЛОГІВ ТА АНДРОЛОГІВ УКРАЇНИ

## ЗДОРОВ'Я ЧОЛОВІКА HEALTH OF MAN

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

### Редакционная коллегия

С.О. Возіанов

Б.М. Ворнік

С.В. Головка

Ю.М. Гурженко

Ф.І. Костєв

Г.С. Кочарян

В.М. Лісовий

З.С. Маршанія (Грузія)

О.Д. Нікітін

К.Р. Нуріманов

С.П. Пасечніков

А.І. Сагалевич

В.В. Спиридоненко

В.П. Стусь

О.С. Федорук

В.В. Черненко

С.М. Шамраєв

О.В. Шуляк

Juza Chen (Ізраїль)

Dimitris Hatzichristou (Греція)

### 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

## FOUNDERS

SHUPYK NATIONAL HEALTHCARE UNIVERSITY OF UKRAINE

STATE INSTITUTION «ACADEMICAN O.F. VOZIANOV INSTITUTE OF UROLOGY OF THE NATIONAL ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES OF UKRAINE»

PUBLIC ORGANIZATION «ALL-UKRAINIAN ASSOCIATION OF CONTINUING PROFESSIONAL EDUCATION OF DOCTORS AND PHARMACISTS»

ALL-UKRAINIAN PUBLIC ORGANIZATION «ASSOCIATION OF SEXOLOGISTS AND ANDROLOGISTS OF UKRAINE»

*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 7 from 20.12.2022.

Passed for printing 22.12.2022.

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](http://www.health-man.com.ua)

Circulation – 3000 copies  
Periodicity – 4 issues per year

Certificate of Registration  
№25253-15193IIP from 07.10.2022

## Imagetter and Printing

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

© Shupyk national healthcare university of Ukraine, 2022

© SI «Acad. O.F. Vozianov institute of urology NAMS of Ukraine», 2022

© PO «All-ukrainian Association of continuing professional education of doctors and pharmacists», 2022

© PO «Association of sexologists and andrologists of Ukraine», 2022

© Professional-Event, 2022

SHUPYK NATIONAL HEALTHCARE UNIVERSITY OF UKRAINE

SI «ACADEMICAN O.F. VOZIANOV INSTITUTE OF UROLOGY OF THE NATIONAL ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES OF UKRAINE»

PO «ALL-UKRAINIAN ASSOCIATION OF CONTINUING PROFESSIONAL EDUCATION OF DOCTORS AND PHARMACISTS»

ASSOCIATION OF SEXOLOGISTS AND ANDROLOGISTS OF UKRAINE

# HEALTH OF MAN

## ЗДОРОВ'Я ЧОЛОВІКА

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 SI «Academician O.F. Vozianov institute of urology of the NAMS of Ukraine»

## Editorial board

S.O. Vozianov

B.M. Vornik

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

V.V. Spyrydonenko

V.P. Stus

O.S. Fedoruk

V.V. Chernenko

S.M. Shamraev

O.V. Shuliak

Juza Chen (Israel)

Dimitris Hatzichristou (Greece)

## 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 №4 (83)/2022

## TOPICAL ISSUES

---

### Male hypogonadism (according to the materials of the European Association of Urology)

I.I. Gorpynchenko, Y.M. Gurzhenko,  
V.V. Spyridonenko ..... 5

### A new approach for medicamentous treatment of patients with lower urinary tract symptoms caused by benign prostate hyperplasia and chronic prostatitis. Is it possible to prevent the prostate cancer?

O.D. Nikitin, Ya.M. Klymenko,  
M.O. Yasynetskyi, H.D. Reznikov, V.I. Sych... 24

## FOR PRACTICING PHYSICIANS

---

### Comparative effectiveness of antibiotic prophylaxis of postoperative complications after transurethral resection of the prostate

P.O. Samchuk, H.D. Reznikov, S.V. Nasheda,  
Ya.M. Klymenko, S.V. Hritsai ..... 31

### Ultrastructural changes in smooth muscle cells of the urinary bladder due to benign prostatic hyperplasia

L.P. Sarychev, R.B. Savchenko, Ya.V. Sarychev,  
S.A. Sukhomlyn, G.L. Pustovoyt..... 36

### Reflux-related complications in patients with chronic calculous prostatitis and benign prostate hyperplasia after surgical removal of prostatic hyperplasia and stones.

M.I. Ukhal, O.M. Semaniv, I.P. Pustovoyt,  
H.P. Samumzhi ..... 42

## SEXOLOGY AND ANDROLOGY

---

### Erectile dysfunction in men who have been ill with COVID-19

Ye.V. Luchytskyi, V.Ye. Luchytskyi,  
H.A. Zubkova, V.M. Rybal'chenko,  
I.I. Skladanna ..... 47

## UROLOGY

---

### Diagnosis and treatment of overactive bladder in young men

O.D. Nikitin, H.D. Reznikov ..... 54

### Comparative evaluation of the choice of the method of percutaneous nephrolithotripsy in patients with nephrolithiasis

A.I. Sahalevych, Ya.O. Dubovyi, Ya.M. Postol,  
B.V. Dzhuran, V.V. Kogut, A.V. Korytskyi,  
R.V. Sergiychuk, V.V. Ozhohin,  
A.Yu. Khrapchuk ..... 60

### The problem of pyelonephritis in terms of medical and social significance

N.O. Saidakova, S.P. Pasiechnicov,  
O.V. Shulyak, A.L. Klius, G.E. Kononova,  
Y.N. Melnichuk ..... 68

### Hypercrystalluria as a factor in the development of urine stone disease, diagnosis and directions of treatment

V.V. Chernenko, D.V. Chernenko,  
N.I. Hzeltovska, V.J. Savchuk,  
U.M. Bondarenko, A.L. Klus,  
E.V. Pilipenko ..... 77

# ЗМІСТ №4 (83)/2022

## АКТУАЛЬНІ ТЕМИ

**Гіпогонадизм у чоловіків (за матеріалами Європейської асоціації урологів)**  
І.І. Горпинченко, Ю.М. Гурженко,  
В.В. Спиридоненко..... 5

**Новий підхід до медикаментозного лікування пацієнтів із симптомами нижніх сечових шляхів, зумовлених доброякісною гіперплазією простати та хронічним простатитом. Чи можлива профілактика раку простати? (Огляд літератури)**  
О.Д. Нікітін, Я.М. Клименко,  
М.О. Ясинецький, Г.Д. Резніков, В.І. Сич .... 24

## НА ДОПОМОГУ ЛІКАРЮ-ПРАКТИКУ

**Порівняльна ефективність антибіотикопрофілактики післяопераційних ускладнень трансуретральної резекції простати**  
П.О. Самчук, Г.Д. Резніков, С.В. Нашеда,  
Я.М. Клименко, В.С. Грицай ..... 31

**Ультраструктурні зміни гладком'язових клітин сечового міхура при доброякісній гіперплазії передміхурової залози**  
Л.П. Саричев, Р.Б. Савченко, Я.В. Саричев,  
С.А. Сухомлин, Г.Л. Пустовойт ..... 36

**Рефлюкс-зумовлені ускладнення у хворих з хронічним калькульозним простатитом та гіперплазією передміхурової залози після оперативного видалення гіперплазії та каменів передміхурової залози**  
М.І. Ухаль, О.М. Семанів, І.П. Пустовойт,  
Г.П. Самунжі ..... 42

## СЕКСОЛОГІЯ ТА АНДРОЛОГІЯ

**Еректильна дисфункція у чоловіків, які перехворіли на COVID-19**  
Є.В. Лучицький, В.Є. Лучицький,  
Г.А. Зубкова, В.М. Рибальченко,  
І.І. Складанна..... 47

## УРОЛОГІЯ

**Діагностика та лікування гіперактивного сечового міхура у чоловіків молодого віку**  
О.Д. Нікітін, Г.Д. Резніков ..... 54

**Порівняльна оцінка вибору методу перкутанної нефролітотрипсії при нефролітазі**  
А.І. Сагалевиц, Я.О. Дубовий,  
Я.М. Постол, Б.В. Джуран, В.В. Когут,  
А.В. Корицький, Р.В. Сергійчук,  
В.В. Ожогін, А.Ю. Храпчук..... 60

**The problem of pyelonephritis in terms of medical and social significance**  
N.O. Saidakova, S.P. Pasiechnicov,  
O.V. Shulyak, A.L. Klius, G.E. Kononova,  
Y.N. Melnichuk ..... 68

**Гіперкристалурія як фактор розвитку сечокам'яної хвороби, діагностика та напрямки лікування**  
В.В. Черненко, Д.В. Черненко,  
Н.І. Желтовська, В.Й. Савчук,  
Ю.М. Бондаренко,  
А.Л. Ключ, Е.В. Пилипенко..... 77

# Гіпогонадизм у чоловіків (за матеріалами Європейської асоціації урологів)

*I.I. Горпинченко, Ю.М. Гурженко, В.В. Спиридоненко*

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

Гіпогонадизм у чоловіків – це клінічний синдром, який є результатом недостатньої продукції яєчками статевого гормону тестостерону та кількості сперматозоїдів.

У статті розкрито сучасні уявлення про фізіологію та патофізіологію тестостероногенезу в організмі чоловіка, надано інформацію щодо етіології, патогенезу, класифікації, діагностики та сучасного лікування гіпогонадизму у чоловіків. В якості матеріалів використана література про результати світових та європейських досліджень останніх років, а також матеріали Гайдлайну Європейської асоціації урологів за 2022 рік.

Продемонстровано індивідуальний терапевтичний підхід до кожного пацієнта з гіпогонадизмом. Доведено важливість діагностування хронічних і системних супутніх захворювань, що спричинюють ризик розвитку гіпогонадизму, необхідність визначення індексу маси тіла і вимірювання окружності талії, розміру яєчок, статевого члена та наявності вторинних статевих ознак.

У статті продемонстровано необхідні біохімічні та інструментальні дослідження для діагностики гіпогонадизму.

Визначено конкретні протипоказання для замісної гормонотерапії. Зазначено абсолютні протипоказання для тестостеронотерапії: місцево поширений або метастатичний рак передміхурової залози (РПЗ), рак грудних залоз чоловіків; чоловіки з бажанням мати дітей; рівень гематокриту  $\geq 54\%$ ; неконтрольована або погано контрольована застійна серцева недостатність. До відносних протипоказань належать: оцінка IPSS  $>19$ , початковий гематокрит 48–50%, венозна тромбоемболія в сімейному анамнезі.

Також у статті викладено рекомендації щодо результату терапії тестостероном. Доведено, що терапія тестостероном покращує легкі форми еректильної дисфункції (ЕД) та лібідо у чоловіків з гіпогонадними станами; покращує частоту статевих актів, оргазм і загальне задоволення; збільшує нежирову масу, зменшує жирову масу та покращує резистентність до інсуліну; нормалізує масу тіла, окружність талії та ліпідний профіль; полегшує симптоми депресії у чоловіків з гіпогонадизмом; покращує мінеральну щільність кісток.

Продемонстровано, що застосування терапії тестостероном у еугонадальних чоловіків не показано. Терапію тестостероном необхідно використовувати як лікування першої лінії у пацієнтів із симптоматичним гіпогонадизмом і помірною ЕД. Крім того, потрібно використовувати комбінацію інгібіторів фосфодіестерази 5-го типу і терапії тестостероном при більш важких формах ЕД. Також необхідно використовувати стандартні медичні методи лікування важких симптомів депресії та остеопорозу.

Широко освітлено питання терапії гіпогонадизму, немедикаментозних та медикаментозних методів, необхідних лікарських засобів та особливості їх використання. У статті показано, що втрата маси тіла, отримана завдяки низькокалорійній дієті та регулярній фізичній активності, призводить до невеликого покращення рівня тестостерону, тестостеронові гелі та ін'єкційні препарати тривалої дії представляють препарати тестостерону з найкращим профілем безпеки, а лікування гонадотропінами можна використовувати для відновлення фертильності у чоловіків із вторинним гіпогонадизмом.

Зазначено, що перед терапією тестостероном необхідно лікувати органічні причини гіпогонадизму (наприклад, пухлини гіпофіза, гіперпролактинемія тощо), поліпшити спосіб життя і знизити масу тіла при ожирінні; відмінити препарати, які можуть погіршити вироблення тестостерону.

Значну увагу у статті приділено факторам ризику при лікуванні тестостероном. Доведено, що терапія тестостероном протипоказана чоловікам із вторинним гіпогонадизмом, які бажають фертильності, чоловікам з активним РПЗ або раком грудної залози.

Відновлення концентрації тестостерону в сироватці крові полегшує симптоми та ознаки гіпогонадизму у чоловіків вже через 3 місяці лікування. Отже, тестостеронотерапія приводить до покращення якості життя пацієнтів.

**Ключові слова:** тестостерон, гіпогонадизм у чоловіків, лікування.

## Male hypogonadism (according to the materials of the European Association of Urology)

*I.I. Gorpynchenko, Y.M. Gurzhenko, V.V. Spyridonenko*

Male hypogonadism is a clinical syndrome which is the result of insufficient production of the sex hormone testosterone by the testicles and the number of spermatozoa.

The article reveals modern views on the physiology and pathophysiology of testosteroneogenesis in the male organism, provides information on the etiology, pathogenesis, classification, diagnosis and modern treatment of hypogonadism in men. Literature on the results of global and European researches in recent years, as well as materials of the Guideline of the European Association of Urology for 2022, were used in the article.

An individual therapeutic approach to each patient with hypogonadism was demonstrated. The importance of diagnosis of chronic and systemic comorbid diseases that cause the risk of hypogonadism, the need to determine the body mass index and



the measurement of waist circumference, the size of the testicles, the penis and the presence of secondary sexual characteristic was established.

The article includes necessary biochemical and instrumental studies for the diagnosis of hypogonadism.

Specific contraindications for hormone replacement therapy are identified. Absolute contraindications for testosterone therapy are indicated: topically widespread or metastatic prostate cancer (PC), breast cancer of men; men who desire to have children; hematocrit level  $\geq 54\%$ ; uncontrolled or poorly controlled stagnant heart failure. Relative contraindications include IPSS $>19$ , initial hematocrit of 48-50 %, venous thromboembolism in a family history.

The article also provides recommendations for testosterone therapy. It has been proven that testosterone therapy improves mild forms of erectile dysfunction (ED) and libido in men with hypogonade states; improves the frequency of sexual intercourses, orgasm and general pleasure; increases low-fat mass, reduces fat and improves insulin resistance; normalizes body weight, waist circumference and lipid profile; relieves the symptoms of depression in men with hypogonadism; improves bone mineral density. It has been demonstrated that the use of testosterone therapy in eugonadal men is not indicated. Testosterone therapy should be used as first-line treatment in patients with symptomatic hypogonadism and moderate ED. In addition, it is necessary to use a combination of type 5 phosphodiesterase inhibitors and testosterone treatment in more severe ED forms. It is also necessary to use standard medical treatments for severe symptoms of depression and osteoporosis.

The therapy of hypogonadism, non-medication and medication, the necessary medicines and the peculiarities of their use are widely described. The article shows that weight loss due to low-calorie diet and regular physical activity leads to a slight improvement in testosterone levels, testosterone gels and prolonged injection drugs are testosterone drugs have the best safety profile, and gonadotropin treatment can be used in men with secondary hypogonadism.

It is noted that before the treatment with testosterone, it is necessary to treat organic causes of hypogonadism (for example, pituitary tumors, hyperprolactinemia, etc.), improve lifestyle and reduce body weight in persons with obesity; cancel drugs that can impair testosterone production.

Much attention is paid to the risk factors by the treatment with testosterone. Testosterone therapy is contraindicated for men with secondary hypogonadism who wish fertility, men with active PC or breast cancer.

Restoration of testosterone concentration in serum relieves the symptoms and signs of hypogonadism in men after 3 months of treatment. Therefore, testosterone therapy leads to improvement of the quality of patient's life.

**Keywords:** testosterone, male hypogonadism, treatment.

Чоловічий гіпогонадізм пов'язаний із зниженою функцією яєчок, з недостатнім виробленням андрогенів та/або порушенням вироблення еякуляту, що спричинено поганою функцією яєчок або в результаті неадекватної стимуляції яєчок гіпоталамо-гіпофізарною віссю [1]. Гіпогонадізм негативно впливає на якість життя (QoL) чоловіків [2]. Вторинний гіпогонадізм, тобто гіпогонадізм із пізнім початком (ЛОН), – це клінічний стан у чоловіків похилого віку, який проявляється як стійкими специфічними симптомами, так і біохімічними ознаками дефіциту тестостерону [1, 3]. ЛОН часто діагностується за відсутності класичної причини гіпогонадізму, яка стає більш поширеною у чоловіків віком понад 40 років.

Поширеність гіпогонадізму зростає з віком, і основними причинами цього є центральне ожиріння, тяжкі супутні захворювання і загальний поганий стан здоров'я [4]. У здорових літніх чоловіків спостерігається лише невелике поступове зниження рівня тестостерону, до 80 років фіксують низький відсоток гіпогонадізму [4]. У чоловіків віком 40-79 років частота симптоматичного гіпогонадізму коливається у межах 2,1–5,7% [5–7].

Існує висока поширеність гіпогонадізму в популяціях пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу (ЦД2), метаболічним синдромом (МетС), ожирінням, серцево-судинними захворюваннями (ССЗ), хронічними обструктивними захворюваннями легень, захворюваннями нирок, онкопатологією [7]. Синдром Клайнфельтера, трисомія, пов'язана з каріотипом 47XXY, є найпоширенішою генетичною причиною первинного гіпогонадізму (гіпергонадотропного гіпогонадізму) з глобальною поширеністю 1:500–1000 живонароджених чоловічої статі [8–10].

Чоловічий гіпогонадізм пов'язаний з ожирінням, тобто з більшим відсотком жирової маси та меншою сухою масою порівняно з чоловіками з адекватним

рівнем тестостерону [11]. Водночас низький рівень тестостерону тісно пов'язаний із збільшенням вісцерального ожиріння, але він також призводить до відкладення ліпідів у печінці і м'язах та пов'язаний з атеросклерозом [11]. Гіпогонадізм порушує поглинання глюкози та тригліцеридів у підшкірних жирових депо [11], що посилює поглинання глюкози та тригліцеридів в ектопічні жирові депо.

Терапія тестостероном була пов'язана зі зниженням відсотка жиру в організмі та збільшенням нежирової маси тіла [12]. Тестостерон також зменшує вміст жиру в печінці та накопичення жиру у м'язах [11].

Метаболічний синдром (МетС) характеризується кількома специфічними компонентами, включаючи збільшення окружності талії, дисліпідемію, артеріальну гіпертензію та порушення толерантності до глюкози. Гіпогонадізм пов'язаний із центральним ожирінням, гіперглікемією, резистентністю до інсуліну та дисліпідемією [холестерином низьких ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ)], підвищеним рівнем загального холестерину та холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) і тригліцеридів], гіпертензією та схильністю до ЦД2, які є компонентами МетС [13].

Терапія тестостероном покращує резистентність до інсуліну та гіперглікемію, знижує рівень холестерину та холестерину ЛПНЩ [14–18], а при гіпогонадальному ЦД2 покращує глікемічний контроль [15, 19, 20]. Терапія тестостероном у чоловіків із МетС і низьким рівнем тестостерону знижує смертність порівняно з такою у чоловіків, які не отримували лікування [21, 22].

Еректильна дисфункція (ЕД) поширена у чоловіків із МетС і ЦД2 (до 70% пацієнтів). Причини ЕД багатofакторні, а 30% чоловіків з ЕД мають супутній гіпогонадізм з дефіцитом тестостерону ( $< 8$  нмоль/л або 2,31 нг/мл) [23]. Терапія тестостероном при ЦД2 про-





**Рис. 1. Фізіологія вироблення тестостерону**

демонструвала покращення сексуального бажання та задоволення, але не еректильної функції [15, 23].

**ФІЗІОЛОГІЯ СИНТЕЗУ ТЕСТОСТЕРОНУ**

Гіпофіз регулює активність яєчок за допомогою секреції лютеїнізуючого гормону (ЛГ), який регулює вироблення тестостерону в клітинах Лейдіга, і фолікулостимулювального гормону (ФСГ), який переважно контролює продукцію сперми в сім'яних каналцях [24, 25]. Виробництво та секреція гонадотропінів стимулюється гіпоталамічним гонадотропін-релізінг-гормоном (GnRH) і пригнічується негативним зворотним зв'язком, опосередкованим центральною дією статевих стероїдів та інгібіну В (рис. 1) [24, 25].

Гонадотропін-релізінг-гормон виділяється пульсуючим чином і негативно контролюється активністю нейронів гіпоталамуса, включаючи кортикотропін-релізінг-гормон (CRH) і β-ендорфінові нейрони [24, 25]. І навпаки, нейрони кіспептину-1 (Kiss-1), нейрокінін-В і тахікінін-3 беруть участь у стимуляції GnRH. Лептин бере участь в активації передачі сигналів Kiss-1 [26]. Близько 25 мг тестостерону присутне в нормальних яєчках, і, в середньому, 5–10 мг тестостерону секретується щодня [24, 25]. Яєчка також виробляють меншу кількість інших андрогенів, таких, як андростендіон і дигідротестостерон (ДГТ). Невелика кількість екстрагонадного тестостерону походить від циркулюючого слабкого попередника андрогенів надниркових залоз дегідроепіандростерону (DHEA), хоча його специфічний внесок у щоденне виробництво тестостерону обмежений у чоловіків [26, 27].

У фізіологічному плані на утворення ДГТ припадає 6–8% метаболізму тестостерону, а співвідношення тестостерон/ДГТ у плазмі становить приблизно 1:20 [24, 25]. Тестостерон і його попередник Δ 4 андростендіон

можуть бути ароматизовані ароматазою P450 до інших біологічно активних метаболітів, таких, як естрон (E<sub>1</sub>) і 17-β-естрадіол (E<sub>2</sub>), із щоденним виробництвом ~ 45 мкг [24, 25]. Клітини Лейдіга також можуть безпосередньо виробляти і вивільняти в кровотік невеликі кількості естрогенів, з добовою швидкістю виробництва 5–10 мкг (до 20% циркулюючих естрогенів) [26].

**ЦИРКУЛЯЦІЯ І ТРАНСПОРТ ТЕСТОСТЕРОНУ**

У здорових чоловіків 60–70% циркулюючого тестостерону зв'язується з високоафінним глобуліном, що зв'язує статеві гормони (SHBG), білком, який виробляється в печінці. Це перешкоджає біологічній дії зв'язаної субфракції тестостерону. Залишок циркулюючого тестостерону зв'язується з нижчою спорідненістю, високоємними зв'язуючими білками (альбуміном, α-1-кислим глікопротеїном і кортикостероїд-зв'язуючим білком), і лише 1–2% тестостерону залишаються незв'язаними з білками [27]. Тестостерон, пов'язаний з білками з меншою спорідненістю, може легко дисоціювати в капілярному руслі багатьох органів, враховуючи так званий біодоступний тестостерон [27].

Важливо визнати, що кілька клінічних станів і старіння можуть змінювати рівні SHBG, таким чином змінюючи циркулюючий загальний рівень тестостерону (табл. 1). Якщо їх не розпізнати, ці фактори можуть призвести до неправильної оцінки чоловічого андрогенного статусу. Саме тому при гіпогонадізмі слід перевірити рівень SHBG і підрахувати вільний тестостерон. Підвищення SHBG може бути викликаним наступними факторами:

- ліки (протисудомні засоби, естрогени, тиреоїдний гормон),

- гіпертиреоз,
- захворювання печінки,
- інволюція,
- куріння,
- СНІД/ВІЛ.

Зниження SHBG індукується такими факторами:

- препарати (гормон росту (ГР), глюкокортикоїди, тестостерон, анаболічні андрогенні стероїди),
- гіпотиреоз,
- ожиріння,
- акромегалія [28],
- хвороба Кушинга,
- інсулінорезистентність (MetC/T2DM),
- неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП),
- нефротичний синдром.

### Андрогенний рецептор

Тестостерон і ДГТ здійснюють свою біологічну дію через активацію специфічного рецептора. Ген рецептора андрогену (AR) на X-хромосомі (Xq11-12) закодований у восьми екзонах [29]. Екзон 1 включає два поліморфні сегменти тринуклеотидного повтору, що кодують поліглутамінові (CAG) і полігліцинові (GGN) тракти в N-кінцевому домені трансактивації його білка. Активність AR обернено пов'язана з довжиною ланцюгів повторів CAG [29], але конкретна роль кількості повторень AR CAG у зв'язку з гіпогонадальними симптомами або клінічним лікуванням дефіциту тестостерону залишається неясною [30, 31].

Більшість повторів CAG позитивно пов'язана зі зміною інсуліну натще, тригліцеридів і діастолічного артеріального тиску, демонструючи, що чим чутливіший рецептор, тим більша користь [32].

## РОЛЬ ТЕСТОСТЕРОНУ У ЧОЛОВІЧОМУ СЕКСУАЛЬНОМУ ТА РЕПРОДУКТИВНОМУ ЗДОРОВ'І

### Статевий розвиток і дозрівання

Виробництво тестостерону в яєчках плода починається між восьмим і дев'ятим тижнем вагітності після експресії гена SRY, який регулює організацію недиференційованого гонадного відростка в яєчку [33]. Протягом I триместра сім'яники стимулюють вірилізацію внутрішніх і зовнішніх статевих органів через плацентарну секрецію андрогенів клітинами Лейдіга, стимульовану хоріонічним гонадотропіном людини (ХГЧ). Під час внутрішньоутробного життя тестостерон переважно контролює диференціацію внутрішніх статевих органів і опущення яєчок, тоді як ДГТ головним чином бере участь у розвитку зовнішніх чоловічих статевих органів [34].

Під час статевого дозрівання реактивація гіпоталамус-гіпофізарно-гонадної (HPG) осі забезпечує розвиток вторинних статевих ознак, дозрівання сперматогенезу та, разом із внеском інших гормональних осей, завершення стрибка росту підлітка [1, 35]. Дефіцит ароматази та нечутливість рецепторів до естрогенів показали, що перетворення тестостерону в естрадіол має важливе значення для закриття епіфіза та зупинки росту [36].

### Статева функція

Тестостерон бере участь у регуляції всіх етапів чоловічої статевої реакції. Сексуальні думки та мотивація – найбільш залежні від тестостерону аспекти чоловічої сексуальної поведінки [12]. Порушення сексуального бажання, ЕД і зниження частоти ранкових ерекцій є найбільш специфічними симптомами, пов'язаними з віковим зниженням рівня тестостерону [6]. Кілька ділянок мозку, включаючи мигдалеподібне тіло, медіальну преоптичну ділянку, паравентрикулярне ядро гіпоталамуса та періакведуктальну сіру речовину, експресують андрогенні рецептори [37, 38].

Тестостерон відіграє вирішальну роль у регулюванні функції статевого члена, контролює структурну цілісність, необхідну для ерекції статевого члена, а також декілька ферментативних реакцій у кавернозному тілі, включаючи позитивну дію на утворення оксиду азоту (NO) і негативний вплив на активність члена сімейства гомологів гена Ras A, а також шляхи /Rho-асоційованої кінрази (RhoA/ROCK) [37, 39]. Тестостерон бере участь в адренергічній відповіді статевого члена та обміні клітин кавернозних гладких м'язів [37, 39]. Описана позитивна роль тестостерону в регуляції експресії та активності фосфодіестерази-5 статевого члена (PDE5), але інші автори зазначили інгібіторну роль естрогенів при цьому [37, 40].

Можлива роль тестостерону також у регуляції еякуляції. Діючи на центральному або периферичному рівні, рецептори андрогенів експресуються в кількох центральних спинномозкових і суперспінальних областях, які беруть участь у контролі рефлексу еякуляції [41]. Крім того, чоловічі статеві шляхи експресують шляхи NO-PDE5 і RhoA/ROCK, які модулюються тестостероном [41].

## КЛАСИФІКАЦІЯ ТА ПРИЧИНИ ЧОЛОВІЧОГО ГІПОГОНАДИЗМУ

Чоловічий гіпогонадизм можна класифікувати на первинний, як наслідок дисфункції яєчок, та вторинний, що спричинений дисфункцією гіпофіза або гіпоталамуса (табл. 2).

**Первинний гіпогонадизм** називають гіпергонадотропним гіпогонадизмом, оскільки гіпофіз намагається компенсувати дисфункцію яєчок шляхом посилення центральної стимуляції. При вторинному гіпогонадизмі яєчка неадекватно стимулюються гонадотропінами з неадекватно нормальним або зниженим рівнем гонадотропіну [1, 25]. Існує також компенсована або субклінічна форма гіпогонадизму, з нормальним рівнем тестостерону в сироватці крові та підвищеною продукцією ЛГ [42]. Водночас клінічне значення останнього стану незрозуміле [42–44]. Гіпогонадизм також може бути наслідком кількох станів, що призводять до зниження чутливості/нечутливості до тестостерону та його метаболітів [1, 25] (див. табл. 1).

Ця класифікація, заснована на етіології гіпогонадизму, дозволяє адекватно підібрати лікування. У пацієнтів із вторинним гіпогонадизмом фертильності та нормалізації тестостерону можна досягти за допомогою адекватного лікування, а при первинному гіпогонадизмі терапія тестостероном погіршує фертильність через пригнічення осі HPG [1, 25] (див. табл. 1).

Симптоми гіпогонадизму також можуть бути незалежними від місця виникнення захворювання, а вік початку

хвороби може впливати на клінічний фенотип [26]. Коли проблема починається під час внутрішньоутробного життя, то відповідно клінічний фенотип може охоплювати майже повний жіночий фенотип (наприклад, повна нечутливість до андрогенів або ферментативні дефекти, що блокують синтез андрогенів) до різних дефектів вірилізації. У разі появи гіпогонадізму в пре- чи перипубертатний період через легкий центральний (ізолюваний гіпогонадотропний гіпогонадізм – ІНН) або периферичний дефект (наприклад, при синдромі Клайнфельтера) може відбуватися затримка статевого дозрівання із загальним евнухійним фенотипом.

Коли гіпогонадізм розвивається після статевого дозрівання і особливо зі старінням (ЛОН), симптоми можуть бути слабкими, і їх часто плутають із процесом старіння [1, 26].

Доведено, що чоловіки та жінки демонструють однако-ву поширеність COVID-19 (тяжкого гострого респіраторного синдрому коронавірусу 2 – SARS-CoV-2), чоловіки зазвичай мають гірші результати терапії [45]. Механізми цієї статевої невідповідності досить складні: тестостерон може модулювати тканинну експресію ангіотензинперетворювального ферменту 2 (ACE2) і транскрипцію трансмембранної протеази серину 2 (TMPRSS2), які залучені в процес інтерналізації вірусу в клітинах. Це свідчить про можливість андрогенів відігравати роль у поясненні зазначених вище статевих відмінностей [46, 47].

Низькі рівні циркулюючого тестостерону частіше асоціюються з гіршими клінічними результатами у чоловіків із COVID-19 [48–55], тому що ACE2 експресується в кількох тканинах, включаючи яєчка, а рецептор

Таблиця 1

**Класифікація чоловічого гіпогонадізму**

Первинний гіпогонадізм (гіпергонадотропний гіпогонадізм)	
Вроджені вади або вади розвитку	
Загальні причини	Непоширені причини
Синдром Клайнфельтера	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Рідкісні хромосомні аномалії</li> <li>- XX чоловічий синдром</li> <li>- Синдром 47 ХУУ</li> <li>- Синдром 48 ХУУ</li> <li>- 21 трисомія (синдром Дауна)</li> <li>- Синдром Нунана</li> <li>- Аутомні транслокації 1</li> <li>- Дефекти біосинтезу тестостерону</li> <li>- САН (пухлини надниркових залоз яєчка)</li> <li>- Порушення статевого розвитку (дисгенезія гонад)</li> <li>- Мутації гена LHR</li> <li>- Міотонічна дистрофія (включаючи тип I і II)</li> <li>- Нескоригований крипторхізм (включаючи мутації INSL3 і LGR8)</li> <li>- Двостороння вроджена анорхія</li> <li>- Серпоподібклітинна анемія</li> <li>- Адренолейкодистрофія</li> </ul>
Набуті розлади	
Медикаментозна	Локалізовані проблеми
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Хіміотерапевтичні засоби</li> <li>- Алкілюючі засоби</li> <li>- Інгібітори синтезу тестостерону</li> <li>- Кетоконазол</li> <li>- Аміноглютетимід</li> <li>- Мітотан</li> <li>- Метирапон</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Двостороння хірургічна кастрація або травма</li> <li>- Опромінення яєчка</li> <li>- Орхіт (включаючи епідемічний паротит)</li> <li>- Аутоімунна тестикулярна недостатність</li> <li>- Перекрут яєчка</li> <li>- Алкоголь/цироз</li> <li>- Токсини навколишнього середовища</li> </ul>
Системні захворювання/стани з впливом на гіпоталамус/гіпофіз	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Хронічні системні захворювання*</li> <li>- Хронічна недостатність органів*</li> <li>- Синдром Кушинга*</li> <li>- Старіння*</li> <li>- ВІЛ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Злоякісні новоутворення</li> <li>- Лімфома</li> <li>- Рак яєчка</li> <li>- Травма спинного мозку</li> <li>- Васкуліти</li> <li>- Інфільтративні захворювання (амілоїдоз, лейкоз)</li> </ul>
Вторинний гіпогонадізм (гіпогонадотропний гіпогонадізм)	
Вроджені вади або вади розвитку	
Загальні причини	Непоширені причини
Гемохроматоз*	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Комбінована гормональна гіпофізарна недостатність</li> <li>- Ідіопатичний гіпогонадотропний гіпогонадізм</li> <li>- ІНН з варіантами:</li> <li>- Нормосматична ІХГ</li> <li>- Синдром Калмана</li> <li>- Ізолювані мутації гена LHβ</li> <li>- Синдром Прадера-Віллі</li> </ul>



Таблиця 1 (продовження)

Набуті розлади	
Медикаментозна	Локалізовані проблеми
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Естрогени</li> <li>- Тестостерон або андрогенні анаболічні стероїди</li> <li>- Гестагени (включаючи ципротерону ацетат)</li> <li>- Препарати, що спричинюють ризик розвитку гіперпролактинемії</li> <li>- Опіати</li> <li>- Агоніст або антагоніст ГнРГ</li> <li>- Глюкокортикоїди</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Черепно-мозкова травма</li> <li>- Новоутворення гіпофіза (мікро-, макроаденоми)</li> <li>- Пухлини гіпоталамуса</li> <li>- Захворювання нижки гіпофіза</li> <li>- Ятрогенний</li> <li>- Хірургічна гіпофізектомія</li> <li>- Опромінення гіпофіза або черепа</li> <li>- Запальні та інфекційні захворювання</li> <li>- Лімфоцитарний гіпофізит</li> <li>- Інфекції гіпофіза</li> <li>- Гранулематозні ураження</li> <li>- Саркоїдоз</li> <li>- Гранулематоз Вегенера</li> <li>- Інші гранулематози</li> <li>- Енцефаліт</li> <li>- Гістіоцитоз Лангерганса</li> <li>- Гіперпролактинемія як наслідок локалізованих проблем (гіпоталамо-гіпофізарна маса)</li> </ul>
Системні захворювання/стани, що впливають на гіпоталамус/гіпофіз	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Хронічні системні захворювання*</li> <li>- Цукровий діабет 2-го типу /метаболічний синдром/ метаболічні захворювання</li> <li>- ВІЛ-інфекція</li> <li>- Хронічна органна недостатність</li> <li>- Хронічний запальний артрит</li> <li>- Надлишок глюкокортикоїдів (синдром Кушинга)*</li> <li>- Розлади харчової поведінки*</li> <li>- Вправа на витривалість</li> <li>- Гострі та критичні захворювання</li> <li>- Старіння*</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Травма спинного мозку</li> <li>- Перевантаження залізом, пов'язане з переливанням (β-таласемія)</li> </ul>
Резистентність до андрогенів/зниження біоактивності тестостерону	
Вроджені вади або вади розвитку	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Дефіцит ароматази</li> <li>- Хвороби Кеннеді (спінальна та бульбарна м'язова атрофія) та інші розширення повторів CAG</li> <li>- Часткова або повна нечутливість до андрогенів</li> <li>- Дефіцит 5α-редуктази II типу (5αR)</li> </ul>	
Набуті розлади	
Медикаментозна	Локалізовані проблеми
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Блокада AR, спричинена ліками</li> <li>- Стероїдні антиандрогени</li> <li>- Ципротерону ацетат</li> <li>- Спіронолактон</li> <li>- Нестероїдні антиандрогени</li> <li>- Флутамід</li> <li>- Бікалутамід</li> <li>- Нілутамід</li> <li>- Блокада активності 5α-редуктази (5 R), спричинена ліками</li> <li>- Фінастерид</li> <li>- Дутастерид</li> <li>- Медикаментозна блокада ER</li> <li>- Кломіфен</li> <li>- Тамоксифен</li> <li>- Ралоксифен</li> <li>- Блокада активності ароматази, спричинена ліками</li> <li>- Летрозол</li> <li>- Анастразол</li> <li>- Екземестан</li> <li>- Підвищення ГСПГ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Целиакія</li> </ul>

Примітки: \* – стани центрального та периферичного рівнів, що призводять до первинного та вторинного гіпогонадізму;

<sup>1</sup> – різні аутосомні транслокації можуть спричинити ризик розвитку рідкісних випадків гіпогонадізму та безпліддя.

ACE2 присутній у клітинах сім'явиносних проток, а також у сперматогоніях і клітинах Лейдіга та Сертолі, причому SARS-CoV-2 потенційно спричинює порушення виробництва тестостерону та сперми [56, 57].

Крім того, було також припущено, що вірус може призвести до локальної інтенсивної запальної реакції в яєчках, спричинюючи розвиток вірусного орхіту, зрештою розвиваючись у васкуліт або до аутоімунної відповіді, яка може зумовлювати пошкодження яєчок і погіршення тестостероногенезу [56, 57].

Низький рівень тестостерону може спричинювати погіршення результатів COVID-19, тому що в гострій фазі вірусної інфекції являє собою адаптивний і стійкий механізм для пом'якшення зовнішнього впливу шляхом вимкнення тестостеронзалежних функцій, включаючи репродукцію та/або фізичну і сексуальну активність, які не потрібні під час погіршення фізичного стану [58, 59]. Крім того, поки немає інформації про роль тестостеронової терапії в гострій фазі захворювання. Але у чоловіків, які одужали від інфекції SARS-CoV2, необхідно виключити віддалені андрологічні наслідки (порушення вироблення сперми та тестостерону).

#### Гіпогонадізм з пізнім початком

З віком вироблення тестостерону знижується на 0,4% на рік, зниження рівня вільного тестостерону (fT) – на 1,3% на рік [4]. Кілька супутніх захворювань і хронічних супутніх захворювань можуть впливати на вісь HPG, що призводить до розвитку первинного чи вторинного гіпогонадізму в зрілому віці, таким чином впливаючи на фізіологічне вікове зниження тестостерону.

#### Діагностична оцінка

Фенотип пацієнта з гіпогонадізмом не залежить від етіології проблеми. Частіше на нього впливає вік початку гіпогонадізму. Коли дефіцит андрогенів розвивається під час внутрішньоутробного життя, симптоми виражені та різноманітні – від майже повного жіночого фенотипу (повна нечутливість до андрогенів або ферментативних дефектів, що блокують синтез андрогенів) до різних дефектів вірилізації та неоднозначних статевих органів (мікропеніс, гіпоспадія та крипторхізм) [1, 25].

Затримка статевого дозрівання із загальним євнухоїдним фенотипом (мінімум волосся на тілі, високий голос і малі яєчка, пеніс і передміхурова залоза) є типовою для дефектів, що проявляються в пре- чи перипубертатний період внаслідок центральних (ізолюваних ГГ) або периферичних дефектів (синдром Клайнфельтера) [1, 25].

Коли гіпогонадізм виникає в зрілому віці, особливо функціональний, симптоми часто можуть бути слабкими, їх часто плутають із процесом старіння [1, 25] або з хронічною супутньою патологією. Втома, слабкість, зниження енергії та сексуальні порушення можуть бути першими клінічними проявами. Тріада сексуальних симптомів (низьке лібідо, зниження спонтанної ерекції та ЕД) пов'язані зі зниженням рівня тестостерону в сироватці [6], а психологічні та фізичні симптоми були менш інформативні [6].

Основа діагностики ЛОН - наявність низького рівня загального тестостерону в сироватці крові у двох

чи більше випадках. Рівні тестостерону демонструють циркадні зміни, які зберігаються у старіючих чоловіків [60, 61]. На рівень тестостерону впливає також споживання їжі [62]. Загальний тестостерон в сироватці крові слід вимірювати натще та вранці (між 07:00 та 11:00). Контрольне вимірювання завжди слід проводити у випадку первинного патологічного значення і перед початком будь-якої терапії тестостероном.

Рідинна хроматографія-тандемна мас-спектрометрія (LC-MS/MS) є «золотим стандартом» і найбільш точним методом оцінки статевих стероїдів [63]. Наявні імунологічні аналізи не можуть забезпечити точну оцінку fT; пряма оцінка fT за допомогою цих методів не рекомендована [27].

Терапія тестостероном є неефективною, якщо базові рівні >12 нмоль/л (3,5 нг/мл). Позитивні результати задокументовані, коли рівень тестостерону <12 нмоль/л, що є вищим у симптоматичних пацієнтів із більш важкими формами гіпогонадізму (<8 нмоль/л). Отже, 12 нмоль/л слід розглядати як можливий поріг для початку терапії тестостероном за наявності гіпогонадальних симптомів [64, 65].

Для кращої оцінки фактичних рівнів андрогенів слід розглянути клінічні умови, які можуть впливати на рівні SHBG, оцінку концентрації вільного тестостерону (fT) (рис. 2). Рівні fT <225 пмоль/л (6,5 нг/дл) пов'язані з гіпогонадальними симптомами [6, 37, 66, 67].

Визначення ЛГ необхідно проводити разом із пролактином (ПРЛ) при виявленні патологічних рівнів загального тестостерону, щоб правильно визначити захворювання та виключити органічні причини (рис. 2). Через негативний вплив на лібідо PRL можна також розглядати як скринінг першої лінії у пацієнтів із зниженим сексуальним бажанням. Крім того, МРТ гіпофіза, а також інші дослідження рівня гормонів гіпофіза необхідні за наявності специфічних симптомів, таких, як розлади зору, головний біль [68, 69], або коли підтверджується гіперпролактинемія. Обмежені дані свідчать про проведення МРТ гіпофіза також у разі тяжкого гіпогонадізму (<6 нмоль/л, 1,75 нг/мл) із неадекватним рівнем гонадотропіну (рис. 2) [68, 69].

#### Збір анамнезу у пацієнтів із гіпогонадізмом

Специфічні симптоми, пов'язані з ЛОН, наведені у табл. 2. У кожного пацієнта необхідно досліджувати хронічні та системні супутні захворювання. Слід виключити використання препаратів, які потенційно впливають на вісь HPG (див. табл. 1). Гострі захворювання пов'язані з розвитком функціонального гіпогонадізму, тому в цих умовах слід уникати визначення рівня загального тестостерону в сироватці крові. Однак у пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2, які демонструють гірші результати у суб'єктів із гіпогонадією, свідчать про те, що роль тестостерону у випадку гострого захворювання слід уточнити [48, 70].

#### Клінічний огляд

Оскільки ожиріння часто асоціюється з гіпогонадізмом, визначення індексу маси тіла (ІМТ), вимірювання окружності талії, розміру яєчок і пеніса та наявність вторинних статевих ознак настійно рекомендується визначити всім особам. Крім того, співвідношення верхнього

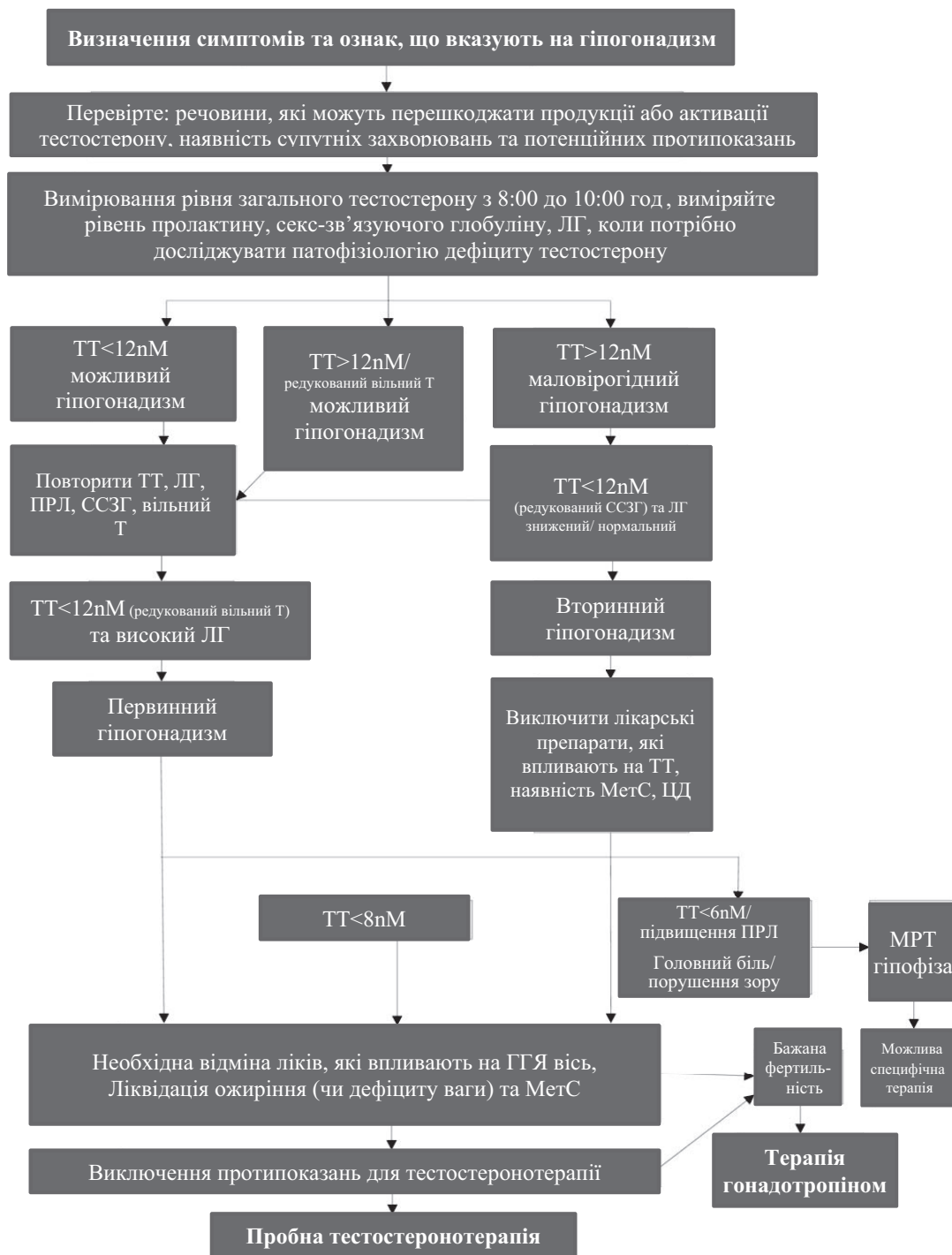


Рис. 2. Діагностична оцінка гіпогонадізму з пізнім початком

сегмента/нижнього сегмента ( $pv > 0,92$ ) і співвідношення розмаху рук і зросту ( $pv < 1,0$ ) можуть бути корисними для ідентифікації євнухоїдної форми тіла, особливо у суб'єктів із препубертатним гіпогонадізмом або затримкою статевого дозрівання. Пальцеве ректальне дослідження (ПРД) повинно бути виконано в усіх пацієнтів, щоб виключити аномалії передміхурової залози перед терапією тестостероном або підтвердити підозру на гіпогонадізм [71].

**Резюме доказів та рекомендації щодо діагностичної оцінки ЛОН:**

1. Сексуальні симптоми є найбільш специфічними симптомами, пов'язаними з ЛОН.
2. Діагностика ЛОН повинна ґрунтуватися на специфічних ознаках і симптомах андрогенної недостатності разом із постійно низьким рівнем тестостерону в крові;



Специфічні симптоми, пов'язані з LOH

Показник	Статеві симптоми	Фізичні симптоми	Психологічні симптоми
Більш конкретні	- Зниження лібідо - Імпотенція - Зменшення спонтанної/ ранкової ерекції	- Зниження енергійної активності - Труднощі при ходьбі >1 км - Зменшення згинання	- Знижений настрій - порушення настрою - Зниження мотивації - Втома
Менш конкретні	- Зменшення частоти статевих контактів - Зменшення частоти мастурбації - Затримка еякуляції	- Припливи - Зниження енергії - Зниження фізичної сили/ функціональності/ активності	- Концентрація або мнемонічні труднощі - Порушення сну

3. Функціональний гіпогонадизм є наслідком супутньої патології / супутнього вживання лікарських засобів, які можуть порушувати вироблення тестостерону в дорослому віці. Діагноз функціонального гіпогонадизму є діагнозом виключення після виключення органічних причин гіпогонадизму

Рекомендації	Рейтинг значимості
Перевірте наявність супутніх захворювань, ліків і речовин, які можуть перешкоджати виробленню/дії тестостерону.	Сильний
Загальний тестостерон необхідно вимірювати вранці (07:00 та 11:00) і натщесерце	Сильний
Повторіть вимірювання загального тестостерону щонайменше два рази, коли < 12 нмоль/л і перед початком терапії тестостероном	Сильний
12 нмоль/л загального тестостерону (3,5 нг/мл) є надійним порогом для діагностики пізнього LOH	Сильний
Розгляньте розрахунок глобуліну, що зв'язує статеві гормони, і вільного тестостерону	Сильний
Розрахований вільний тестостерон < 225 пмоль/л запропоновано як можливе порогове значення для діагностики LOH	Слабкий
Проаналізуйте рівень лютеїнізуючого гормону та фолікулостимулюючого гормону в сироватці крові, щоб відрізнити і вторинний гіпогонадизм	Сильний
Розгляньте можливість вимірювання пролактину (PRL), якщо присутній низький сексуальний потяг (або інші сугестивні ознаки/симптоми) і низький рівень тестостерону	Сильний
Виконайте магнітно-резонансну томографію (МРТ) гіпофіза при вторинному гіпогонадизмі з підвищеним ПРЛ або специфічними симптомами утворення гіпофіза та/або наявністю інших дефіцитів гормонів передньої частки гіпофіза	Сильний
Виконайте МРТ гіпофіза при вторинному тяжкому гіпогонадизмі (загальний тестостерон < 6 нмоль/л)	Слабкий

Рекомендації щодо скринінгу чоловіків з LOH

Рекомендації	Рейтинг значимості
Скринінг на пізній початок гіпогонадизму (ЛОГ) (включаючи ЦД2) лише у чоловіків із симптомами.	Сильний
Не використовуйте структуровані інтерв'ю та опитувальники для систематичного скринінгу LOH, оскільки вони мають низьку специфічність.	Сильний

ЛІКУВАННЯ LOH

Показання та протипоказання до лікування LOH

Пацієнти із симптоматичним гіпогонадизмом (загальний тестостерон < 12 нмоль/л) без специфічних протипоказань є кандидатами для отримання терапії тестостероном (табл. 4).

Протипоказання для тестостеронотерапії:

- нелікований рак грудної залози та передміхурової залози (РПЗ);
- гострі ССЗ, а також погано контрольована застійна серцева недостатність;
- тяжкі симптоми нижніх сечовивідних шляхів (СНМП) [бал за міжнародною шкалою симптомів простати (IPSS) > 19] [51];
- позитивний сімейний анамнез щодо венозної тромбоемболії для виключення стану недіагностованої тромбофілії-гіпофібринолізу;
- гематокрит (НСТ) > 54% повинен вимагати відміни терапії тестостероном, зменшення дози, зміни препарату та венесекції залежно від клінічної ситуації;
- перед початком терапії тестостероном слід оцінити нижчий вихідний рівень ГТК (48–50%), щоб уникнути патологічного підвищення під час лікування, особливо у чоловіків з високим ризиком (пацієнти із хронічним обструктивним захворюванням легень, синдромом обструктивного апное сну);
- терапія тестостероном пригнічує секрецію гонадотропіну та ендогенного тестостерону, а також сперматогенез. Отже, терапія тестостероном протипоказана особам, які бажають зберегти фертильність [72];
- вторинний гіпогонадизм характеризується низьким або невідповідно нормальним рівнем гонадотропіну. Отже, обґрунтуванням є заміна дефіциту гонадотропіну аналогами ФСГ і ЛГ, якщо бажано зберегти фертильність [73].

*Абсолютні протипоказання* для тестостеронотерапії:

- місцево поширений або метастатичний РПЗ;
- рак грудних залоз у чоловіків;
- чоловіки з бажанням мати дітей;
- гематокрит  $\geq 54\%$ ;
- неконтрольована або погано контрольована застійна серцева недостатність.

*Відносні протипоказання:*

- оцінка IPSS >19;
- початковий гематокрит 48–50%;
- венозна тромбоемболія в сімейному анамнезі.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТЕРАПІЇ ТЕСТОСТЕРОНОМ Статева дисфункція

Сексуальні проблеми є основними симптомами гіпогонадного пацієнта [1, 6, 74, 75]. Терапія тестостероном у чоловіків з гіпогонадним станом (загальний тестостерон <12 нмоль/л) має сприятливий вплив на всі аспекти статевого життя, про не існує жодних доказів користі від використання тестостеронової терапії для лікування сексуальної дисфункції в еугонадальних чоловіків [39, 65, 76, 77]. Терапія тестостероном значно покращує ерекtilьну функцію, а пацієнти з більш вираженим гіпогонадизмом (загальний тестостерон <8 нмоль/л) з більшою ймовірністю досягнуть покращення, ніж пацієнти з легким гіпогонадизмом (загальний тестостерон <12 нмоль/л).

Подібні результати спостерігалися щодо лібідо, однак наявність метаболічних супутніх захворювань (таких, як діабет і ожиріння) зменшила величину покращень. Терапія тестостероном призвела до клінічно ефективного результату лише у пацієнтів із легкою ЕД [65]. Такі параметри, як статевий акт, оргазм і загальне задоволення, були покращені порівняно із плацебо [65]. Чоловіки з важкими супутніми захворюваннями (ЦД) демонструють помірне поліпшення сексуальної функції після терапії тестостероном, їм може знадобитися вживання інгібіторів фосфодіестерази 5-го типу (PDE5I) для підвищення ефективності [1, 77].

Дослідження статевої функції Testosterone Trials (TTrials) продемонструвало постійне покращення сексуальної активності у літніх (>65 років) чоловіків з гіпогонадним станом щодо частоти статевих актів, мастурбації та нічних ерекцій (за оцінками PDQ-Q4) [78]. Ступінь покращення пропорційний збільшенню загального тестостерону в сироватці крові, fT та рівнів естрадіолу.

## Метаболічний профіль

Пізній початок гіпогонадизму асоціюється з більшим відсотком жирової маси та меншою нежировою масою порівняно з чоловіками з нормальною концентрацією тестостерону [67]. Основним ефектом низького рівня тестостерону є збільшення вісцерального ожиріння, що призводить до відкладення ліпідів у печінці та м'язах і пов'язане з атеросклерозом [11]. Терапія тестостероном знижує відсоток жиру в організмі та збільшує нежирову масу [79], зменшує окружність талії, масу тіла та ІМТ [79–81].

## Настрій і когнітивна функція

Описаний зв'язок між симптомами депресії, зниженням якості життя та гіпогонадизмом [82, 83], але специфічний зв'язок між гіпогонадизмом і частотою

депресії не з'ясований [83]. Позитивний ефект терапії тестостероном був особливо очевидним у пацієнтів із більш легкими симптомами [84]. Достовірні дані про вплив терапії тестостероном на якість життя обмежені. Роль терапії тестостероном у пацієнтів з когнітивними порушеннями ще більш невизначена.

## Кісткова система

Докази свідчать про те, що мінералізація кісток вимагає циркулюючих статевих стероїдів у межах норми [85]. Зв'язок між легким гіпогонадизмом і остеопенією/остеопорозом слабкий, але важкий гіпогонадизм (загальний тестостерон <3,5 нМ) часто асоціюється із втратою кісткової маси та остеопорозом [85]. Доведено позитивний ефект терапії тестостероном на мінеральну щільність кісткової тканини (МЩКТ), з найвищим ефектом на рівні попереку [86, 87]. Однак даних недостатньо, щоб визначити вплив терапії тестостероном на ризик переломів [85]. Отже, антирезорбтивна терапія має бути першочерговим методом лікування у чоловіків із гіпогонадизмом та високим ризиком переломів кісток.

## Фізична сила

Роль тестостерону у стимулюванні росту м'язів і сили встановлена. Отже, андрогенно-анаболічні стероїди (AAS) використовуються для підвищення фізичної продуктивності у змагальному спорті [88]. Терапія тестостероном у чоловіків з гіпогонадним станом збільшує м'язову масу та зменшує жирову масу з обмеженим впливом на масу тіла [64]. У чоловіків без ожиріння з найвищим рівнем фізичної активності значно рідше фіксували низьку або дуже низьку концентрацію тестостерону сироватки крові, ніж у тих, хто мав найнижчий рівень фізичної активності [78].

## Резюме доказів та рекомендації щодо результату терапії тестостероном:

- покращує легкі форми ЕД і лібідо у чоловіків із гіпогонадними станами;
- покращує частоту статевих актів, оргазм і загальне задоволення;
- збільшує нежирову масу, зменшує жирову масу та покращує резистентність до інсуліну;
- нормалізує масу тіла, окружність талії та ліпідний профіль;
- полегшує симптоми депресії у чоловіків з гіпогонадизмом;
- покращує мінеральну щільність кісток (інформації про ризик переломів бракує).

Рекомендації	Рейтинг достовірності
Застосування терапії тестостероном у еугонадальних чоловіків не показано	Сильний
Використовуйте терапію тестостероном як лікування першої лінії у пацієнтів із симптоматичним гіпогонадизмом і помірною ерекtilьною дисфункцією (ЕД)	Сильний
Використовуйте комбінацію інгібіторів фосфодіестерази 5-го типу і терапії тестостероном при більш важких формах ЕД, оскільки це може привести до кращих результатів	Слабкий

Використовуйте звичайні медичні методи лікування важких симптомів депресії та остеопорозу	Сильний
Не використовуйте терапію тестостероном для збільшення м'язів тіла, зниження маси тіла та покращення кардіометаболічного профілю	Слабкий
Не використовуйте тестостеронову терапію для покращення когнітивної активності та фізичної сили у чоловіків літнього віку	Сильний

### ВИБІР ЛІКУВАННЯ

#### Фактори способу життя

Функціональний гіпогонадизм часто асоціюється з ожирінням і метаболічними розладами [89]. Тому втрата маси тіла та зміна способу життя – першочерговий підхід для всіх чоловіків із надмірною масою тіла та ожирінням, які страждають гіпогонадизмом.

Низькокалорійна дієта здатна ліквідувати вторинний гіпогонадизм, пов'язаний з ожирінням, шляхом підвищення загального тестостерону та fT, зниження рівня естрогенів і відновлення нормального рівня гонадотропіну в крові [90]. Подібні результати можна отримати за допомогою фізичної активності, яка пов'язана з тривалис-

тю запланованих вправ і отриманою втратою ваги [91]. Однак слід визнати, що підвищення рівня тестостерону, яке спостерігається після низькокалорійної дієти та фізичної активності, є невеликим (1–2 нмоль) [90, 91]. Слід також визнати, що 60–86% втраченої маси тіла відновлюється через 3 роки і 75–121% – через 5 років [92].

Більшого підвищення тестостерону можна досягти за допомогою бариатричної хірургії, яка призводить до середнього збільшення приблизно на 10 нмоль/л залежно від ступеня втрати ваги [91].

Терапія тестостероном протягом 2 років із зміною способу життя є кращою, ніж лише зміна способу життя щодо зменшення окружності талії та загального жиру. Не було значного зниження маси тіла, якщо порівнювати лише зі зміною способу життя [93].

#### Медичні препарати

Існує кілька форм тестостерону (табл. 3). Кандидати на терапію тестостероном повинні бути належним чином поінформовані про можливі ризики та переваги всіх доступних препаратів тестостерону. Остаточний вибір повинен ґрунтуватися на клінічній ситуації, наявності препарату тестостерону, а також потребах і очікуваннях пацієнта [94].

Таблиця 3

Препарати для лікування гіпогонадизму

Формулювання	Хімічна структура	t 1/2	Стандартна доза	Переваги	Недоліки
<b>Гонадотропіни</b>					
<i>Хоріонічний гонадотропін людини (ХГЛ)</i>					
Екстракційний	ХГЛ очищений із сечі вагітних	NA	1000–2000 МО 3 рази на тиждень	Низька вартість	Кілька разів на тиждень
Рекомбінантний	Рекомбінантний ХГЛ людини	NA	Немає даних щодо чоловіків	NA	
<i>Лютеотропний гормон (ЛГ)</i>					
Рекомбінантний	Людський рекомбінантний ЛГ	NA	Немає даних щодо чоловіків	NA	
<i>Фолікулостимулювальний гормон (ФСГ)</i>					
Екстракційний	ФСГ, очищений із сечі вагітних	NA	75–150 МО 3 рази на тиждень	Низька вартість	Кілька разів на тиждень
Рекомбінантний	Рекомбінантний ФСГ людини	NA	75–150 МО 3 рази на тиждень		Кілька разів на тиждень
<b>Препарати тестостерону</b>					
<i>Пероральні</i>					
Тестостерону ундеканат	17-α-гідроксистероїд	4 години	120–240 мг 2–3 рази на добу	- Зменшення ураження печінки - Зручність для ротової порожнини - Дозування, що змінюється	- Непередбачуване всмоктування залежно від вмісту жиру в їжі - Слід приймати під час їжі
Местеролон	1α-метил-4,5α-дигідротестостерон	12 годин	50–100 мг 2–3 рази на добу	- Зручність для ротової порожнини - Дозування, що змінюється - Корисний при гінекомастії	- Не ароматизується
<i>Ін'єкційні</i>					
Тестостерону енантат	17-α-гідроксистероїд	4–5 днів	250 мг кожні 2–3 тиж	- Низька вартість - Препарат короткої дії, що дозволяє відмінити препарат у разі розвитку побічних ефектів	- Коливання рівня циркулюючого тестостерону - Багаторазові ін'єкції - Відносний ризик поліцітемії



Таблиця 3 (продовження)

Тестостерону ципіонат	17-α-гідроксиефір	8 днів	200 мг кожні 2–3 тиж	- Низька вартість - Препарат короткої дії, що дозволяє відмінити препарат у разі розвитку побічних ефектів	- Коливання рівня циркулюючого тестостерону - Багаторазові ін'єкції - Відносний ризик поліцитемії
Тестостерону пропіонат	17-α-гідроксиефір	20 год	100 мг кожні 2 дні	- Низька вартість - Препарат дуже короткої дії, що дозволяє відмінити препарат у разі побічних ефектів	- Коливання рівня циркулюючого тестостерону - Багаторазові ін'єкції - Відносний ризик поліцитемії
Суміш ефірів тестостерону Пропіонат (30 мг) Фенілпропіонат (60 мг) Ізокапроат (60 мг) Деканоат (100 мг)	4-андростен-3-он-17 бета-гідрокси-андрост-4-ен-3-он	4–5 днів	250 мг кожні 3 тиж	- Низька вартість - Препарат короткої дії, що дозволяє відмінити препарат у разі розвитку побічних ефектів	- Коливання рівня циркулюючого тестостерону - Багаторазові ін'єкції - Відносний ризик поліцитемії
Тестостерону ундеканат в касторовій олії	17-α-гідроксиефір	34 дні	1000 мг кожні 10–14 тиж *750 мг кожні 10 тиж	- Стійкий рівень тестостерону без коливань - Довговічний - Менш часте введення	- Біль у місці ін'єкції - Препарат тривалої дії, що не дозволяє швидко відмінити препарат у разі розвитку побічних ефектів
Хірургічні імпланти	Нативний тестостерон	-	4–6 імплантів по 200 мг тривалістю до 6 міс	- Тривалий і постійний рівень тестостерону в сироватці крові	- Розміщення є інвазивним - Ризик екструзії та інфікування місця
Трансдермальний					
Тестостеронові пластирі	Нативний тестостерон	10 год	50–100 мг/добу	Стабільний рівень тестостерону без коливань	- Подразнення шкіри - Щоденне адміністрування
Тестостерон гель 1–2%	Нативний тестостерон	6 год	50–100 мг/добу	Стабільний рівень тестостерону без коливань	- Можлива передача під час інтимного контакту - Щоденне адміністрування
Тестостерон під пахвами (розчин тестостерону 2%)	Нативний тестостерон	NA	60–120 мг/добу	Стабільний рівень тестостерону без коливань	- Можлива передача під час інтимного контакту - Щоденне адміністрування
Дигідро-тестостерон гель 2,5%	Нативний дигідро-тестостерон	NA	34–70 мг/добу	- Стійкий рівень тестостерону без коливань - Корисний при гінекомастії	- Можлива передача під час інтимного контакту - Щоденне адміністрування - Не ароматизується
Трансмукозний					
Букальна система тестостерону	Нативний тестостерон	12 год	60 мг 3 рази на день	Стабільний рівень тестостерону без коливань	- Можливе подразнення порожнини рота - Двічі на добу - Неприємний смак
Тестостерон назальний	Нативний тестостерон	6 год	33 мг 3 рази на день	Стабільний рівень тестостерону без коливань	- Подразнення носа - Багаторазове щоденне введення

Примітка. NA – не застосовують.

### Препарати тестостерону для перорального застосування

Етерифікація тестостерону жирною кислотою з довгим ланцюгом (тестостерону ундеканоат; TU) дозволяє тестостерону всмоктуватися в кишечнику через лімфатичну систему, минаючи метаболізм у печінці. Основне обмеження пов'язане з поганою біодоступністю, яка сильно залежить від вмісту жиру в їжі [94]. Нещодавно синтезували нову композицію перорального TU, що містить наповнену рідиною м'яку гелеву капсулу різної концентрації (158 мг, 198 мг і 237 мг) і багаторазового дозування (158 мг, 198 мг, 237 мг, 316 мг і 396 мг), що покращує доступність при пероральному вживанні.

Местеролон є похідним 5 $\alpha$ -ДГТ, доступним для перорального застосування, але він не може бути перетворений в естрогени, використовується протягом обмеженого періоду та за певних показань, таких, як наявність болючої гінекомастії. Однак відсутність повного спектра біоактивності тестостерону обмежує його використання [94].

*Парентеральні форми* тестостерону класифікують за періодом напіввиведення (табл. 3). Тестостерону пропіонат – це складний ефір короточасної дії, який потребує кількох фракціонованих доз (зазвичай 50 мг кожні 2–3 дні), що є основним обмеженням для його використання [94]. Ципіонат і енантат-Т-ефіри – короткострокові препарати, які потребують введення кожні 2–4 тиж. Композиція, що містить змішані ефіри тестостерону (TU, ізокапроат, фенілпропіонат, пропіонат), забезпечує переваги більш плавного вивільнення тестостерону в кровообіг. Застосування цих препаратів пов'язане зі значними коливаннями концентрації тестостерону, і пацієнти часто повідомляють про побічні ефекти (поліцитемія) [94, 95]. Існує ін'єкційна форма TU з більш тривалою дією [94], яка має гарний профіль безпеки/ефективності, що дозволяє підтримувати стабільний рівень тестостерону, вводиться в дозі 1000 мг спочатку кожні 12 тиж (після 6-тижневої навантажувальної дози), але її можна регулювати до частоти 10–14 тиж залежно від мінімуму (рівень перед ін'єкцією) після 3–5 ін'єкцій для підтримки рівнів у терапевтичному діапазоні (>12 і <18 нмоль/л) [94].

### Трансдермальні препарати тестостерону

Серед доступних трансдермальних препаратів найбільш часто використовують гелі тестостерону. Гель швидко поглинається роговим шаром шкіри, утворюючи резервуар у підшкірних тканинах, звідки тестостерон безперервно доставляється протягом 24 год після одноразового щоденного застосування. Показано, що ці препарати нормалізують рівень тестостерону в сироватці крові з відмінним профілем безпеки [94]. Місцеві побічні ефекти незначні. Для зменшення загальної кількості нанесеного гелю та залишкових кількостей, що залишаються на шкірі, були представлені нові формули тестостеронового гелю з концентрацією тестостерону 1,62–2% [94].

### Трансмукозні форми тестостерону

*Трансбуккальні препарати тестостерону* – слизово-адгезивна буккальна таблетка тестостерону з уповільненим вивільненням, яку потрібно наносити двічі на день на верхні ясна. Було доведено, що цей препарат

відновлює рівень тестостерону в межах фізіологічного діапазону з мінімальними або тимчасовими локальними проблемами, включаючи набряк ясен, утворення набряків і гінгівіт [94].

*Трансназальні препарати тестостерону* потрібно вводити два–три рази на день за допомогою спеціальної дозованої помпи. Застосування є швидким, неінвазивним, зручним і дозволяє уникнути вторинного перенесення [94].

*Підшкірні депо тестостерону* – найдовший доступний препарат тестостерону, дія його триває від 4 до 7 міс. Однак процедура інвазивна [94].

*Антиестрогени* – це селективні модулятори рецепторів естрогену (SERM) та інгібітори ароматази (AI), які використовують для лікування чоловіків із функціональним вторинним гіпогонадізмом або ідіопатичним безпліддям. Вони запобігають зниженню регуляції осі HPG естрогенами і тому корисні для чоловіків з ожирінням і метаболічними розладами [92]. В останньому випадку гіпотеза полягає в тому, що надлишок жирової тканини зумовлює підвищення активності ароматази та рівня естрогенів, що призводить до порушення HPG [89]. Через їхній передбачуваний механізм дії вони потребують інтактною осі HPG і не можуть працювати при первинному або вторинному гіпогонадізмі внаслідок органічного пошкодження осі HPG.

Обидва типи SERMs, які зв'язують ERs з ефектом агоніста або антагоніста залежно від цільової тканини, і AIs, які запобігають перетворенню андрогенів в естрогени ароматазою, використовувалися в клінічній практиці [94]. Ці продукти не призначені для лікування, а SERM через їхній агоністичний вплив на венозні судини можуть схилити чоловіків до розвитку венозної тромбоемболії [94]. Тривале застосування цих засобів може призвести до зниження щільності кісток і розвитку остеопору, потенційно збільшуючи ризик переломів.

### Гонадотропіни

Терапію гонадотропінами слід вважати стандартом у чоловіків із вторинним гіпогонадізмом, які бажають мати потомство [94]. Лікування засноване на використанні хоріонічного гонадотропіну людини (ХГЧ), очищеного із сечі вагітних. Найдорожчі рекомбінантні hCG (rhCG) і LH (rLH) не дають клінічних переваг [94]. HCG слід вводити з FSH, оскільки комбінована терапія призводить до кращих результатів. Подібно до рекомбінантного hCG, рекомбінантний FSH (rFSH) схоже не пропонує жодних переваг порівняно з препаратами, отриманими із сечі [96].

### РЕЗЮМЕ ДОКАЗІВ І РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ВИБОРУ ЛІКУВАННЯ LOH

- зниження маси тіла завдяки низькокалорійній дієті та регулярній фізичній активності призводить до невеликого покращення рівня тестостерону;
- тестостеронові гелі та ін'єкційні TU тривалої дії представляють препарати тестостерону з найкращим профілем безпеки;
- лікування гонадотропінами можна використовувати для відновлення фертильності у чоловіків із вторинним гіпогонадізмом.

Рекомендації	Рейтинг достовірності
Лікувати, якщо є показання, органічні причини гіпогонадізму (наприклад, пухлини гіпофіза, гіперпролактинемія тощо)	Сильний
Поліпшити спосіб життя і зменшити масу тіла (наприклад, при ожирінні); відзначити за можливості супутні препарати, які можуть погіршити вироблення тестостерону; вилікувати супутні захворювання перед початком терапії тестостероном	Слабкий
Повністю інформуйте пацієнтів про очікувані переваги та побічних ефектах будь-якого варіанту лікування. Виберіть препарат тестостерону під час спільного прийняття рішення, тільки з повністю поінформованими пацієнтами	Сильний
Метою терапії тестостероном є відновлення концентрації тестостерону в сироватці крові до середнього нормального діапазону для молодих чоловіків	Слабкий
Використовуйте гелі тестостерону, а не введення депо тривалої дії на початку початкового лікування, щоб терапію можна було відкоригувати або припинити у разі побічних ефектів, пов'язаних з лікуванням	Слабкий

## БЕЗПЕКА ТА ПОДАЛЬШЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ ПРИ ЛІКУВАННІ ГІПОГОНАДИЗМУ

### Гіпогонадізм і проблеми з фертильністю

Екзогенний тестостерон має сприятливий вплив на клінічні симптоми гіпогонадізму, але він пригнічує секрецію гонадотропіну гіпофізом, що призводить до порушення сперматогенезу та дозрівання сперматозоїдів. Таким чином, терапія тестостероном проти показана чоловікам з гіпогонадами, які потребують лікування безпліддя [72]. При наявності вторинного гіпогонадізму терапія гонадотропінами може підтримувати нормальний рівень тестостерону та відновлювати вироблення сперми [1].

### Рак грудної залози у чоловіків

Рак грудної залози суттєво впливає тестостерон та/або його перетворення в  $E_2$  [97], тому використання SERM все ще є важливим терапевтичним вибором у лікуванні цього захворювання [97]. Пролікований та активний рак грудної залози у чоловіків слід визнати абсолютним протипоказанням для терапії тестостероном.

**Симптоми нижніх сечових шляхів / доброякісна гіперплазія передміхурової залози.** Виходячи з пущення, що ріст передміхурової залози залежить від наявності андрогенів, терапія тестостероном історично викликала певні занепокоєння щодо можливості загострення СНМП, пов'язаних зі збільшенням передміхурової залози [71, 98]. Проте доведено, що низькі, а не високі рівні андрогенів можуть зменшити емність сечового міхура, змінити гістологію тканини та зменшити співвідношення гладких м'язів до сполучної тканини, таким чином погіршуючи динаміку сечі [71, 98].

Обстеження пацієнтів, які проходили терапію тестостероном протягом 6 міс, не показало суттєвих відмінностей у залишковій сечі та об'ємі передміхурової залози, тоді як симптоми накопичення, виміряні IPSS, значно покращилися, незважаючи на підвищення рівня PSA. Більший об'єм передміхурової залози до лікування був прогностичним фактором покращення СНМП [99]. Немає підстав відмовлятися від терапії тестостероном у пацієнтів з гіпогонадізмом та ДГПЗ/СНМП, і є докази користі від застосування андрогенів. Єдине занепокоєння пов'язано з пацієнтами з важкими СНМП ( $IPSS > 19$ ), що обмежує дані про довгострокову безпеку терапії тестостероном у цій ситуації [71].

### Рак передміхурової залози

Значна кількість обсерваційних досліджень не продемонструвала жодного зв'язку між циркулюючим високим рівнем тестостерону та РПЗ [100]. У чоловіків з дуже низьким рівнем Т фіксують знижений ризик розвитку РПЗ від низького до середнього ступеня, проте є несуттєво підвищений шанс розвитку РПЗ та розвиток РПЗ високого ступеня тяжкості [100]. Останній мета-аналіз не виявив доказів підвищення рівня ПСА та підвищення ризику РПЗ після терапії тестостероном протягом одного року. У тих, хто пережив РПЗ, безпека щодо ризику рецидиву та прогресування ще не встановлена [101].

Отже, література не підтверджує підвищений ризик РПЗ у чоловіків з гіпогонадічним станом, які проходять терапію тестостероном. Проте у пацієнтів із прогресуючим РПЗ слід уникати введення тестостерону. На сьогодні недостатньо довгострокових проспективних даних щодо безпеки застосування андрогенів у тих, хто пережив РПЗ без рецидивів [102]. Саме тому слід з обережністю підходити до вибору лікування симптоматичних гіпогонадічних чоловіків у цій ситуації.

### Серцево-судинні захворювання

Доведено, що чоловіки з гіпогонадічним станом мають підвищений ризик розвитку ССЗ [103, 104]. ЛОН пов'язаний із факторами серцево-судинного ризику, включаючи ожиріння центрального генезу, резистентність до інсуліну та гіперглікемію, дисліпідемію (підвищений рівень загального холестерину, холестерину ЛПНЩ, тригліцеридів та низький рівень холестерину ЛПВЩ), протромботичну тенденцію та хронічний запальний стан [94].

Опубліковані дані демонструють, що ЛОН пов'язаний зі збільшенням смертності від усіх причин і ССЗ [105–109]. Гіпогонадізм є фактором ризику ССЗ і смертності [110, 111]. Важливо, що чоловіки з низьким рівнем тестостерону порівняно з еугонадальними чоловіками з ангіографічно підтвердженою коронарною хворобою мають вдвічі більший ризик ранньої смерті [104]. Еректильна дисфункція незалежно пов'язана із ССЗ і може бути першою клінічною картиною у чоловіків з атеросклерозом.

Відомо, що чоловіки з гіпогонадізмом та/або ЕД можуть мати ССЗ. Тому необхідно проводити індивідуальну оцінку їхнього профілю серцево-судинного ризику. Індивідуальні фактори ризику (наприклад, спосіб

життя, дієта, фізичні вправи, куріння, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет і дисліпідемія) слід оцінювати та лікувати у чоловіків із наявними ССЗ та у пацієнтів, які отримують терапію депривації андрогенів [74]. За необхідності їх можна направити до кардіологів для визначення ризику та лікування супутніх захворювань.

### Серцева недостатність

Лікування тестостероном протипоказано чоловікам із важкою хронічною серцевою недостатністю, оскільки затримка рідини може призвести до загострення стану. Чоловіки з помірною хронічною серцевою недостатністю отримують користь від низьких доз тестостерону, які досягають середніх нормальних рівнів тестостерону [112–114]. Цікаво, що нелікований гіпогонадизм збільшив частоту повторних госпіталізацій і смертність у чоловіків із серцевою недостатністю [115].

### Еритроцитоз

Підвищений гематокрит є найпоширенішим побічним ефектом терапії тестостероном. Стимуляція еритропоезу – нормальна біологічна дія, яка посилює доставку кисню до чутливих тестостерону тканин (наприклад, поперечно-смугастих, гладких, серцевого м'яза). Підвищення гематокриту вище нормального діапазону зазвичай стає очевидним між 3 і 12 міс після початку терапії тестостероном. Якщо гематокрит перевищує 54%, спостерігається підвищення серцево-судинних подій і смертності [116–119]. Підвищений гематокрит за відсутності супутніх захворювань або гострої серцево-судинної чи венозної тромбоемболії можна контролювати шляхом зменшення дози тестостерону, зміни препарату.

### Обструктивне апное під час сну

Немає доказів того, що терапія тестостероном може призвести до виникнення апное уві сні. Комбінована терапія безперервним позитивним тиском у дихальних шляхах (CPAP) і тестостероновим гелем була більш ефективною, ніж CPAP окремо у лікуванні обструктивного апное сну [120].

## РЕЗЮМЕ ДОКАЗІВ І РЕКОМЕНДАЦІЙ ЩОДО ФАКТОРІВ РИЗИКУ ПРИ ЛІКУВАННІ ТЕСТОСТЕРОНОМ

- терапія тестостероном протипоказана чоловікам із вторинним гіпогонадизмом, які бажають фертильності;
- терапія тестостероном протипоказана чоловікам з активним РПЗ або раком грудної залози;
- терапія тестостероном не підвищує ризик РПЗ;
- ефект терапії тестостероном у чоловіків із тяжкими симптомами нижніх сечових шляхів обмежений, оскільки таких пацієнтів виключають з РКД;
- немає доказів того, що терапія тестостероном, якщо її замінити на нормальний рівень, призводить до розвитку серйозних несприятливих серцево-судинних подій;
- немає доказів зв'язку між терапією тестостероном і важким апное уві сні легкого, середнього ступеня тяжкості та лікуванням CPAP.

Рекомендації	Рейтинг достовірності
Повністю проконсультувати чоловіків із симптоматичним гіпогонадизмом, які пройшли хірургічне лікування локалізованого РПЗ і які наразі не мають ознак активного захворювання, розглядаючи терапію тестостероном, наголошуючи на перевагах та відсутності достатніх даних щодо безпеки під час довгострокового спостереження	Слабкий
Обмежте лікування пацієнтів із низьким ризиком рецидиву РПЗ (тобто передопераційний ПСА <10 нг/мл; бал за Глісоном <7 [1-й ступінь Міжнародного товариства урологічної патології]; сТ1-2a), а лікування слід починати щонайменше після спостереження протягом 1 року з рівнем ПСА <0,01 нг/мл	Слабкий
Дані про безпеку застосування терапії тестостероном у чоловіків, які лікуються від раку грудної залози, невідомі	Сильний
Проаналізуйте серцево-судинні фактори ризику перед початком терапії тестостероном	Сильний
Оцініть чоловіків із ССЗ на наявність серцево-судинних симптомів перед терапією тестостероном, проведіть ретельний клінічний аналіз та контроль під час лікування	Сильний
Лікуйте чоловіків з гіпогонадизмом і наявними ССР, венозною тромбоемболією або хронічною серцевою недостатністю, які потребують терапії тестостероном, з обережністю, шляхом ретельного клінічного моніторингу та регулярного вимірювання гематокриту (не вище 54%) і рівня тестостерону	Слабкий
Виключіть венозну тромбоемболію в сімейному анамнезі перед початком терапії тестостероном	Сильний
Контролюйте рівень тестостерону та гематокриту через 3, 6 і 12 міс після початку терапії тестостероном, а потім щорічно. Гематокрит >54% вимагає відміни тестостеронової терапії та флеботомії. Відновіть терапію тестостероном у меншій дозі, коли рівень гематокриту нормалізується, і розгляньте можливість переходу на місцеві препарати тестостерону	Сильний

## ВИСНОВКИ

Терапія тестостероном полегшує симптоми та ознаки гіпогонадизму у чоловіків вже через 3 міс після початку [78]. Тому перше оцінювання слід планувати через 3 міс лікування. Подальшу оцінку можна запланувати через 6 або 12 міс відповідно до скарг пацієнта та результатів біохімічного тестування (табл. 4).

Дослідження були розроблені для підтримки концентрації тестостерону у сироватці крові в межах норми для молодих чоловіків (280–873 нг/дл або 9,6–30 нмоль/л), що продемонструвало хороше співвідношення «ефективність/ризик» [78]. Тестостерон бере участь у регуляції еритропоезу [114] і росту передміхурової залози [71], тому оцінка ПСА та гематокриту повинна бути обов'язковою до та під час терапії тестостероном. Але ризик розвитку раку



Таблиця 4

**Клінічні та біохімічні параметри, які необхідно перевірити під час терапії тестостероном**

Параметри	1 рік лікування			Після 1 року лікування	
	Базовий рівень	3 міс	6/12 міс	Щорічно	18–24 міс
Клінічні					
Симптоми	X	X	X	X	
Індекс маси тіла					
Окружність талії	X	X	X	X	
Пальцеве ректальне дослідження	X	X	X	X	
Кров'яний тиск	X	X	X	X	
Біохімічні					
ПСА, нг/мл	X	X	X	X	
Гематокрит, %	X	X	X	X	
Тестостерон	X	X	X	X	
Ліпідний та глікемічний профіль	X		X	X	
Інструментальні					
DEXA	X				X

передміхурової залози (РПЗ) у чоловіків віком <40 років низький. Так само ризик смертності від РПЗ у чоловіків віком старше 70 років не вважається достатньо високим, щоб вимагати моніторингу в загальній популяції [121].

Отже, скринінг на РПЗ шляхом визначення ПСА та DRE у чоловіків віком <40 або >70 років під час терапії тестостероном слід обговорити з пацієнтами.

Початкова і щорічна оцінка гліко-метаболічного профілю також необхідна при лікуванні функціонального

гіпогонадизму. Терапія тестостероном може бути корисною для гіпогонадальних чоловіків із ризиком переломів [85], тому сканування кісток за допомогою рентгенівської абсорбціометрії з подвійною енергією (DEXA) також можна розглянути на початку та через 18–24 міс після терапії тестостероном, особливо у пацієнтів із більш важким гіпогонадизмом [85].

Пальцеве ректальне дослідження виявляє аномалії передміхурової залози, які можуть бути наявні навіть у чоловіків з нормальними значеннями ПСА. Тому, пальцеве ректальне дослідження є обов'язковим для всіх чоловіків на початку та під час терапії тестостероном.

Рішення щодо припинення терапії тестостероном або проведення біопсії передміхурової залози через підвищення ПСА, або аномалії передміхурової залози має ґрунтуватися на рекомендаціях щодо РПЗ.

Підвищення гематокриту >54% під час терапії тестостероном вимагає відміни терапії та кровопускання, щоб уникнути потенційних побічних ефектів, включаючи венозну тромбоемболію та серцево-судинні захворювання, особливо в осіб із високим ризиком. У пацієнтів із меншим ризиком

відповідних клінічних наслідків ситуацію можна врегулювати, зменшивши дозу тестостерону та змінивши форму разом із венесекцією.

Позитивний сімейний анамнез щодо венозної тромбоемболії повинен бути ретельно досліджений, а пацієнт проконсультований щодо терапії тестостероном, щоб уникнути тромбофілії-гіпофібринолізу [122]. Слід бути обережними чоловікам із наявними ССЗ або з підвищеним ризиком розвитку ССЗ.

**Відомості про авторів**

**Горпинченко Ігор Іванович** – д-р мед. наук, проф., завідувач, відділ сексопатології та андрології, ДУ «Інститут урології імені академіка О.Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ. *E-mail: sexology@sexology.com.ua*  
ORCID: 0000-0002-0366-8570

**Гурженко Юрій Миколайович** – д-р мед. наук, проф., головний науковий співробітник, відділ сексопатології та андрології, ДУ «Інститут урології імені академіка О.Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ; тел.: (050) 668-08-08. *E-mail: yu.gurzhenko@gmail.com*  
ORCID: 0000-0002-9116-2157

**Спирidonенко Володимир Володимирович** – канд. мед. наук, доцент, старший науковий співробітник, відділ сексопатології та андрології, ДУ «Інститут урології імені академіка О.Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ; тел.: (050) 616-03-90. *E-mail: vspiridonenko@gmail.com*  
ORCID: 0000-0002-7366-7282

**Information about the authors**

**Gorpynchenko Igor I.** – MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Sexopathology and Andrology, State Institution «Academician O.F. Vozianov Institute of urology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv. *E-mail: sexology@sexology.com.ua*  
ORCID: 0000-0002-0366-8570

**Gurzhenko Yuriy M.** – MD, PhD, DSc, Professor, Chief Researcher, Department of Sexopathology and Andrology, State Institution «Academician O.F. Vozianov Institute of urology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv; tel.: (050) 668-08-08. *E-mail: yu.gurzhenko@gmail.com*  
ORCID: 0000-0002-9116-2157

**Spyrydonenko Volodymyr V.** – MD, PhD, Associate Professor, Senior Researcher, Department of Sexopathology and Andrology, State Institution «Academician O.F. Vozianov Institute of urology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv; tel.: (050) 616-03-90. *E-mail: vspiridonenko@gmail.com*  
ORCID: 0000-0002-7366-7282

## ПОСИЛАННЯ

- Salonia A, Rastrelli G, Hackett G, Seminara SB, Huhtaniemi IT, Rey RA et al. Paediatric and adult-onset male hypogonadism. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):38. doi: 10.1038/s41572-019-0087-y.
- Nieschlag E, et al. *Andrology: male reproductive health and dysfunction: 3rd edn* [Internet]. Heidelberg: 2010. Available from: [https://www.academia.edu/30959932/Andrology\\_Male\\_Reproductive\\_Health\\_and\\_Dysfunction\\_3rd\\_ed](https://www.academia.edu/30959932/Andrology_Male_Reproductive_Health_and_Dysfunction_3rd_ed).
- Khera M, Adaiyan G, Buvat J, Carrier S, El-Meliegy A, Hatzimouratidis K, et al. Diagnosis and Treatment of Testosterone Deficiency: Recommendations From the Fourth International Consultation for Sexual Medicine (ICSM 2015). *J Sex Med*. 2016;13(12):1787-804. doi: 10.1016/j.jsxm.2016.10.009.
- Wu FC, Tajar A, Pye SR, Silman AJ, Finn JD, O'Neill TW, et al. Hypothalamic-pituitary-testicular axis disruptions in older men are differentially linked to age and modifiable risk factors: the European Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(7):2737-45. doi: 10.1210/jc.2007-1972.
- Araujo AB, Dixon JM, Suarez EA, Murad MH, Guey LT, Wittet GA. Clinical review: Endogenous testosterone and mortality in men: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(10):3007-19. doi: 10.1210/jc.2011-1137.
- Wu FC, Tajar A, Beynon JM, Pye SR, Silman AJ, Finn JD, O'Neill TW et al. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. *N Engl J Med*. 2010;363(2):123-35. doi: 10.1056/NEJMoa0911101.
- Zarotsky V, Huang M-Y, Carman W, Morgentaler A, Singhal P K, Coffin D, Jones TH, et al. Systematic literature review of the risk factors, comorbidities, and consequences of hypogonadism in men. *Andrology*. 2014;2(6):819-34. doi: 10.1111/andr.274.
- Bonomi M, Rochira V, Pasquali D, Balercia G, Jannini EA, Ferlin A, et al. Klinefelter syndrome (KS): genetics, clinical phenotype and hypogonadism. *J Endocrinol Invest*. 2017. 40: 123. 2017;40(2):123-34. doi: 10.1007/s40618-016-0541-6.
- Kanakakis GA, Nieschlag E. Klinefelter syndrome: more than hypogonadism. *Metabolism*. 2018;86:135-44. doi: 10.1016/j.metabol.2017.09.017.
- Aksglaede L, Link K, Giwercman A, Jrgensen N, Skakkebaek NE, Juul A. 47,XXY Klinefelter syndrome: clinical characteristics and age-specific recommendations for medical management. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2013;163C(1):55-63. doi: 10.1002/ajmg.c.31349.
- Kelly DM, Jones TH. Testosterone and obesity. *Obes Rev*. 2015;16(7):581-606. doi: 10.1111/obr.12282.
- Corona G, Isidori AM, Aversa A, Burnett AL, Maggi M. Endocrinologic Control of Men's Sexual Desire and Arousal/Erection. *J Sex Med*. 2016;13(3):317-37. doi: 10.1016/j.jsxm.2016.01.007.
- Muller M, Grobbee DE, den Tonkelaar I, Lamberts SW, van der Schouw YT. Endogenous sex hormones and metabolic syndrome in aging men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(5):2618-23. doi: 10.1210/jc.2004-1158.
- Dhindsa S, Prabhakar S, Sethi M, Bandyopadhyay A, Chaudhuri A, Dandona P. Frequent occurrence of hypogonadotropic hypogonadism in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(11):5462-8. doi: 10.1210/jc.2004-0804.
- Jones TH, Arver S, Behre HM, Buvat J, Meuleman E, Moncada I, et al. Testosterone replacement in hypogonadal men with type 2 diabetes and/or metabolic syndrome (the TIMES2 study). *Diabetes Care*. 2011;34(4):828-37. doi: 10.2337/dc10-1233.
- Kalinchenko SY, Tishova YA, Mskhalaya GJ, Gooren LJ, Giltay EJ, Saad F. Effects of testosterone supplementation on markers of the metabolic syndrome and inflammation in hypogonadal men with the metabolic syndrome: the double-blinded placebo-controlled Moscow study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;73(5):602-12. doi: 10.1111/j.1365-2265.2010.03845.x.
- Groti K, Žuran I, Antonič B, Forštnarič L, Pfeifer M. The impact of testosterone replacement therapy on glycemic control, vascular function, and components of the metabolic syndrome in obese hypogonadal men with type 2 diabetes. *Aging Male*. 2018;21(3):158-69. doi: 10.1080/13685538.2018.1468429.
- Hackett G, Cole N, Bhartia M, Kennedy D, Raju J, Wilkinson P; BLAST Study Group. Testosterone replacement therapy improves metabolic parameters in hypogonadal men with type 2 diabetes but not in men with coexisting depression: the BLAST study. *J Sex Med*. 2014;11(3):840-56. doi: 10.1111/jsm.12404.
- Yassin A, Haider A, Haider KS, Caliber M, Doros G, Saad F, Garvey WT. Testosterone Therapy in Men With Hypogonadism Prevents Progression From Prediabetes to Type 2 Diabetes: Eight-Year Data From a Registry Study. *Diabetes Care*. 2019;42(6):1104-11. doi: 10.2337/dc18-2388.
- Kapoor D, Goodwin E, Channer KS, Jones TH. Testosterone replacement therapy improves insulin resistance, glycaemic control, visceral adiposity and hypercholesterolaemia in hypogonadal men with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol*. 2006;154(6):899-906. doi: 10.1530/eje.1.02166.
- Hackett G, Cole N, Mulay A, Strange RC, Ramachandran S. Long-term testosterone therapy in type 2 diabetes is associated with reduced mortality without improvement in conventional cardiovascular risk factors. *BJU Int*. 2019;123(3):519-29. doi: 10.1111/bju.14536.
- Muraleedharan V, Marsh H, Kapoor D, Channer KS, Jones TH. Testosterone deficiency is associated with increased risk of mortality and testosterone replacement improves survival in men with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol*. 2013;169(6):725-33. doi: 10.1530/EJE-13-0321.
- Hackett G, Cole N, Saghir A, Jones P, Strange RC, Ramachandran S. Testosterone undecanoate improves sexual function in men with type 2 diabetes and severe hypogonadism: results from a 30-week randomized placebo-controlled study. *BJU Int*. 2016;118(5):804-13. doi: 10.1111/bju.13516.
- Miller WL, Auchus RJ. The molecular biology, biochemistry, and physiology of human steroidogenesis and its disorders. *Endocr Rev*. 2011;32(1):81-151. doi: 10.1210/er.2010-0013.
- Santi D. Primary and Secondary Hypogonadism. In: *Endocrinology of the Testis and Male Reproduction*, M. Simoni & I.T. Huhtaniemi, editors. Springer International Publishing: Cham; 2017. 67 p.
- Morelli A, Corona G, Filippi S, Ambrosini S, Forti G, Vignozzi L, Maggi M. Which patients with sexual dysfunction are suitable for testosterone replacement therapy? *J Endocrinol Invest*. 2007;30(10):880-8. doi: 10.1007/BF03349232.
- Rosner W, Vesper H; Endocrine Society; American Association for Clinical Chemistry; American Association of Clinical Endocrinologists; Androgen Excess/PCOS Society; et al. Toward excellence in testosterone testing: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(10):4542-8. doi: 10.1210/jc.2010-1314.
- Stanworth RD, Kapoor D, Channer KS, Jones TH. Statin therapy is associated with lower total but not bioavailable or free testosterone in men with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(4):541-6. doi: 10.2337/dc08-1183.
- Skowron KJ, Booker K, Cheng C, Creed S, David BP, Lazzara PR, Lian A, Siddiqui Z, Speltz TE, Moore TW. Steroid receptor/coactivator binding inhibitors: An update. *Mol Cell Endocrinol*. 2019;493:110471. doi: 10.1016/j.mce.2019.1104
- Francomano D, Greco EA, Lenzi A, Aversa A. CAG repeat testing of androgen receptor polymorphism: is this necessary for the best clinical management of hypogonadism? *J Sex Med*. 2013;10(10):2373-81. doi: 10.1111/jsm.12268.
- Zitzmann M. Pharmacogenetics of testosterone replacement therapy. *Pharmacogenomics*. 2009;10(8):1341-9. doi: 10.2217/pgs.09.58.
- Stanworth RD, Akhtar S, Channer KS, Jones TH. The role of androgen receptor CAG repeat polymorphism and other factors which affect the clinical response to testosterone replacement in metabolic syndrome and type 2 diabetes: TIMES2 sub-study. *Eur J Endocrinol*. 2013;170(2):193-200. doi: 10.1530/EJE-13-0703.
- She ZY, Yang WX. Sry and SoxE genes: How they participate in mammalian sex determination and gonadal development? *Semin Cell Dev Biol*. 2017;63:13-22. doi: 10.1016/j.semcdb.2016.07.032.
- Birnbaum W, Bertelloni S. Sex hormone replacement in disorders of sex development. *Endocr Dev*. 2014;27:149-59. doi: 10.1159/000363640.
- Richmond EJ, Rogol AD. Male pubertal development and the role of androgen therapy. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2007;3(4):338-44. doi: 10.1038/ncpendmet0450.
- Rochira V, Kara E, Carani C. The endocrine role of estrogens on human male skeleton. *Int J Endocrinol*. 2015;2015:165215. doi: 10.1155/2015/165215.
- Rastrelli G, Corona G, Tarocchi M, Mannucci E, Maggi M. How to define hypogonadism? Results from a population of men consulting for sexual dysfunction. *J Endocrinol Invest*. 2016;39(4):473-84. doi: 10.1007/s40618-015-0425-1.
- Tobiansky DJ, Wallin-Miller KG, Floresco SB, Wood RI, Soma KK. Androgen Regulation of the Mesocorticolimbic System and Executive Function. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:279. doi: 10.3389/fendo.2018.00279.
- Isidori AM, Buvat J, Corona G, Goldstein I, Jannini EA, Lenzi A, Porst H, Salonia A, Traish AM, Maggi M. A critical analysis of the role of testosterone in erectile function: from pathophysiology to treatment-a systematic review. *Eur Urol*. 2014;65(1):99-112. doi: 10.1016/j.eururo.2013.08.048.
- Vignozzi L, Filippi S, Comeglio P, Cellai I, Morelli A, Marchetta M, Maggi M. Estrogen mediates metabolic syndrome-induced erectile dysfunction: a study in the rabbit. *J Sex Med*. 2014;11(12):2890-902. doi: 10.1111/jsm.12695.
- Corona G, Jannini EA, Vignozzi L, Rastrelli G, Maggi M. The hormonal control of ejaculation. *Nat Rev Urol*. 2012;9(9):508-19. doi: 10.1038/nrurol.2012.147.
- Giannetta E, Gianfrilli D, Barbaggio F, Isidori AM, Lenzi A. Subclinical male hypogonadism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2012;26(4):539-50. doi: 10.1016/j.beem.2011.12.005.

43. Tajar A, Forti G, O'Neill TW, Lee DM, Silman AJ, Finn JD, Bartfai G, Boonen S, Casanueva FF, Giwercman A, Han TS, Kula K, Labrie F, Lean ME, Pendleton N, Punab M, Vanderschueren D, Huhtaniemi IT, Wu FC; EMAS Group. Characteristics of secondary, primary, and compensated hypogonadism in aging men: evidence from the European Male Ageing Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(4):1810-8. doi: 10.1210/jc.2009-1796.
44. Corona G, Rastrelli G, Dicuio M, Concetti S, Minnetti M, Pivonello R, Isidori A, Sforza A, Maggi M. Subclinical male hypogonadism. *Minerva Endocrinol (Torino).* 2021;46(3):252-61. doi: 10.23736/S2724-6507.20.03208-3.
45. Corona G, Pizzocaro A, Vena W, Rastrelli G, Semeraro F, Isidori AM, Pivonello R, Salonia A, Sforza A, Maggi M. Diabetes is most important cause for mortality in COVID-19 hospitalized patients: Systematic review and meta-analysis. *Rev Endocr Metab Disord.* 2021;22(2):275-96. doi: 10.1007/s11154-021-09630-8.
46. Salonia A, Corona G, Giwercman A, Maggi M, Minhas S, Nappi RE, Sofikitis N, Vignozzi L. SARS-CoV-2, testosterone and frailty in males (PROTEGGIMI): A multidimensional research project. *Andrology.* 2021;9(1):19-22. doi: 10.1111/andr.12811.
47. Pivonello R, Auriemma RS, Pivonello C, Isidori AM, Corona G, Colao A, Millar RP. Sex Disparities in COVID-19 Severity and Outcome: Are Men Weaker or Women Stronger? *Neuroendocrinol.* 2021;111(11):1066-85. doi: 10.1159/000513346.
48. Rastrelli G, Di Stasi V, Inglese F, Beccaria M, Garuti M, Di Costanzo D, et al. Low testosterone levels predict clinical adverse outcomes in SARS-CoV-2 pneumonia patients. *Andrology.* 2021;9(1):88-98. doi: 10.1111/andr.12821.
49. Salicciolla S, Del Giudice F, Gentile V, Mastroianni CM, Pasculli P, Di Lascio G, et al. Interplay between male testosterone levels and the risk for subsequent invasive respiratory assistance among COVID-19 patients at hospital admission. *Endocrine.* 2020;70(2):206-10. doi: 10.1007/s12020-020-02515-x.
50. Cinişlioglu AE, Cinişlioglu N, Demirdogen SO, Sam E, Akkas F, Altay MS, et al. The relationship of serum testosterone levels with the clinical course and prognosis of COVID-19 disease in male patients: A prospective study. *Andrology.* 2022;10(1):24-33. doi: 10.1111/andr.13081.
51. Kadihasanoglu M, Aktas S, Yardimci E, Aral H, Kadioglu A. SARS-CoV-2 Pneumonia Affects Male Reproductive Hormone Levels: A Prospective, Cohort Study. *J Sex Med.* 2021;18(2):256-64. doi: 10.1016/j.jsxm.2020.11.007.
52. Salonia A, Pontillo M, Capogrosso P, Gregori S, Tassara M, Boeri L, et al. Severely low testosterone in males with COVID-19: A case-control study. *Androl.* 2021;9(4):1043-52. doi: 10.1111/andr.12993.
53. Dhindsa S, Zhang N, McPhaul MJ, Wu Z, Ghoshal AK, Erlich EC, et al. Association of Circulating Sex Hormones With Inflammation and Disease Severity in Patients With COVID-19. *JAMA Netw Open.* 2021;4(5):e2111398. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.11398.
54. Lanser L, Burkert FR, Thommes L, Egger A, Hoermann G, Kaser S, et al. Testosterone Deficiency Is a Risk Factor for Severe COVID-19. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:694083. doi: 10.3389/fendo.2021.694083.
55. Nie X, Qian L, Sun R, Huang B, Dong X, Xiao Q, et al. Multi-organ proteomic landscape of COVID-19 autopsies. *Cell.* 2021;184(3):775-791.e14. doi: 10.1016/j.cell.2021.01.004.
56. Gianzo M, Mu oa-Hoyos I, Urizar-Arenaza I, Larreategui Z, Quintana F, Garrido N, et al. Angiotensin II type 2 receptor is expressed in human sperm cells and is involved in sperm motility. *Fertil Steril.* 2016;105(3):608-16. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.11.004.
57. Aitken RJ. COVID-19 and human spermatozoa-Potential risks for infertility and sexual transmission? *Andrology.* 2021;9(1):48-52. doi: 10.1111/andr.12859.
58. Turner HE, Wass JA. Gonadal function in men with chronic illness. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1997;47(4):379-403. doi: 10.1046/j.1365-2265.1997.2611108.x.
59. Corona G, Maseroli E, Rastrelli G, Francomano D, Aversa A, Hackett GI, et al. Is late-onset hypogonadotropic hypogonadism a specific age-dependent disease, or merely an epiphenomenon caused by accumulating disease-burden? *Minerva Endocrinol.* 2016;41(2):196-210.
60. Guay A, Miller MG, McWhirter CL. Does early morning versus late morning draw time influence apparent testosterone concentration in men aged > or =45 years? Data from the Hypogonadism In Males study. *Int J Impot Res.* 2008;20(2):162-7. doi: 10.1038/sj.ijir.3901580.
61. Travison TG, Vesper HW, Orwoll E, Wu F, Kaufman JM, Wang Y, et al. Harmonized Reference Ranges for Circulating Testosterone Levels in Men of Four Cohort Studies in the United States and Europe. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(4):1161-73. doi: 10.1210/jc.2016-2935.
62. Gagliano-Juc T, Li Z, Pencina KM, Beleva YM, Carlson OD, Egan JM, et al. Oral glucose load and mixed meal feeding lowers testosterone levels in healthy eugonadal men. *Endocrine.* 2019;63(1):149-56. doi: 10.1007/s12020-018-1741-y.
63. Huhtaniemi IT, Tajar A, Lee DM, O'Neill TW, Finn JD, Bartfai G, et al. Comparison of serum testosterone and estradiol measurements in 3174 European men using platform immunoassay and mass spectrometry; relevance for the diagnostics in aging men. *Eur J Endocrinol.* 2012;166(6):983-91. doi: 10.1530/EJE-11-1051.
64. Corona G, Giagulli VA, Maseroli E, Vignozzi L, Aversa A, Zitzmann M, et al. THERAPY OF ENDOCRINE DISEASE: Testosterone supplementation and body composition: results from a meta-analysis study. *Eur J Endocrinol.* 2016;174(3):R99-116. doi: 10.1530/EJE-15-0262.
65. Corona G, Rastrelli G, Morgentaler A, Sforza A, Mannucci E, Maggi M. Meta-analysis of Results of Testosterone Therapy on Sexual Function Based on International Index of Erectile Function Scores. *Eur Urol.* 2017;72(6):1000-11. doi: 10.1016/j.eururo.2017.03.032.
66. Bhasin S, Brito JP, Cunningham GR, Hayes FJ, Hodis HN, Matsumoto AM, et al. Testosterone Therapy in Men With Hypogonadism: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(5):1715-44. doi: 10.1210/jc.2018-00229.
67. Isidori AM, Balercia G, Calogero AE, Corona G, Ferlin A, Francavilla S, et al. Outcomes of androgen replacement therapy in adult male hypogonadism: recommendations from the Italian society of endocrinology. *J Endocrinol Invest.* 2015;38(1):103-12. doi: 10.1007/s40618-014-0155-9.
68. Dalvi M, Walker BR, Strachan MW, Zammitt NN, Gibb FW. The prevalence of structural pituitary abnormalities by MRI scanning in men presenting with isolated hypogonadotropic hypogonadism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016;84(6):858-61. doi: 10.1111/cen.13015.
69. Moltich ME. Diagnosis and Treatment of Pituitary Adenomas: A Review. *JAMA.* 2017;317(5):516-24. doi: 10.1001/jama.2016.19699.
70. Ayan S, Uuz M, Saylam B, Akbay E. Effect of serum total testosterone and its relationship with other laboratory parameters on the prognosis of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in SARS-CoV-2 infected male patients: a cohort study. *Aging Male.* 2020;23(5):1493-503. doi: 10.1080/13685538.2020.1807930.
71. Rastrelli G, Vignozzi L, Corona G, Maggi M. Testosterone and Benign Prostatic Hyperplasia. *Sex Med Rev.* 2019;7(2):259-71. doi: 10.1016/j.jsxm.2018.10.006.
72. Colpi GM, Francavilla S, Haidl G, Link K, Behre HM, Gouliis DG, et al. European Academy of Andrology guideline Management of oligo-astheno-teratozoospermia. *Androl.* 2018;6(4):513-24. doi: 10.1111/andr.12502.
73. Corona G, Rastrelli G, Maggi M. The pharmacotherapy of male hypogonadism besides androgens. *Expert Opin Pharmacother.* 2015;16(3):369-87. doi: 10.1517/14656566.2015.993607.
74. Mirone V, Debryne F, Dohle G, Salonia A, Sofikitis N, Verze P, et al. European Association of Urology Position Statement on the Role of the Urologist in the Management of Male Hypogonadism and Testosterone Therapy. *Eur Urol.* 2017;72(2):164-7. doi: 10.1016/j.eururo.2017.02.022.
75. Nieschlag E. Late-onset hypogonadism: a concept comes of age. *Androl.* 2020;8(6):1506-11. doi: 10.1111/andr.12719.
76. Huo S, Scialli AR, McGarvey S, Hill E, Tgertimur B, Hogenmiller A, et al. Treatment of Men for «Low Testosterone»: A Systematic Review. *PLoS One.* 2016;11(9):e0162480. doi: 10.1371/journal.pone.0162480.
77. Rastrelli G, Guaraldi F, Reismann Y, Sforza A, Isidori AM, Maggi M, et al. Testosterone Replacement Therapy for Sexual Symptoms. *Sex Med Rev.* 2019;7(3):464-75. doi: 10.1016/j.jsxm.2018.11.005.
78. Snyder PJ, Bhasin S, Cunningham GR, Matsumoto AM, Stephens-Shields AJ, Cauley JA, et al. Lessons From the Testosterone Trials. *Endocr Rev.* 2018;39(3):369-86. doi: 10.1210/er.2017-00234.
79. Corona G, Giagulli VA, Maseroli E, Vignozzi L, Aversa A, Zitzmann M, et al. Testosterone supplementation and body composition: results from a meta-analysis of observational studies. *J Endocrinol Invest.* 2016;39(9):967-81. doi: 10.1007/s40618-016-0480-2.
80. Traish AM. Testosterone and weight loss: the evidence. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2014;21(5):313-22. doi: 10.1097/MED.0000000000000086.
81. Saad F, Yassin A, Doros G, Haider A. Effects of long-term treatment with testosterone on weight and waist size in 411 hypogonadal men with obesity classes I-III: observational data from two registry studies. *Int J Obes (Lond).* 2016;40(1):162-70. doi: 10.1038/ijo.2015.139.
82. Rosen RC, Wu F, Behre HM, Porst H, Meuleman EJH, Maggi M, et al. Quality of Life and Sexual Function Benefits of Long-Term Testosterone Treatment: Longitudinal Results From the Registry of Hypogonadism in Men (RHYME). *J Sex Med.* 2017;14(9):1104-15. doi: 10.1016/j.jsxm.2017.07.004.
83. Smith JB, Rosen J, Colbert A. Low Serum Testosterone in Outpatient Psychiatry Clinics: Addressing Challenges to the Screening and Treatment of Hypogonadism. *Sex Med Rev.* 2018;6(1):69-76. doi: 10.1016/j.jsxm.2017.08.007.
84. Walther A, Breidenstein J, Miller R. Association of Testosterone Treatment With Alleviation of Depressive Symptoms in Men: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry.* 2019;76(1):31-40. doi: 10.1001/jama-psychiatry.2018.2734.
85. Rochira V, Antonio L, Vanderschueren D. EAA clinical guideline on management of bone health in the andrological out-



- patient clinic. *Androl.* 2018;6(2):272-85. doi: 10.1111/andr.12470.
86. Isidori AM, Giannetta E, Greco EA, Gianfrilli D, Bonifacio V, Isidori A, et al. Effects of testosterone on body composition, bone metabolism and serum lipid profile in middle-aged men: a meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;63(3):280-93. doi: 10.1111/j.1365-2265.2005.02339.x.
87. Tracz MJ, Sideras K, Bolo a ER, Haddad RM, Kennedy CC, Uruga MV, et al. Testosterone use in men and its effects on bone health. A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(6):2011-6. doi: 10.1210/jc.2006-0036.
88. Nieschlag E, Vorona E. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Medical consequences of doping with anabolic androgenic steroids: effects on reproductive functions. *Eur J Endocrinol.* 2015;173(2):R47-58. doi: 10.1530/EJE-15-0080.
89. Grossmann M. Hypogonadism and male obesity: Focus on unresolved questions. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018;89(1):11-21. doi: 10.1111/cen.13723.
90. Corona G, Rastrelli G, Monami M, Saad F, Luconi M, Lucchese M, et al. Body weight loss reverts obesity-associated hypogonadotropic hypogonadism: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol.* 2013;168(6):829-43. doi: 10.1530/EJE-12-0955.
91. Corona G, Rastrelli G, Morelli A, Sarchielli E, Cipriani S, Vignozzi L, et al. Treatment of Functional Hypogonadism Besides Pharmacological Substitution. *World J Mens Health.* 2020;38(3):256-70. doi: 10.5534/wjmh.190061.
92. Pasquali R, Casanueva F, Haluzik M, van Hulsteijn L, Ledoux S, Monteiro MP, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline: Endocrine work-up in obesity. *Eur J Endocrinol.* 2020;182(1):G1-G32. doi: 10.1530/EJE-19-0893.
93. Wittert G, Bracken K, Robledo KP, Grossmann M, Yeap BB, Handelsman DJ, et al. Testosterone treatment to prevent or revert type 2 diabetes in men enrolled in a lifestyle programme (T4DM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, 2-year, phase 3b trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9(1):32-45. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30367-3.
94. Rastrelli G, Maggi M, Corona G. Pharmacological management of late-onset hypogonadism. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2018;11(4):439-58. doi: 10.1080/17512433.2018.1445969.
95. Ohlander SJ, Varghese B, Pastuszak AW. Erythrocytosis Following Testosterone Therapy. *Sex Med Rev.* 2018;6(1):77-85. doi: 10.1016/j.sxmr.2017.04.001.
96. Rastrelli G, Corona G, Mannucci E, Maggi M. Factors affecting spermatogenesis upon gonadotropin-replacement therapy: a meta-analytic study. *Andrology.* 2014;2(6):794-808. doi: 10.1111/andr.262.
97. Fentiman IS. The endocrinology of male breast cancer. *Endocr Relat Cancer.* 2018;25(6):365-73. doi: 10.1530/ERC-18-0117.
98. Traish AM, Johansen V. Impact of Testosterone Deficiency and Testosterone Therapy on Lower Urinary Tract Symptoms in Men with Metabolic Syndrome. *World J Mens Health.* 2018;36(3):199-222. doi: 10.5534/wjmh.180032.
99. Okada K, Miyake H, Ishida T, Sumii K, Enatsu N, Chiba K, et al. Improved Lower Urinary Tract Symptoms Associated With Testosterone Replacement Therapy in Japanese Men With Late-Onset Hypogonadism. *Am J Mens Health.* 2018;12(5):1403-08. doi: 10.1177/1557988316652843.
100. Lopez DS, Advani S, Tsilidis KK, Wang R, Canfield S. Endogenous and exogenous testosterone and prostate cancer: decreased-, increased- or null-risk? *Transl Androl Urol.* 2017;6(3):566-79. doi: 10.21037/tau.2017.05.35.
101. Gray H, Seltzer J, Talbert RL. Recurrence of prostate cancer in patients receiving testosterone supplementation for hypogonadism. *Am J Health Syst Pharm.* 2015;72(7):536-41. doi: 10.2146/ajhp140128.
102. Kardoust PM, Abufaraj M, Fajkovic H, Kimura S, Iwata T, D'Andrea D, Karakiewicz PI, et al. Oncological safety of testosterone replacement therapy in prostate cancer survivors after definitive local therapy: A systematic literature review and meta-analysis. *Urol Oncol.* 2019;37(10):637-46. doi: 10.1016/j.urolonc.2019.06.007.
103. Corona G, Rastrelli G, Di Pasquale G, Sforza A, Mannucci E, Maggi M. Endogenous Testosterone Levels and Cardiovascular Risk: Meta-Analysis of Observational Studies. *J Sex Med.* 2018;15(9):1260-71. doi: 10.1016/j.jsxm.2018.06.012.
104. Malkin CJ, Pugh PJ, Morris PD, Asif S, Jones TH, Channer KS. Low serum testosterone and increased mortality in men with coronary heart disease. *Heart.* 2010;96(22):1821-5. doi: 10.1136/hrt.2010.195412.
105. Haring R, Völzke H, Steveling A, Krebs A, Felix SB, Schöfl C, et al. Low serum testosterone levels are associated with increased risk of mortality in a population-based cohort of men aged 20-79. *Eur Heart J.* 2010;31(12):1494-501. doi: 10.1093/eurheartj/ehq009.
106. Khaw KT, Dowsett M, Folkard E, Bingham S, Wareham N, Luben R, et al. Endogenous testosterone and mortality due to all causes, cardiovascular disease, and cancer in men: European prospective investigation into cancer in Norfolk (EPIC-Norfolk) Prospective Population Study. *Circulation.* 2007;116(23):2694-701. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.719005.
107. Laughlin GA, Barrett-Connor E, Bergstrom J. Low serum testosterone and mortality in older men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(1):68-75. doi: 10.1210/jc.2007-1792.
108. Shores MM, Matsumoto AM, Sloan KL, Kivlahan DR. Low serum testosterone and mortality in male veterans. *Arch Intern Med.* 2006;166(15):1660-5. doi: 10.1001/archinte.166.15.1660.
109. Vikan T, Schirmer H, Njølstad I, Swartberg J. Endogenous sex hormones and the prospective association with cardiovascular disease and mortality in men: the Troms Study. *Eur J Endocrinol.* 2009;161(3):435-42. doi: 10.1530/EJE-09-0284.
110. Guo C, Gu W, Liu M, Peng BO, Yao X, Yang B, Zheng J. Efficacy and safety of testosterone replacement therapy in men with hypogonadism: A meta-analysis study of placebo-controlled trials. *Exp Ther Med.* 2016;11(3):853-63. doi: 10.3892/etm.2015.2957.
111. Corona G, Rastrelli G, Monami M, Guay A, Buvat J, Sforza A, et al. Hypogonadism as a risk factor for cardiovascular mortality in men: a meta-analytic study. *Eur J Endocrinol.* 2011;165(5):687-701. doi: 10.1530/EJE-11-0447.
112. Malkin CJ, Pugh PJ, West JN, van Beek EJ, Jones TH, Channer KS. Testosterone therapy in men with moderate severity heart failure: a double-blind randomized placebo controlled trial. *Eur Heart J.* 2006;27(1):57-64. doi: 10.1093/eurheartj/ehi443.
113. Caminiti G, Volterrani M, Iellamo F, Marazzi G, Massaro R, Miceli M et al. Effect of long-acting testosterone treatment on functional exercise capacity, skeletal muscle performance, insulin resistance, and baroreflex sensitivity in elderly patients with chronic heart failure: a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(10):919-27. doi: 10.1016/j.jacc.2009.04.078.
114. Pugh PJ, Jones RD, West JN, Jones TH, Channer KS. Testosterone treatment for men with chronic heart failure. *Heart.* 2004;90(4):446-7. doi: 10.1136/hrt.2003.014639.
115. Sharma R, Oni OA, Gupta K, Chen G, Sharma M, Dawn B, et al. Normalization of testosterone level is associated with reduced incidence of myocardial infarction and mortality in men. *Eur Heart J.* 2015;36(40):2706-15. doi: 10.1093/eurheartj/ehv346.
116. Gagnon DR, Zhang TJ, Brand FN, Kannel WB. Hematocrit and the risk of cardiovascular disease--the Framingham study: a 34-year follow-up. *Am Heart J.* 1994;127(3):674-82. doi: 10.1016/0002-8703(94)90679-3.
117. Brown DW, Giles WH, Croft JB. Hematocrit and the risk of coronary heart disease mortality. *Am Heart J.* 2001;142(4):657-63. doi: 10.1067/mhj.2001.118467.
118. Puddu PE, Lanti M, Menotti A, Mancini M, Zanchetti A, Cirillo M, et al. Red blood cell count in short-term prediction of cardiovascular disease incidence in the Gubbio population study. *Acta Cardiol.* 2002;57(3):177-85. doi: 10.2143/AC.57.3.2005387.
119. Boffetta P, Islami F, Vedanthan R, Pourshams A, Kamangar F, Khademi H, et al. A U-shaped relationship between haematocrit and mortality in a large prospective cohort study. *Int J Epidemiol.* 2013;42(2):601-15. doi: 10.1093/ije/dyt013.
120. Madaeva IM, Berdina ON, Semenova NV, Madaev W, Rychkova LV, Kolesnikova LI. Sindrom obstruktyvnogo apnoe sna i vozrastnoi gipogonadizm [Obstructive sleep apnea syndrome and age-related hypogonadism]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova.* 2017;117(4. Vyp.2):79-83. doi: 10.17116/jnevro20171174279-83.
121. Mottet N, De Santis M, Briers E, Bourke L, Gillessen S, Grummet JP, et al. Updated Guidelines for Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: Abiraterone Acetate Combined with Castration Is Another Standard. *Eur Urol.* 2018;73(3):316-21. doi: 10.1016/j.eururo.2017.09.029.
122. Corona G, Dicuio M, Rastrelli G, Maseroli E, Lotti F, Sforza A, et al. Testosterone treatment and cardiovascular and venous thromboembolism risk: what is 'new'? *J Investig Med.* 2017;65(6):964-73. doi: 10.1136/jim-2017-000411.

Стаття надійшла до редакції 17.10.2022. – Дата першого рішення 20.10.2022. – Стаття подана до друку 29.11.2022



УДК 616.62+616.643]-085:[616.65-007.61+616.65-002.2]:61665-006.6-084

# Новий підхід до медикаментозного лікування пацієнтів із симптомами нижніх сечових шляхів, зумовлених доброякісною гіперплазією простати та хронічним простатитом. Чи можлива профілактика раку простати? (Огляд літератури)

О.Д. Нікітін, Я.М. Клименко, М.О. Ясинецький, Г.Д. Рєзніков, В.І. Сич

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

Актуальною проблемою сьогодення вважають наявність симптомів нижніх сечових шляхів (СНСШ) у чоловіків. СНСШ – вкрай поліетіологічна проблема, проте велику її частину становить доброякісна гіперплазія передміхурової залози (ДГПЗ).

На окрему увагу заслуговує проблема хронічного простатиту (ХП) у пацієнтів похилого віку з ДГПЗ. У цієї категорії хворих більш виражені симптоми порушення функції нижніх сечових шляхів. Терапія пацієнтів з ДГПЗ та ХП спрямована на зменшення вираженості СНСШ та покращення якості життя, а також на запобігання розвитку ускладнень, пов'язаних із збільшенням передміхурової залози та інфравезикальною обструкцією, таких, як гостра затримка сечовипускання, рецидивна інфекція сечових шляхів.

Сучасні дослідження продемонстрували, що комбінації рослинних препаратів з тамсулозином були більш ефективними, ніж монотерапія  $\alpha$ -адреноблокаторами. Саме тому фітотерапію вважають альтернативою в лікуванні ХП як первинної терапії і при початкових стадіях ДГПЗ у складі комплексної терапії з іншими препаратами. На відміну від «традиційних» засобів, до складу яких входить один компонент, трендом сьогодення є полікомпонентні фітопрепарати.

Проаналізовано натуральний комплексний препарат, призначений для нормалізації гормонального балансу у чоловіків при ДГПЗ, що має у своєму складі екстракт пальми пилящої (*S. Repens*), 3,3'-диіндоліметан, екстракт насіння гарбуза, ресвератрол, лікопен.

Перевагою натурального комплексу для нормалізації гормонального балансу у чоловіків при ДГПЗ є те, що його можна призначати при появі перших ознак СНСШ, що забезпечить запобігання прогресії ознак захворювання та появу ускладнень.

Урологи отримали в свій арсенал чудовий засіб, який можна використовувати для ефективного лікування СНСШ у хворих на ДГПЗ та ХП, а також для усунення післяопераційної дизурії.

**Ключові слова:** фітопрепарат, симптоми нижніх сечових шляхів, доброякісна гіперплазія простати, хронічний простатит, лікування.

## A new approach for medicamentous treatment of patients with lower urinary tract symptoms caused by benign prostate hyperplasia and chronic prostatitis. Is it possible to prevent the prostate cancer?

O.D. Nikitin, Ya.M. Klymenko, M.O. Yasynetskyi, H.D. Reznikov, V.I. Sych

Today the lower urinary tract symptoms (LUTS) in men are the actual problem. LUTS is an extremely polyetiological problem, but benign prostate hyperplasia (BPH) is the most often reason for its development.

The problem of chronic prostatitis (CP) in patient of the older age with BPH is of great importance. These patients have the most pronounced symptoms of the lower urinary tract dysfunction. The therapy of patients with BPH and CP must lead to reducing of LUTS and improvement of quality of life, as well as to complications prevention associated with prostate enlargement and intravesical obstruction, such as acute urinary retention, recurrent urinary tract infection.

The modern researches have presented that the combinations of herbal preparation with tamsulosin were more effective than monotherapy with  $\alpha$ -adrenoblockers. That is why phytotherapy is considered an alternative option in the treatment of CP as first-line therapy and for the BPH initial stages in the complex treatment with other drugs. In contrast to "traditional" measures with one component, today multicomponent herbal preparations are popular.

A natural complex preparation which contains saw palmetto extract (*S. Repens*), 3,3'-diindolylmethane, pumpkin seed extract, resveratrol, lycopene for hormonal balance normalization for men with BPH was analyzed.

The advantage of the natural complex hormonal balance normalization for men with BPH is that it can be prescribed for the first LUTS signs that can prevent the symptoms progression and development of complications.

Urologist received the preparation for effective LUTS treatment in patients with BPH and CP, as well for removal of postoperative dysuria.

**Keywords:** herbal medicine, lower urinary tract symptoms, benign prostate hyperplasia, chronic prostatitis, treatment.

Симптоми нижніх сечових шляхів (СНСШ) – серйозна проблема у чоловіків, що мають тенденцію до прогресування з віком. Незважаючи на те, що СНСШ є вкрай поліетіологічною проблемою, велику частину в останньому випадку становить доброякісна гіперплазія передміхурової залози (ДГПЗ). СНСШ пов'язані з ДГПЗ, стають великою соціальною проблемою як для пацієнтів похилого віку, так і для систем охорони здоров'я, збільшуючи частоту госпіталізацій, тривалість непрацездатності та інвалідизацію, а також витрати на амбулаторне лікування [1].

Безперечно, на сьогодні основною опцією лікування пацієнтів із ДГПЗ є медикаментозна терапія. Арсенал фармакологічних засобів рекомендаційної бази дозволяє реалізувати персоналізований підхід щодо різних форм СНСШ як у рамках монотерапії, так і в комбінації запропонованих груп препаратів [2]. Однак не можна не помічати низку побічних ефектів, властивих медикаментозним засобам, які, безумовно, підсумовуються при призначенні комбінованого лікування. Це істотно знижує комплаєнтність терапії СНСШ. За даними літератури, частота відмови від запропонованого лікування протягом року варіює від 20% до 80%. Використання альфа-1-адреноблокаторів та інгібіторів 5-альфа редуکتازی, М-холінолітиків, інгібіторів фосфодіестерази 5-го типу пов'язане з ризиком розвитку серцево-судинних, гастроінтестинальних, когнітивних, еякуляторних розладів та еректильної дисфункції [3].

Хронічний простатит (ХП) – найпоширеніше урологічне захворювання у чоловіків молодого та середнього віку. За деякими даними, у 35–50% чоловіків хоча б один раз у житті виникали симптоми, характерні для простатиту. Нерідко ХП супроводжує доброякісну гіперплазію передміхурової залози [4]. Негативний вплив ХП на копулятивну та репродуктивну функції призводить до психологічних проблем у чоловіків, впливає на демографію, зумовлюючи соціальну важливість проблеми. Запалення передміхурової залози впливає на  $\alpha$ -адренорецептори, розташовані в шийці сечового міхура, у тканині залози, що посилює іритативну та обструктивну симптоматику, знижує якість життя пацієнтів, збільшує ймовірність розвитку ускладнень [5].

Виходячи з даних, представлених в основних національних керівництвах, можна зробити висновок, що дієвої терапії для багатьох форм ХП не існує. Ефективність лікування досягається застосуванням антибактеріальних препаратів лише при ХП, спричиненому встановленими збудниками. Під час призначення антибіотикотерапії слід керуватися результатами бактеріальних посівів та чутливістю штампів мікроорганізмів. Водночас слід враховувати будь-які лікарські взаємодії та/або протипоказання [6].

Також у рекомендаціях описується можливість застосування інших класів препаратів –  $\alpha$ -адреноблокаторів, нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ), м-холінолітиків, ботулотоксину, фітотерапії. Однак дані про абсолютну ефективність, що дозволяє зі стовідсотковим клінічним успіхом застосовувати той чи інший препарат, у терапії ХП немає [2, 6].

Заслуговує на увагу проблема ХП у пацієнтів похилого віку із ДГПЗ, позаяк у цієї категорії осіб більш

виражені симптоми порушення функції нижніх сечовивідних шляхів.

Виходячи із зазначених вище патофізіологічних механізмів, виділяють такі основні типи патогенетичної та симптоматичної фармакотерапії ДГПЗ:

- активне спостереження;
- фітотерапія;
- застосування  $\alpha$ -адреноблокаторів;
- застосування інгібіторів 5 $\alpha$ -редуктази.

Незважаючи на недостатність міжнародних клінічних досліджень щодо доведеної ефективності лікарських препаратів рослинного походження, фітотерапія ХП та ДГПЗ залишається популярною як в Україні, так і в інших країнах. Так, у низці країн Європи і США на частку фітотерапії припадає до 40% усіх призначень за даних нозологій [7].

Терапія пацієнтів із ДГПЗ та ХП спрямована на зменшення вираженості СНСШ та покращення якості життя, а також на запобігання розвитку ускладнень, пов'язаних зі збільшенням передміхурової залози та інфравезикальною обструкцією, таких, як гостра затримка сечовипускання і рецидивна інфекція сечових шляхів. Сучасні дослідження також продемонстрували, що комбінації рослинних препаратів із тамсулозином були більш ефективними, ніж, наприклад, монотерапія  $\alpha$ -адреноблокаторами.

З огляду на це фітотерапія розглядається як альтернатива в лікуванні ХП, так і первинна терапія при початкових стадіях ДГПЗ у складі комплексної терапії з іншими препаратами [7, 8]. Крім цього, важливо звернути увагу на роль фітотерапії у хворих на ДГПЗ з дизурією в післяопераційний період. Це досить велика кількість пацієнтів, які перенесли операцію, сподіваються на відновлення сечовипускання «без дизурії» і не отримують очікуваного ефекту.

Трендом сьогодні є полікомпонентні фітопрепарати на відміну від «традиційних» фітозасобів, які мають одну складову.

Біологічно активні компоненти, що входять до складу нового фітозасобу Аденофіт-форте, ефективно впливають на передміхурову залозу за рахунок доведених властивостей компонентів препарату щодо простати, а саме:

- антианδροгенний ефект – блокування зв'язування ДГТ з рецепторами – пригнічення активності 5 $\alpha$ -редуктази;
- сповільнення росту тканин передміхурової залози;
- зниження ризику злоякісної трансформації клітин передміхурової залози;
- протизапальна та протинабрякова дія;
- антиоксидантна та антипроліферативна властивості.

До складу препарату Аденофіт-форте входять: *Екстракт пальми пилящої (Serenoa Repens)* – містить фітостероли, каротин, жирні кислоти, танін, що мають антиандрогенні властивості за рахунок пригнічення ферменту 5- $\alpha$ -редуктази і ароматази (зі свого боку 5- $\alpha$ -редуктаза каталізує перетворення тестостерону в дигідротестостерон, який відіграє важливу роль у патогенезі доброякісної гіперплазії простати). Покращує абсорбцію холестерину і виведення його з організму [9].

3,3'-диіндолілметан (DIM) – один з активних метаболітів індол-3-карбінолу, що утворюється з двох його молекул, який має більш стабільну структуру, властивість пригнічувати чутливість андрогенових і естрогенових рецепторів, що відіграють важливу роль у розвитку ДГПЗ. DIM сприяє посиленню і підтримці активності природних систем організму за наявності хронічних запальних процесів, утилізуючи токсичні продукти розпаду. Має антиоксидантні та антипроліферативні властивості [10].

*Ресвератрол* – природний поліфенол, що сприяє здоровому довголіттю, пригнічує процеси окислення, нейтралізує дію вільних радикалів, які можуть призвести до ураження органів і систем, мутації та трансформації клітин. У комбінації з DIM підсилює його дію.

*Екстракт насіння гарбуза* – містить аміносполуки кукурбітін і жирні олії, які характеризуються відновними, антиоксидантними та імуномодулювальними властивостями. Насіння гарбуза також є джерелом цинку, який відіграє важливу роль у функціонуванні сечостатевої системи у чоловіків, сприяє нормалізації функціонального стану передміхурової залози при аденомі, посилює статеву функцію.

*Лікопен* – пігмент з групи каротиноїдів, потужний антиоксидант, що захищає клітини організму людини від впливу вільних радикалів. Саме він надає червоний колір томатам. Організм людини не може синтезувати цю речовину і отримує його виключно з їжею. Встановлено, що лікопін і лікопінвмісні продукти сприяють зниженню ризику злоякісної трансформації клітин передміхурової залози і розвитку гіперпроліферативних процесів у передміхуровій залозі.

Екстракт *Serenoa repens* оцінюють як лікарський препарат з визнаною ефективністю та безпекою, він використовується найдовше серед відомих фітокомпонентів і має найбільшу доказову базу [9, 11].

Виділяють декілька можливих механізмів дії гексанових екстрактів *Serenoa repens*, які можуть зумовлювати застосування цих лікарських засобів у лікуванні ДГПЗ. Вони пригнічують синтез простагландинів у ПЗ, знижують секрецію глобуліну, що зв'язує статевий гормон у печінці; мають цитотоксичний вплив на клітини ПЗ; надають блокуючу дію на андрогенові рецептори; інгібують проліферацію простатичного епітелію, індукованого факторами росту, а також зменшують активність 5 $\alpha$ -редуктази.

Вважається, що гексанові екстракти *S. Repens*:

- інгібують синтез простагландинів та лейкотрієнів за рахунок блокади каскаду арахідонової кислоти,
- знижують експресію різних генів, що беруть участь у запальному процесі,
- стимулюють експресію протизапальних факторів,
- зменшують кількість імунних клітин (В-лімфоцитів) та концентрацію інтерлейкіну 1- $\beta$ , фактора некрозу пухлини  $\alpha$ .

Гексановий екстракт *S. repens* впливає не тільки на активність 5 $\alpha$ -редуктази, а й на різні фази метаболізму андрогенів, гальмує зв'язування дигідротестостерону з андрогеновими рецепторами. Це пояснює антиестрогенний ефект, який, крім того, ще обумовлений

зменшенням кількості естрогенових рецепторів у ПЗ зниженням стимуляції пролактином гіперпластичних процесів [12]. Також екстракт *S. repens* має властивості блокатора  $\alpha$ -1-адренорецепторів.

Існує низка добре організованих короткострокових досліджень екстракту *S. repens*, що охоплювали період спостереження від 1 до 6 міс [13, 14]. Пізніше були проведені дослідження різного дизайну з тривалішим періодом спостереження – від 1 до 5 років [9, 11–14]. У більшості цих досліджень зазначено статистично достовірне зниження загального бала за Міжнародною шкалою оцінки простатичних симптомів (International Prostate Symptom Score, IPSS) на 40% протягом усього періоду спостереження. Під час проведення роздільного аналізу іригитивних та обструктивних симптомів відзначено зниження обох типів симптомів. Показник якості життя покращувався в середньому протягом перших 6 міс лікування та зберігався на одному рівні протягом усього періоду спостереження тривалістю до 5 років. Позитивну динаміку також спостерігали щодо урофлоуметричних параметрів. Так, максимальна швидкість сечовипускання збільшувалася не менше ніж на 35% [15, 16].

Отже, вміст екстракту *S. Repens* у складі Аденофіту-форте навряд чи можна вважати несподіванкою. Водночас диіндолілметан, який входить до складу препарату, насправді може вважатися революційним.

Як відомо, рак передміхурової залози є найбільш поширеним онкологічним діагнозом та другою провідною причиною смерті від раку серед чоловіків. Дієтичні фактори стали одним з потенційних факторів, що модифікують ризик розвитку раку передміхурової залози. Зокрема, споживання овочів сімейства хрестоцвітих, таких, як броколі, брюссельська та цвітна капуста, пов'язане зі зниженням захворюваності на рак. Високе споживання овочів сімейства хрестоцвітих було пов'язано зі зниженням ризику розвитку раку передміхурової залози та менш агресивним перебігом захворювання.

Двома основними біологічно активними сполуками в хрестоцвітих овочах є індол-3-карбінол (ІЗС) та 3,3'-диіндолілметан (DIM) [20]. ІЗС перетворюється на його димерне похідне DIM під час приготування їжі. При додаванні *in vitro* в середовище для культивування клітин ІЗС спонтанно димеризується, утворюючи DIM кількісним і залежним від часу способом. Ці два індоли мають множинні потенційно терапевтичні ефекти при вивченні *in vitro* [10, 17].

Уведення ІЗС та DIM має антипроліферативну та проапоптотичну дію на декілька ліній пухлинних клітин. ІЗС та DIM інгібують ріст клітин, викликають зупинку клітинного циклу G1 та сприяють апоптозу в андроген-незалежних та андроген-залежних клітинах раку передміхурової залози [18].

Результати роботи різних дослідницьких груп продемонстрували, що DIM індукує клітинний апоптоз шляхом пригнічення антиапоптотичних генних продуктів, включаючи Bcl-2, Bcl-xL, сурвівін, білок-інгібітор апоптозу, активізації проапоптотичного білка, вивільнення мітохондріального цитохрому C, активації каспази-9 та каспази-3 [17–20].

У багатьох статтях також повідомляється про антиангіогенний ефект DIM [20]. DIM може пригнічувати ангіогенез різними шляхами. У клітинах PC-3, надекспресуючих PDGF-D (тромбоцитарний фактор росту-D), DIM інгібує інвазію та ангіогенез у клітинній лінії, зменшуючи трубчасте утворення ендотеліальних клітин пупкової вени людини, інвазію клітин за рахунок зниження біодоступності фактора росту ендотелію судин за допомогою пригнічення протеаз, що руйнують позаклітинний матрикс, таких, як матриксна металопротеїназа-9 та активатор плазміногену урокіназного типу [21].

DIM продемонстрував відмінні хіміопрофілактичні властивості проти канцерогенезу, регулюючи окисно-відновний статус клітин під час окислювального стресу за допомогою антиоксидантного фактора транскрипції Nrf2 та елемента антиоксидантної відповіді. Nrf2 є фактором транскрипції, а елемент антиоксидантної відповіді є критичним регуляторним елементом експресії антиоксидантних ферментів. DIM індукуює Nrf2-ARE-опосередковану експресію генів, яка потенційно може посилювати протиракову активність. У кількох моделях на тваринах DIM підвищує експресію BRCA1, що має антиоксидантну активність, і це індукуює експресію генів, опосередковану Nrf2-ARE, за допомогою BRCA1-залежного способу. У дослідженнях in vitro DIM діє як поглинач вільних радикалів і справляє антиканцерогенну дію [17–22].

У багатьох публікаціях ідентифіковані ефекти DIM на статеві гормони, рецептори гормонів, включаючи рецептор естрогену та рецептор андрогену, та передачу сигналів. Отже, DIM є унікальним біфункціональним гормональним руйнівником естрогену та андрогену.

Естрогени, зокрема 17-бета-естрадіол (E2), відіграють ключову роль у розвитку та прогресуванні раку передміхурової залози [20, 22]. Їхня дія опосередковується рецепторами естрогену (ER), особливо ER $\beta$  в епітелії передміхурової залози. ER $\alpha$  виявляється переважно в стромальних клітинах передміхурової залози і, мабуть, регулює зростання епітеліальних клітин передміхурової залози, але ER $\beta$  є переважним підтипом ER в епітелії передміхурової залози.

Нове відкриття з використанням нещодавно створених ізоформ-специфічних антитіл продемонструвало, що ER $\beta$  можна розділити на ізоформи ER $\beta$ 1-5 за наявності раку передміхурової залози. Вони проявляють свої естрогенні ефекти шляхом зв'язування з естрогеном та утворенням комплексу естроген-ER, потім поєднуються з послідовностями ДНК у генах (відомих як елементи, що реагують на естроген) для посилення транскрипції чутливих до естрогену генів. Отже, E2 спричинює ризик розвитку раку передміхурової залози [20, 22]. Використовуючи клітини LNCaP, E2-чутливу клітинну лінію E2 індукуює проліферацію ракових клітин та стимулює експресію PSA, що, можливо, пов'язано з його впливом на рецептор андрогену, оскільки ця E2-індукована стимуляція може бути пригнічена антиандрогенним препаратом casodex.

ER $\beta$ 2 зазвичай виявляють у цитоплазмі, що є найбільш поширеною ізоформою, проте ERbeta1 переважно розташований в ядрі, а ER $\beta$ 5 – у цитоплазмі. Дослі-

дження також продемонструвало, що ядерний ER $\beta$ 2 (nERbeta2) є незалежним прогностичним маркером недостатності PSA та післяопераційного метастазування (POM), а комбінована експресія як ER $\beta$ 2, так і ER $\beta$ 5 може ідентифікувати пацієнтів з найкоротшим виживанням без POM. Проте в дослідженні з використанням клітин MCF-7 DIM значно знижував експресію мРНК ER $\alpha$  у клітинах раку грудної залози. Цей ефект, ймовірно, пов'язаний із зв'язуванням DIM як ліганд з ядерним рецептором (AhR) [20].

Чоловічі статеві гормони (андрогени), переважно тестостерон та ДГТ, опосередковують свої ефекти, зв'язуючись з AR, утворюють комплекс рецептору андрогену в цитоплазмі і переміщуються в ядро. Потім комплекс в ядрі зв'язується із сегментом ДНК в андроген-чутливих генах, андроген-чутливим елементом для регулювання транскрипції гена. Включаючи або вимикаючи гени, андроген та AR допомагають спрямовувати розвиток чоловічих статевих ознак. За наявності раку передміхурової залози андроген та AR відіграють вирішальну роль в онкогенезі та розвитку цього захворювання [21].

У дослідженнях in vitro та in vivo [10, 19–22] зазначено, що DIM має антиандрогенний ефект, який знижує рівень AR та PSA. В андрогензалежних клітинах LNCaP DIM пригнічує клітинну проліферацію та стимуляцію DHT синтезу ДНК і ендогенної транскрипції PSA, пригнічує андроген-індуковану транслокацію AR в ядро.

Антиандрогенний ефект DIM не пов'язаний з андрогенним статусом клітин раку передміхурової залози. Результати досліджень структурного моделювання продемонстрували, що DIM схожий за конформаційною геометрією та розподілом поверхневого заряду на встановлений синтетичний антагоніст AR. Ці спостереження обґрунтовують використання DIM при лікуванні гормоночутливого, але, що більш важливо, гормонорезистентного раку передміхурової залози шляхом використання тільки DIM або у поєднанні з іншими терапевтичними засобами [23].

Інтраепітеліальна неоплазія передміхурової залози високого ступеня (HGPIV) вважається попередником аденокарциноми передміхурової залози і найбільш імовірною преінвазивною стадією раку. У більшості пацієнтів з HGPIV протягом 10 років розвивається карцинома [22]. Результати різних досліджень суперечливі, оскільки незрозуміло, чи HGPIV може призвести до підвищення рівня PSA. Розвиток HGPIV може включати декілька механізмів, включаючи хронічне або рецидивне запалення, втрату функції регуляторів апоптозу, підвищену експресію ангіогенних білків, втрату інгібітора клітинного циклу p27, вірусну інфекцію або генні мутації. DIM може бути одним із найбільш перспективних агентів у запобіганні перетворення HGPIV на рак простати [22, 23].

Вкрай важливим компонент Аденофіту-форте є ресвератрол (3,4',5-тригідроксистильбен) – природний фітоалексин з антиоксидантною та протизапальною дією, міститься у шкірці винограду та в деяких червоних фруктах, таких, як виноград, ягоди, сливи та арахіс. Останнім часом велика увага приділяється ресвератро-



лу (RS) не стільки через його потенційну користь для здоров'я, а саме через захист клітин від запалення та пошкодження, спричиненого окислювальним стресом, а також через його вплив на проліферацію, диференціювання та апоптоз клітин. На сьогодні молекулярний механізм, за допомогою якого RS проявляє протипухлинну активність, ще повністю не з'ясований, хоча передбачається, що RS може бути залучений до дестабілізації мембранного потенціалу мітохондрій з подальшим порушенням мітохондріальних функцій [24].

У клітинах РПЗ протиракової ефекти ресвератролу, мабуть, пов'язані з його здатністю пригнічувати білок ERK-1/2, а також пригнічувати рівні рецепторів як естрогену, так і інсулінового фактора росту-1 (IGF-1). Зі свого боку це призводить до посилення апоптозу і зменшення клітинної проліферації та метастазування. Як і у випадку з генестейном, епігенетичні дані свідчать, що RS може знижувати рівень метилювання промотора в деяких генах, включаючи гени мікро-РНК. Результати аналізу мікрочипів у клітинах LNCaP та DU145 продемонстрували, що ресвератрол або знижує, або збільшує рівні багатьох мікро-РНК, пов'язаних з пухлиною передміхурової залози. Онкогенні мікро-РНК, які пригнічуються ресвератролом, включають: кластер miP-17-92 (світ-17, miP-18, miP-20a, miP-20b, miP-92b), miP-106a і miP-106b, miP-7, світ-1260, світ-1267 і let-7c. Водночас активовані включають кілька супресорів пухлин, таких, як miP-654-5p, miP-150, miP-149 та miP-152 [25].

Ресвератрол знижує експресію miR-21 в андроген-рецептор-негативної та високоагресивної клітинної лінії людини PC-3M-MM2. Цей ефект пов'язаний із значним зниженням життєздатності, міграції та інвазивності пухлинних клітин [26].

*Лікопін* як основний дієтичний антиоксидант належить до сімейства каротиноїдів, синтезується і міститься в червоних та жовтих фруктах або рослинах. Переважно він є у моркві, кавунах, папаї, плодах червоного перцю, спаржі та петрушці. За структурою лікопін (з хімічною формулою C40H56) є ліпофільним тетрагереном.

Через ліпофільні властивості лікопін у нього погана біодоступність, а основним джерелом лікопін у раціоні є транс-ізомер. З іншого боку, в організмі (крові, рідині та тканинах) переважним є цис-ізомер лікопін, який краще розчинний у воді і більш біодоступний. Отже, цей ізомер міг надходити в кров за рахунок кращої адсорбції через травний тракт порівняно з трансформою. Фактично, в умовах *in vitro* може відбуватися зміна транс-ізомеру на цис-ізомер шляхом нагрівання лікопін у харчових джерелах (наприклад, томатній пасти), а в умовах *in vivo* транс-ізомеризація в цис-ізомер здійснюється з використанням ферментів травного тракту та печінки [27].

Доведено фармакологічні ефекти лікопін як природного чи складового компоненту як у традиційній, так і в новій медицині. Багато досліджень довели лікувальні ефекти лікопін щодо зменшення ризику хронічних захворювань. Лікопін може ефективно допомогти у профілактиці та лікуванні серцево-судинних захворювань та раку. Рівень лікопін у сироватці крові та тканинах значною мірою виступає профілактичним

фактором у зниженні ризику розвитку раку легень та простати [27]. Декілька функцій лікопін, включаючи протизапальну, антиоксидантну та антипроліферативну, є профілактичними або лікувальними при серцевій недостатності та раку. Лікопін може знижувати мутагенез, уловлюючи вільні радикали.

Крім того, нормальна концентрація лікопін у організмі може зупинити ріст ракових клітин за рахунок індукції апоптозу ракових клітин (наприклад, раку передміхурової залози) та впливу на сигналізацію рецептора фактора росту та інгібування прогресування клітинного циклу. Лікопін також здатний взаємодіяти з іншими сполуками, а в поєднанні з лютеїном діє як антиоксидант. Крім того, низька концентрація лікопін з активною формою вітаміну D3 в H1-60 (лінія клітин промієлоцитарного лейкозу людини) впливає на дифракцію клітин та перебіг клітинного циклу.

Лікопін проявляє свою функцію, впливаючи на сигнальні шляхи, інгібуючи або активуючи сигнальні білки. Наприклад, нейропротекторний ефект лікопін опосередковує сигнальні шляхи шляхом інгібування NF-κB (ядерний фактор-κB) та білка JNK (с-Jun N-кінцева кіназа), активації Nrf2 (ядерний фактор, пов'язаний з еритроїдом 2) та BDNF (мозковий нейротрофічний фактор), а також підтримання гомеостазу за рахунок відновлення внутрішньоклітинного Ca<sup>2+</sup> [27].

*Насіння гарбуза* вже давно використовується для лікування розладів сечовипускання і в останні десятиліття знайшло застосування в лікуванні симптомів нижніх сечових шляхів, спричинених ДГПЗ [28]. Поліпшення СНСШ у чоловіків із ДГПЗ підтверджено клінічною практикою [5–7].

Насіння містить жирні кислоти (≤64% лінолевої кислоти), специфічні дельта-7-стероли, токофероли та мікроелементи [28, 29]. Стерольна фракція насіння гарбуза включає значно поширені дельта-5-стероли, проте основна фракція складається із дельта-7-стеролів, які, як стверджується, пояснюють терапевтичні ефекти і не були виявлені в інших рослинних екстрактах, що використовуються в медицині. Згідно з недавніми аналізами, стабільно високу кількість дельта-7-стеролів було виявлено лише у препаратах, виготовлених із лікарського насіння гарбуза [28].

Пероральне введення високих доз насіння гарбуза та олії з насіння гарбуза знижувало масу простати в експериментальних моделях на тваринах. Ін'єкція олії насіння гарбуза викликала ефекти, що впливають на уродинамічні показники у кроликів. Протизапальна дія олії насіння гарбуза, яка спостерігається на моделі артрити у щурів, також може сприяти клінічному поліпшенню. Наскільки нам відомо, екстракт насіння гарбуза є першим рослинним препаратом, який перевірений відповідно до критеріїв клінічних досліджень Міжнародної консультації з ДГПЗ [29].

У подвійному сліпому рандомізованому дослідженні протягом 12 міс екстракт насіння гарбуза та насіння гарбуза порівнювали з плацебо. Розмір вибірки з 1431 рандомізованого пацієнта з ДГПЗ/СНСШ набагато перевищував звичайний масштаб контрольованих досліджень, які проводяться з рослинними та хімічними пре-

паратями. Результати цього дослідження доповнюють докази того, що лікування гарбузовим насінням призводить до поліпшення якості життя за шкалою IPSS. Чисельні поліпшення показників якості життя та ноктурії за шкалою IPSS порівняно з вихідним рівнем були більшими у групах, які вживали гарбузове насіння, ніж у групі, яка застосовувала плацебо [28, 30].

Отже, завдяки компанії «Нутрімед» урологи отримали в свій арсенал чудовий препарат Аденофіт-форте, який можна використовувати для ефективного лікування СНСШ у хворих на ДГПЗ та ХП, а також для усунення післяопераційної дизурії.

Вкрай важливо, що з'явився препарат, який можна призначати всім чоловікам віком від 45 років, які належать до групи так званого «активного спостереження» з метою ефективної профілактики не лише раку простати, а ракових захворювань загалом.

Перевага препарату полягає в тому, що його можна призначити при появі перших ознак СНСШ і забезпечити не лише запобігання прогресії ознак захворювання та появи ускладнень, але й проводити дієву профілактику раку простати. Водночас пацієнти отримують препарат комплексного впливу, який завдяки антиоксидантному, холестеринзнижуючому та антипроліферативному ефекту фактично можна назвати засобом «anti-age» дії.

### Відомості про авторів

**Нікітін Олег Дмитрович** – д-р мед. наук, проф., завідувач, кафедра урології, Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ; тел.: (067) 209-42-22. *E-mail: o.nikitin@i.ua*

ORCID: 0000-0002-6563-7008

**Клименко Ярослав Миколайович** – доцент, кафедра урології, Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ; тел.: (066) 713-69-99. *E-mail: yaroslavklymenko@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-7719-5067

**Ясинецький Микола Олександрович** – асистент, кафедра урології, Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ; тел.: (097) 606-69-97. *E-mail: yasinetskiy.nick@ukr.net*

ORCID: 0000-0002-4426-1769

**Резніков Геннадій Дмитрович** – асистент, кафедра урології, Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ; тел.: (050) 904-95-33. *E-mail: hennadii.reznikov@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-8603-9851

**Сич Володимир Ігорович** – аспірант, кафедра урології, Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ; тел.: (050) 734-96-92. *E-mail: sych2077@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-3820-110X

### Information about the authors

**Nikitin Oleg D.** – MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Urology, Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (067) 209-42-22. *E-mail: o.nikitin@i.ua*

ORCID: 0000-0002-6563-7008

**Klymenko Yaroslav M.** – MD, PhD, Associate Professor, Department of Urology, Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (066) 713-69-99. *E-mail: yaroslavklymenko@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-7719-5067

**Yasynetskiy Mykola O.** – MD, Assistant of Professor, Department of Urology, Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (097) 606-69-97. *E-mail: yasinetskiy.nick@ukr.net*

ORCID: 0000-0002-4426-1769

**Reznikov Hennadii D.** – MD, Assistant of Professor, Department of Urology, Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (050) 904-95-33. *E-mail: hennadii.reznikov@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-8603-9851

**Sych Volodymyr I.** – MD, PhD student, Department of Urology, Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (050) 734-96-92. *E-mail: sych2077@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-3820-110X

### ПОСИЛАННЯ

- Calogero AE, Burgio G, Condorelli RA, Cannarella R, La Vignera S. Epidemiology and risk factors of lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia and erectile dysfunction. *Aging Male*. 2019;22(1):12-9. doi: 10.1080/13685538.2018.1434772.
- Madersbacher S, Alivizatos G, Nordling J, Sanz CR, Emberton M, de la Rosette JJ. EAU 2004 guidelines on assessment, therapy and follow-up of men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction (BPH guidelines). *Eur Urol*. 2004;46(5):547-54. doi: 10.1016/j.eururo.2004.07.016.
- Kamalov AA, Takhirzade AM. [Approaches to medical management of patients with high risk of progressing of benign prostatic hyperplasia depending on concomitant erectile dysfunction]. *Urol*. 2018;(3):70-7.
- Ficarra V. Is chronic prostatic inflammation a new target in the medical therapy of lower urinary tract symptoms (LUTS) due to benign prostate hyperplasia (BPH)? *BJU Int*. 2013;112(4):421-2. doi: 10.1111/bju.12177.
- Vynohradov YV. Evaluation of the efficacy and tolerability of combination therapy for lower urinary tract symptoms in patients with chronic prostatitis and benign prostatic hyperplasia. *Experimental Clin Urol*. 2021;14(1):37-43. doi: 10.29188/2222-8543-2021-14-1-37-42.
- McVary KT. A review of combination therapy in patients with benign prostatic hyperplasia. *Clin Ther*. 2007;29(3):387-98. doi: 10.1016/s0149-2918(07)80077-4.
- Bhatt NR, Davis NF, Wijes WP, Bjartell A, Caris C, Patel A, et al. Contemporary use of phytotherapy in patients with lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia: results from the EVOLUTION European registry. *World J Urol*. 2021;39(7):2661-7. doi: 10.1007/s00345-020-03480-w.
- Oelke M, Becher K, Castro-Diaz D, Chartier-Kastler E, Kirby M, Wagg A, et al. Appropriateness of oral drugs for long-term treatment of lower urinary tract symptoms in older persons: results of a systematic literature review and international consensus validation process (LUTS-FORTA 2014). *Age Ageing*. 2015;44(5):745-55. doi: 10.1093/ageing/afv077.
- Kwon Y. Use of saw palmetto (*Serenoa repens*) extract for benign prostatic hyperplasia. *Food Sci Biotechnol*. 2019;28(6):1599-606. doi: 10.1007/s10068-019-00605-9.
- Wu TY, Khor TO, Su ZY, Saw CL, Shu L, Cheung KL, et al. Epigenetic modifications of Nrf2 by 3,3'-diindolylmethane in vitro in TRAMP C1 cell line and in vivo TRAMP prostate tumors. *AAPS J*. 2013;15(3):864-74. doi: 10.1208/s12248-013-9493-3.

11. Gravas S, Samarinas M, Zacharouli K, Karatzas A, Tzortzis V, Koukoulis G, 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.
12. Silvestri I, Cattarino S, Aglian A, Nicolazzo C, Scarpa S, Salciccia S, et al. Effect of *Serenoa repens* (Permixon®) on the expression of inflammation-related genes: analysis in primary cell cultures of human prostate carcinoma. *J Inflamm (Lond).* 2013;10:11. doi: 10.1186/1476-9255-10-11.
13. Suzuki M, Ito Y, Fujino T, Abe M, Umegaki K, Onoue S, et al. Pharmacological effects of saw palmetto extract in the lower urinary tract. *Acta Pharmacol Sin.* 2009;30(3):227-81. doi: 10.1038/aps.2009.1.
14. Scaglione F. How to Choose the Right *Serenoa repens* Extract. *Eur Urol Suppl.* 2015;14(9):e1464-9. doi: 10.1016/S1569-9056(15)30501-7.
15. Vela-Navarrete R, Alcaraz A, Rodríguez-Antolín A, Miñana LB, Fernández-Gómez JM, Angulo JC, et al. Efficacy and safety of a hexanic extract of *Serenoa repens* (Permixon®) for the treatment of lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia (LUTS/BPH): systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *BJU Int.* 2018;122(6):1049-65. doi: 10.1111/bju.14362.
16. Vacherot F, Azzouz M, Gil-Diez-De-Medina S, et al. Permixon in benign prostatic hyperplasia. *Prostate.* 2000;45(3):259-66. doi:10.1002/1097-0045(20001101)45:3<259::aid-pros9>3.0.co;2-g.
17. Hwang C, Sethi S, Heilbrun LK, Gupta NS, Chitale DA, Sakr WA, et al. Anti-androgenic activity of absorption-enhanced 3, 3'-diindolylmethane in prostatectomy patients. *Am J Transl Res.* 2016;8(1):166-76.
18. Geller J, Sionit L, Partido C, Li L, Tan X, Youngkin T, et al. Genistein inhibits the growth of human-patient BPH and prostate cancer in histoculture. *Prostate.* 1998;34(2):75-9. doi: 10.1002/(sici)1097-0045(19980201)34:2<75::aid-pros1>3.0.co;2-i.
19. Zhang WW, Feng Z, Narod SA. Multiple therapeutic and preventive effects of 3,3'-diindolylmethane on cancers including prostate cancer and high grade prostatic intraepithelial neoplasia. *J Biomed Res.* 2014;28(5):339-48. doi: 10.7555/JBR.28.20140008.
20. Bosutti A, Zanconati F, Grassi G, Dapas B, Passamonti S, Scaggiante B. Epigenetic and miRNAs Dysregulation in Prostate Cancer: The role of Nutraceu- 2016;16(11):1385-402. doi: 10.2174/1871520616666160425105257.
21. Kong D, Heath E, Chen W, Cher M, Powell I, Heilbrun L, et al. Epigenetic silencing of miR-34a in human prostate cancer cells and tumor tissue specimens can be reversed by BR-DIM treatment. *Am J Transl Res.* 2012;4(1):14-23.
22. Le HT, Schaldach CM, Firestone GL, Bjeldanes LF. Plant-derived 3,3'-Diindolylmethane is a strong androgen antagonist in human prostate cancer cells. *J Biol Chem.* 2003;278(23):21136-45. doi: 10.1074/jbc.M300588200.
23. Palomera-Sanchez Z, Watson GW, Wong CP, Beaver LM, Williams DE, Dashwood RH, et al. The phytochemical 3,3'-diindolylmethane decreases expression of AR-controlled DNA damage repair genes through repressive chromatin modifications and is associated with DNA damage in prostate cancer cells. *J Nutr Biochem.* 2017;47:113-9. doi: 10.1016/j.jnutbio.2017.05.005.
24. Smoliga JM, Baur JA, Hausenblas HA. Resveratrol and health - A comprehensive review of human clinical trials. *Mol Nutr Food Res.* 2011;55(8):1129-41.
25. Patel KR, Scott E, Brown VA, Gescher AJ, Steward W, Brown K. Clin trials resveratrol. *Ann NY Acad Sci.* 2011;1215:161-9. doi: 10.1111/j.1749-6632.2010.05853.x.
26. Singh AP, Singh R, Verma SS, Rai V, Kaschula CH, Maiti P, et al. Health benefits of resveratrol: Evidence from clinical studies. *Med Res Rev.* 2019;39(5):1851-91. doi: 10.1002/med.21565.
27. Mirahmadi M, Azimi-Hashemi S, Saburi E, Kamali H, Pishbin M, Hadizadeh F. Potential inhibitory effect of lycopene on prostate cancer. *Biomed Pharmacother.* 2020;129:110459. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110459.
28. Vahlensieck W, Theurer C, Pfitzer E, Patz B, Banik N, Engelmann U. Effects of pumpkin seed in men with lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia in the one-year, randomized, placebo-controlled GRANU study. *Urol Int.* 2015;94(3):286-95. doi: 10.1159/000362903.
29. Damiano R, Cai T, Fornara P, Franzese CA, Leonardi R, Mironi V. The role of *Cucurbita pepo* in the management of patients affected by lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia: A narrative review. *Arch Ital Urol Androl.* 2016;88(2):136-43. doi: 10.4081/aiua.2016.2.136.
30. Leibbrand M, Siefer S, Sch n C, Perrinjaquet-Moccetti T, Kompek A, Csernich A, et al. Effects of an Oil-Free Hydroethanolic Pumpkin Seed Extract on Symptom Frequency and Severity in Men with Benign Prostatic Hyperplasia: A Pilot Study in Humans. *J Med Food.* 2019;22(6):551-9. doi: 10.1089/jmf.2018.0106.

*Стаття надійшла до редакції 17.10.2022. – Дата першого рішення 20.10.2022. – Стаття подана до друку 29.11.2022*

# Порівняльна ефективність антибіотикопрофілактики післяопераційних ускладнень трансуретральної резекції простати

П.О. Самчук<sup>1</sup>, Г.Д. Резніков<sup>1</sup>, С.В. Нашеда<sup>2</sup>, Я.М. Клименко<sup>1</sup>, В.С. Грицай<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

<sup>2</sup>Міжнародний європейський університет, м. Київ

Доброякісна гіперплазія передміхурової залози (ДГПЗ) – одне з найчастіших доброякісних захворювань у чоловіків, як призводить до збільшення простати, розвитку симптомів нижніх сечових шляхів та погіршує якість життя пацієнтів. Хірургічне лікування призначають пацієнтам, які не відчули ефект від медикаментозного лікування. Найчастіше застосовують трансуретральну резекцію простати (ТУРП).

**Мета дослідження:** покращення результатів проведення ТУРП у пацієнтів з ДГПЗ та гострою затримкою сечовипускання шляхом оптимізації антибактеріальної профілактики післяопераційних ускладнень у ранній післяопераційний період.

**Матеріали та методи.** Проведено аналіз результатів хірургічного лікування 179 хворих на ДГПЗ з гострою затримкою сечовипускання, яким було виконано ТУРП. Вік хворих варіював від 51 до 84 років, середній вік становив 64,9±5,1 року. Усім пацієнтам проведено урологічне комплексне обстеження в доопераційний період. Хворі були розподілені на дві групи: I група – 85 прооперованих, яким у ранній післяопераційний період призначали цефтріаксон; II група – 94 пацієнти, які в ранній післяопераційний період отримували левофлоксацин.

**Результати.** Виявлено, що в ранній післяопераційний період у 43 (24,1%) пацієнтів виникли ускладнення. Довготривала макрогематурія, яка спостерігалась у 23 (12,9%) хворих, загострення хронічного пієлонефриту зафіксовано у 13 (7,3%) прооперованих, гострий уретрит розвинувся у 7 (3,9%) пацієнтів, гострий орхіепідидиміт – у 9 (5,0%) хворих.

Доведено, що загальна частота ускладнень у хворих на ДГПЗ, які в ранній післяопераційний період отримували левофлоксацин, була статистично достовірно меншою по відношенню до пацієнтів, яким призначали цефтріаксон.

**Висновки.** Застосування левофлоксацину з метою профілактики ранніх післяопераційних ускладнень після проведення ТУРП у хворих на ДГПЗ, ускладнену гострою затримкою сечовипускання, дозволяє покращити результати хірургічного лікування за рахунок зниження на 60% частоти розвитку ускладнень у післяопераційний період.

**Ключові слова:** доброякісна гіперплазія передміхурової залози, антибіотикопрофілактика, трансуретральна резекція простати.

## Comparative effectiveness of antibiotic prophylaxis of postoperative complications after transurethral resection of the prostate

P.O. Samchuk, H.D. Reznikov, S.V. Nasheda, Ya.M. Klymenko, S.V. Hritsai

Benign prostatic hyperplasia (BPH) is one of the most common benign diseases in men, as it leads to an enlarged prostate, the development of lower urinary tract symptoms, and worsens the quality of patient's life. Surgical treatment is indicated to patients after non-effective drug treatment. Most often, transurethral resection of the prostate (TURP) is used.

**The objective:** to improve the results of TURP in patients with BPH and acute urinary retention by optimizing antibacterial prophylaxis of postoperative complications in the early postoperative period.

**Materials and methods.** An analysis of the surgical treatment of 179 patients with BPH with acute urinary retention after TURP was performed. The age of the patients varied from 51 to 84 years old, the average age was 64.9±5.1 years. All patients had a complex urological examination in the preoperative period. The patients were divided into two groups: I group – 85 patients after operation who were prescribed ceftriaxone in the early postoperative period; II group – 94 patients who received levofloxacin in the early postoperative period.

**Results.** It was determined that complications occurred in 43 (24.1%) patients in the early postoperative period. Long-term macrohematuria was found in 23 (12.9%) patients, exacerbation of chronic pyelonephritis was in 13 (7.3%) patients after operation, acute urethritis developed in 7 (3.9%) patients, acute orchepididymitis – in 9 (5, 0%) patients.

It has been proven that the total frequency of complications in patients with BPH who received levofloxacin in the early postoperative period was statistically significantly lower than in the patients who were prescribed ceftriaxone.

**Conclusions.** The use of levofloxacin for the prevention of early postoperative complications after TURP in patients with BPH complicated by acute urinary retention improves the results of surgical treatment by reducing the frequency of postoperative complications by 60%.

**Keywords:** benign prostatic hyperplasia, antibiotic prophylaxis, transurethral resection of the prostate.



Доброякісна гіперплазія передміхурової залози (ДГПЗ) належить до найбільш частих захворювань у чоловіків старшого віку. У віці старше 40 років ДГПЗ діагностують у 30–40% чоловіків, а її поширеність зростає майже лінійно до 70–80% в осіб віком понад 80 років. Однак ДГПЗ є суто гістологічним визначенням, його слід відрізнити від доброякісного збільшення передміхурової залози, яке описує збільшення простати, та симптомів нижніх сечових шляхів (СНСШ) [1]. На сьогодні їх найкраще визначити кількісно за допомогою перевірених анкет, таких, як Міжнародна оцінка симптомів простати (IPSS) або оцінка симптомів Американської урологічної асоціації (AUA) [2, 3].

СНСШ у чоловіків літнього віку переважно спричинені уродинамічними змінами нижніх сечових шляхів, такими, як доброякісна обструкція передміхурової залози та гіперактивність або недостатня активність детрузора [2].

ДГПЗ – одне з найпоширеніших захворювань чоловіків літнього віку, поширеність якого прогресивно зростає. Етіологія захворювання залишається до кінця невивченою [4].

За демографічними даними, в Україні, як і у більшості країн Європи, відзначається тенденція загального старіння населення. Так, за даними ВООЗ, спостерігається значний приріст населення за рахунок осіб віком понад 60 років, темпи якого значно перевищують збільшення кількості населення в цілому [5]. Паралельно з ДГПЗ з віком збільшується також і частота виникнення СНСШ. Поширеність помірних/важких СНСШ (IPSS > 7) становить близько 20% на 5-му, 30% – на 6-му та 40% – на 8-му десятиріччі життя. Через демографічні зміни ця цифра суттєво зростає до приблизно 500 тис. у наступні два десятиліття, що також підкреслює її соціально-економічну значущість [6].

Висока поширеність ДГПЗ у чоловіків похилого та старшого віку визначає актуальність питання діагностики і лікування даного захворювання [7].

Встановлено, що 40–50% чоловіків віком 50–64 роки мають ті або інші симптоми, обумовлені ДГПЗ [5, 8]. В інших країнах ця патологія також значно поширена. У США захворюваність на ДГПЗ сягає 34,4 на 1000 населення, щорічно реєструють 6,4 млн візитів до лікаря, проводять понад 300 тис. оперативних втручань із сумарними витратами понад 2 млрд доларів [9, 10].

В Україні у 2020 році захворюваність на ДГПЗ становила 321,6 на 100 тис. осіб. Було виконано майже 17 тис. операцій на передміхуровій залозі, значна частка з яких припадає на трансуретральну резекцію простати (ТУРП) [11].

Постійне удосконалення хірургічних методів лікування та ретельний відбір хворих із визначенням оптимального методу втручання, на жаль, не завжди дає хворому очікуваний результат та не дозволяє уникнути ускладнень у післяопераційний період. Частота ускладнень, які обтяжують перебіг захворювання, особливо у зв'язку з хірургічним лікуванням хворих, залишається високою, незважаючи на вже давню, багатопланову і широкомасштабну протидію їхньому розвитку [12, 13]. Доведено, що найбільш частими ранніми ускладненнями під час оперативних втручань на передміхуровій залозі є розвиток гострого запального процесу в сечо-

статевих органах та кровотеча з «ложа» вилученої гіперплазованої тканини передміхурової залози [14].

Відомо, що виникнення ранніх післяопераційних ускладнень після хірургічного лікування ДГПЗ найчастіше пов'язане з наявністю хронічної сечової інфекції [15]. Частота хронічного простатиту при ДГПЗ, за результатами дослідження інтраопераційно видаленої тканини простати, становить 70–100% [16]. Інфекційно-запальні захворювання уrogenітального тракту у чоловіків характеризуються різноманіттям етіологічних агентів, наявністю мікст-інфекцій та зростаючою значущістю збудників захворювань, що передаються статевим шляхом (ЗПСШ).

Згідно з результатами досліджень, у 55% чоловіків та 70% жінок віком понад 60 років виявлено лабораторні маркери збудників ЗПСШ – як явних, так і перенесених у минулому [17].

Спостереження за хронічним запаленням, що супроводжується гістологічними змінами ДГПЗ у патологічних препаратах, виявило, що запалення відіграє певну роль у розвитку ДГПЗ, а також СНСШ. Місцеве запалення може бути спровоковане вірусною або бактеріальною інфекцією, що призводить до секретії цитокинів, хемокінів і факторів росту, які беруть участь у запальній відповіді з подальшим зростанням епітеліальних і стромальних клітин простати. Припущено, що запальна реакція продовжується шляхом вивільнення аутоантігенів простати після пошкодження тканини, що призведе до сенсibilізації імунної системи та початку аутоімунних реакцій [18, 19].

Важливими факторами у цьому процесі є клітини строми передміхурової залози, які активують CD4+ лімфоцити та прозапальні цитокини і хемокіни, такі, як інтерлейкін-8 стромального походження [9]. Запалення передміхурової залози було пов'язане із загальним клінічним прогресуванням і підвищеним ризиком затримки сечовипускання та необхідністю хірургічного втручання [10]. Крім того, повідомлялося про позитивний зв'язок між високими рівнями С-реактивного білка у плазмі крові та розвитком помірних та важких СНСШ.

Встановлено також, що кожний другий хворий на ДГПЗ, який потребує хірургічного лікування, інфікований тим чи іншим збудником ЗПСШ, а половина пацієнтів із числа інфікованих мають мікст-інфекцію [20]. Хронічний запальний процес у передміхуровій залозі та сечівнику у пацієнтів із ДГПЗ достовірно частіше викликається збудниками ЗПСШ (61%) порівняно з умовно-патогенними мікроорганізмами (42%) [21]. Наявність хронічного запального процесу у передміхуровій залозі та/або сечівнику достовірно підсилює прояви СНСШ у цієї групи хворих.

Встановлено, що у хворих на ДГПЗ, інфікованих збудниками ЗПСШ, частота виникнення ранніх післяопераційних ускладнень з боку сечостатевих органів майже в три рази перевищує таку у неінфікованих, а саме: інфекційно-запальні ускладнення зустрічаються у 2,5 разу, а довготривала або профузона макрогематурія – у 4 рази частіше [3].

Незважаючи на те, що консервативні методи лікування ДГПЗ стають усе більш популярними, хірургічний метод залишається основним.

Ера хірургічного лікування цієї категорії хворих була відкрита у ХІХ ст. методом відкритої енуклеації аденоми передміхурової залози.

Електрохірургію в урологічній практиці вперше було застосовано в XIX ст. E. Bottini, який використовував гальванокаустичну батарею для руйнування тканин простати. Сучасна ТУРП була вперше описана M. Stern у 1926 році [22].

Сьогодні існує багато хірургічних методів лікування хворих на ДГПЗ, як інвазивних (простатектомія), так і малоінвазивних (лазерна вапоризація, трансуретральна резекція передміхурової залози, лапароскопічна простатектомія), методи електрофізичного і температурного впливу, стентування [23].

Післяопераційні результати лікування хворих на ДГПЗ (терміни стаціонарного та амбулаторного періодів, кількість і складність післяопераційних ускладнень, терміни реабілітації хворого, післяопераційна летальність) залежать від вибору хірургічного методу оперативного лікування [24, 25].

ТУРП визнана «золотим стандартом» на практиці. ТУРП переважно використовується для невеликих і середніх об'ємів передміхурової залози (до 80 мл), а велика гіперплазія видалається шляхом відкритої операції. Однак останнє втручання зараз використовується рідше, оскільки методи трансуретральної резекції набувають все більшого поширення.

Антибіотикопрофілактика післяопераційних ускладнень у сучасній хірургії та урології є практично обов'язковим елементом лікування пацієнта. При будь-якій операції, навіть при ідеальному дотриманні всіх правил асептики та антисептики, обов'язково до кінця операції у 80–90% випадків відбувається проникнення мікроорганізмів у рану. Навіть катетеризація сечового міхура в 40–60% призводить до перехресного обсіменіння сечових шляхів [26].

Метою антибіотикопрофілактики є створення такої концентрації препарату у крові і тканинах, що дозволить або зупинити інфекційний процес на початковій фазі розвитку, або зменшити до мінімуму розвиток інфекційних ускладнень у післяопераційний період. Не менш важливим для антибіотикопрофілактики є вибір дієвого препарату.

**Мета дослідження:** покращення результатів ТУРП у хворих на ДГПЗ, ускладнену гострою затримкою сечовипускання, шляхом оптимізації антибактеріальної

профілактики післяопераційних ускладнень у ранній післяопераційний період.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження базується на результатах аналізу хірургічного лікування 179 хворих на ДГПЗ, ускладнену гострою затримкою сечовипускання, яким було виконано ТУРП. Вік хворих варіював від 51 до 84 років, середній вік становив  $64,9 \pm 5,1$  року.

Урологічне комплексне обстеження в доопераційний період усім пацієнтам було проведено згідно з Наказом МОЗ України № 135 від 04.03.2009 року «Про затвердження клінічного протоколу надання медичної допомоги хворим з доброякісною гіперплазією передміхурової залози».

Для характеристики перебігу раннього післяопераційного періоду у хворих враховували наступні ускладнення:

- загострення хронічного пієлонефриту,
- гострий уретрит,
- гострий орхіепідидиміт,
- довготривалу макрогематурію.

Пацієнти були розподілені на дві групи:

I група (n=85) – пацієнти, яким у ранній післяопераційний період призначали цефтріаксон (1,0 парентерально 1 раз на добу);

II група (n=94) – хворі, які у ранній післяопераційний період отримували левофлоксацин (500 мг внутрішньовенно крапельно 3–5 днів з подальшим переходом на пероральне вживання 1 раз на добу).

Вірогідність відмінностей оцінювали за допомогою t-критерія Стьюдента. Різниця між величинами, що порівнювали, вважалася вірогідною при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз отриманих даних встановив, що в ранній післяопераційний період у 43 (24,1%) пацієнтів виникли ускладнення, а саме: у 34 (19,0%) осіб розвинулось одне ускладнення, у 9 (5,1%) прооперованих було по два ускладнення.

Структура післяопераційних ускладнень представлена на рисунку.

Найбільш частим ускладненням була довготривала макрогематурія, яка спостерігалась у 23 (12,9%) хворих. Заго-



### Структура ранніх післяопераційних ускладнень у хворих на ДГПЗ після ТУРП

## Частота розвитку ранніх післяопераційних ускладнень залежно від отримуваної антибактеріальної терапії

Ускладнення	I група, n=85		II група, n=94		p
	Абс. число	%±m	Абс. число	%±m	
Усього інфекційно-запальних захворювань	17	20,0±4,3	12	12,7±3,4	>0,05
Гострий орхіепідидиміт	4	4,7±2,3	5	5,3±2,3	>0,05
Гострий уретрит	5	5,9±2,6	2	2,1±1,5	>0,05
Загострення хронічного пієлонефриту	8	9,4±3,2	5	5,3±4,8	>0,05
Довготривала або профузна макрогематурія	14	16,5±4,0	9	9,6±3,0	>0,05
<b>Усього</b>	<b>31</b>	<b>36,5±5,2</b>	<b>21</b>	<b>22,3±4,3</b>	<b>&lt;0,05</b>

стрення хронічного пієлонефриту виникло у 13 (7,3%) прооперованих, гострий уретрит розвинувся у 7 (3,9%) пацієнтів, гострий орхіепідидиміт спостерігався у 9 (5,0%) хворих.

Залежно від отримуваної антибактеріальної профілактики у ранній післяопераційний період після ТУРП було проаналізовано частоту розвитку ускладнень (таблиця).

Наведені у таблиці дані свідчать про те, що загалом інфекційно-запальні ускладнення і насамперед гострий уретрит, загострення хронічного пієлонефриту, а також довготривала або профузна макрогематурія спостерігалися частіше серед тих, хто отримував цефтріаксон, однак різниця була статистично недостовірною імовірно через невелику загальну частоту ускладнень.

Загальна частота ускладнень у хворих на ДГПЗ, які в ранній післяопераційний період отримували левофлоксацин, була статистично достовірно меншою, ніж

у пацієнтів, яким призначали цефтріаксон. Зокрема застосування левофлоксацину, у пацієнтів II групи з метою антибіотикопрофілактики післяопераційних ускладнень після ТУРП дозволило на 60% (в 1,6 раза) знизити частоту останніх проти I групи.

## ВИСНОВКИ

Результат оперативного лікування хворих на доброякісну гіперплазію передміхурової залози (ДГПЗ) значною мірою залежить від призначення адекватної антибіотикопрофілактики.

Застосування левофлоксацину з метою профілактики ранніх післяопераційних ускладнень після трансуретральної резекції простати у хворих на ДГПЗ з гострою затримкою сечовипускання, дозволяє покращити результати хірургічного лікування за рахунок зниження на 60% частоти розвитку ускладнень.

## Відомості про авторів

**Самчук Павло Олександрович** – асистент, кафедра урології, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ; тел.: (097) 951-86-75. E-mail: [doctorspa@ukr.net](mailto:doctorspa@ukr.net)

ORCID: 0000-0001-6164-8634

**Резніков Геннадій Дмитрович** – асистент, кафедра урології, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ; тел.: (050) 904-95-33. E-mail: [hennadii.reznikov@gmail.com](mailto:hennadii.reznikov@gmail.com)

ORCID: 0000-0001-8603-9851

**Нашеда Сергій Васильович** – доцент, кафедра хірургії, Міжнародний європейський університет, м. Київ; тел.: (066) 848-23-89. E-mail: [sergeynsd78@gmail.com](mailto:sergeynsd78@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-0617-1885

**Клименко Ярослав Миколайович** – доцент, кафедра урології, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ; тел.: (066) 713-69-99. E-mail: [yaroslavklymenko@gmail.com](mailto:yaroslavklymenko@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-7719-5067

**Грицай Віктор Сергійович** – доцент, кафедра урології, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ; тел.: (063) 817-52-55. E-mail: [viktor.grytsai@gmail.com](mailto:viktor.grytsai@gmail.com)

ORCID: 0000-0003-3501-6136

## Information about the authors

**Samchuk Pavlo O.** – MD, Assistant of Professor, Department of Urology, Bogomolets National Medical University, Department of Urology, Kyiv; tel.: (097) 951-86-75. E-mail: [doctorspa@ukr.net](mailto:doctorspa@ukr.net)

ORCID: 0000-0001-6164-8634

**Reznikov Hennadii D.** – MD, Assistant of Professor, Department of Urology, Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (050) 904-95-33. E-mail: [hennadii.reznikov@gmail.com](mailto:hennadii.reznikov@gmail.com)

ORCID: 0000-0001-8603-9851

**Nasheda Serhii V.** – MD, PhD, Associate Professor, Department of Surgery, International European University, Kyiv; tel.: (066) 848-23-89. E-mail: [sergeynsd78@gmail.com](mailto:sergeynsd78@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-0617-1885

**Klymenko Yaroslav M.** – MD, PhD, Associate Professor, Department of Urology, Bogomolets National Medical University, Department of Urology, Kyiv; tel.: (066) 713-69-99. E-mail: [yaroslavklymenko@gmail.com](mailto:yaroslavklymenko@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-7719-5067

**Hritsai Viktor S.** – MD, PhD, Associate Professor, Department of Urology, Bogomolets National Medical University, Department of Urology, Kyiv; tel.: (063) 817-52-55. E-mail: [viktor.grytsai@gmail.com](mailto:viktor.grytsai@gmail.com)

ORCID: 0000-0003-3501-6136

## ПОСИЛАННЯ

1. Gravas S, Cornu JN, Drake MJ, Gacci M, Gratzke C, Herrmann TRW, et al. Management of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms (LUTS) [Internet]. Arnhem: EAU; 2022. 112 p. Available from: <https://uroweb.org/guidelines/management-of-non-neurogenic-male-luts>.
2. Vuichoud C, Loughlin KR. Benign prostatic hyperplasia: epidemiology, economics and evaluation. *Can J Urol*. 2015;22(1):1-6.
3. Pasechnikov SP, Gritsai VS, Glebov AS, Nasheda SV. Perebig post-operational period fallow in the presence of the revealed bugs, which are transmitted by the path, in ailments to benign hyperplasia of the anterior slough. *Man's health*. 2014;(2):75-8.
4. National Institute for Health and Care Excellence. Lower urinary tract symptoms in men: management. London: NICE; 2015. 24 p.
5. Pasechnikov SP, Dyachuk MD. Gradual analysis of the severity of laser vaporization with the device Dormier Medilas Urobeam 940 nm, transurethral resection of the anterior lesion and through the michural prostatectomy in patients with benign anterior lesion hyperplasia. *Man's health*. 2015;(3):41-4.
6. Soler R, Andersson KE, Chancellor MB, Chapple CR, de Groat WC, Drake MJ, et al. Future direction in pharmacotherapy for non-neurogenic male lower urinary tract symptoms. *Eur Urol*. 2013;64(4):610-21. doi: 10.1016/j.eururo.2013.04.042.
7. Egan KB. The epidemiology of benign prostatic hyperplasia associated with lower urinary tract symptoms: prevalence and incident rates. *Urol Clin North Am*. 2016;43(3):289-97. doi: 10.1016/j.ucl.2016.04.001.
8. Gacci M, Corona G, Vignozzi L, Serni S, De Nunzio C, Tubaro A, et al. Metabolic syndrome and benign prostatic enlargement: a systematic review and meta-analysis. *BJU Int*. 2015;115(1):24-31. doi: 10.1111/bju.12728.
9. Nickel JC, Freedland SJ, Castro-Santamaria R, Moreira DM. Chronic prostate inflammation predicts symptom progression in patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain. *J Urol*. 2017;198(1):122-8. doi: 10.1016/j.juro.2017.01.035.
10. Sebastianelli A, Gacci M. Current status of the relationship between metabolic syndrome and lower urinary tract symptoms. *Eur Urol Focus*. 2018;4(1):25-7. doi: 10.1016/j.euf.2018.03.007.
11. Saidakova NO, Startseva LM, Kravchuk NG. The main indicators of urological assistance in Ukraine for 2019 - 2020 Kyiv; 2021. 203 p.
12. Lewis AL, Young GJ, Abrams P, Blair PS, Chapple C, Glazener CMA, et al. Clinical and patient-reported outcome measures in men referred for consideration of surgery to treat lower urinary tract symptoms: baseline results and diagnostic findings of the urodynamics for prostate surgery trial; randomised evaluation of assessment methods (UPSTREAM). *Eur Urol Focus*. 2019;5(3):340-50. doi: 10.1016/j.euf.2019.04.006.
13. Carvalho-Dias E, Miranda A, Martinho O, Mota P, Costa A, Nogueira-Silva C, et al. Serotonin regulates prostate growth through androgen receptor modulation. *Sci Rep*. 2017;7(1):15428. doi: 10.1038/s41598-017-15832-5.
14. Gritsai VS. Influx of infectivity of the anterior colitis by the workers of various results of surgical treatment of ailments for benign hyperplasia of the anterior colitis [author's abstract]. Kiev: Institute of Urology of the Academy of Medical Sciences of Ukraine; 2010. 20 p.
15. Bondarenko YM. Functional improvement of the lower slash paths and their correction in case of surgical treatment of ailments for benign hyperplasia of the anterior ridge [abstract]. Kiev: Institute of Urology of the Academy of Medical Sciences of Ukraine; 2007. 19 p.
16. Patrikeev AA. Medical rehabilitation of patients after transurethral resection of benign prostatic hyperplasia [abstract]. St. Petersburg; St. Petersburg Medical Academy of Postgraduate Education 2005. 20 p.
17. Mavrov GI, Chinov GP, Nagorniy OE. The peculiarities of sexuality and the structure of infections that are transmitted by state ways, especially older than 60 years. *Klin imunol. Alergol. Infectol (special permit)*. 2011;(1):62-7.
18. Bohnen AM, Groeneveld FP, Bosch JL. Serum prostate-specific antigen as a predictor of prostate volume in the community: the Krimpen study. *Eur Urol*. 2007;51(6):1645-52. doi: 10.1016/j.eururo.2007.01.084.
19. Kirby RS. The natural history of benign prostatic hyperplasia: what have we learned in the last decade? *Urol*. 2000;56(5 Suppl 1):3-6. doi: 10.1016/s0090-4295(00)00747-0.
20. Vozianov OF, Pasechnikov SP, Gritsai VS. Splashing in the incidence of health problems of a different taxonomic approach to the vindication of early post-operative complications in ailments for benign hyperplasia of the anterior slough. *Urol*. 2010;(14):400 p.
21. Pasechnikov SP, Glebov AS. The role of health workers of the IPSSH in the development of an aggravation of surgical treatment of ailments for benign hyperplasia of the anterior slough. *Medical aspects of men's health*. 2012;2(4):29-35.
22. Sernyak YuP, Krishtopa MV, Krizhanovsky ID. Paired evaluation of the results of prostatectomy and transurethral resection of the anterior lesion in patients with benign prostatic hyperplasia. *Honey transport of Ukraine*. 2012;(2):87-91.
23. Li F, Pascal LE, Zhou J, Zhou Y, Wang K, Parwani AV, et al. BCL-2 and BCL-XL expression are down-regulated in benign prostate hyperplasia nodules and not affected by finasteride and/or celecoxib. *Am J Clin Exp Urol*. 2018;6(1):1-10.
24. Sergienko NF, Kudryashov OI, Bratchikov OI, Begaev AI, Shchekochikhin AV, Shershnev SP, et al. Comparative characteristics of the results of modern surgical methods of treatment of patients with prostate adenoma. *Urol*. 2014;(1):73-8.
25. Martov AG, Maksimov VA, Yarovoy SYu. Transurethral galmium enucleation of prostate adenoma. *Urol*. 2011;(1):38-43.
26. Pryimak IA, Martynyuk OV. Combination of levofloxacin with ornidazole for perioperative antibiotic prophylaxis in gynecological practice. *Medical emergencies*. 2012;(3):106-08.

*Стаття надійшла до редакції 03.10.2022. – Дата першого рішення 07.10.2022. – Стаття подана до друку 18.11.2022*



# Ультраструктурні зміни гладком'язових клітин сечового міхура при доброякісній гіперплазії передміхурової залози

Л.П. Саричев, Р.Б. Савченко, Я.В. Саричев, С.А. Сухомлин, Г.Л. Пустовойт  
Полтавський державний медичний університет

**Мета дослідження:** оцінювання ультраструктурних змін гладком'язових клітин (ГМК) сечового міхура (СМ) при доброякісній гіперплазії передміхурової залози (ДГПЗ).

**Матеріали та методи.** Відібрано 70 хворих на ДГПЗ методом випадкової вибірки (середній вік – 67,94±7,42 року). Пацієнти за клінічними проявами були розподілені на три групи. У першу групу включено 20 хворих із симптомами накопичення: тривалість захворювання – 4±1,8 року, I-PSS – 16±4,5 бала,  $Q_{max}$  – 15,8±2,4 мл/с,  $Q_{ave}$  – 12,8±2,8 мл/с, відсутність залишкової сечі (ЗС). До другої групи увійшли 20 пацієнтів із неповним випорожненням СМ: тривалість захворювання – 5,8±3,5 року, I-PSS – 26±3,9 бала,  $Q_{max}$  – 10,8±2,5 мл/с,  $Q_{ave}$  – 4,4±1,4 мл/с, ЗС – 150,1±80,8 мл. До третьої групи включено 30 хворих із цистостомию: тривалість захворювання – 10,6±3,3 року, перед накладенням цистостоми: I-PSS – 33,1±1,88 бала, ЗС – 1093,3±458,8 мл.

Дослідження ультраструктури міоцитів СМ проводили за стандартними методами електронної мікроскопії.

**Результати.** При ультраструктурних змінах ГМК у хворих на ДГПЗ першої групи у стадії компенсації СМ спостерігаються гіпертрофовані гладком'язові клітини з малозміненою ультраструктурою.

У хворих на ДГПЗ другої групи у стадії субкомпенсації СМ зафіксовані гіпертрофовані ГМК з малозміненою ультраструктурою та ГМК із більш зміненою ультраструктурою, зустрічаються також поодинокі дистрофічні ГМК, мітохондрії яких відрізняються вогнищевим чи тотальним лізісом матриксу, деструкцією крист та дисккомплексацією органел. Спостерігаються поодинокі некробіотично змінені ГМК, що ймовірно підлягають елімінації. Зустрічаються клітини, ультраструктура яких відповідає новоутвореним ГМК, що свідчить про збереження регенераторного потенціалу.

Виявлено ультраструктурні зміни ГМК у хворих на ДГПЗ третьої групи у стадії декомпенсації СМ: множинні дистрофічно змінені «темні» та некробіотично змінені «світлі» ГМК, що ймовірно підлягають елімінації.

**Висновки.** Через несвоєчасне усунення обструкції відбувається стійке порушення евакуаторної функції сечового міхура і, як наслідок, неповне його випорожнення, порушення уродинаміки верхніх сечових шляхів, персистенція сечової інфекції, у запущених випадках – розвиток хронічної ниркової недостатності.

Формування клінічної симптоматики відбувається через складний процес патоморфологічних змін у СМ. На стадії компенсації СМ при ДГПЗ ГМК гіпертрофовані з малозміненою ультраструктурою, що забезпечує скорочувальну здатність детрузора. На стадії субкомпенсації СМ ще переважають гіпертрофовані ГМК з малозміненою ультраструктурою, проте з'являються дистрофічно змінені «темні» та некробіотичні «світлі» клітини. На стадії декомпенсації СМ значно збільшується питома вага дистрофічно змінених «темних» ГМК та некробіотичних «світлих» ГМК. Водночас відсутність «молодих» ГМК свідчить про вичерпаність регенераторного потенціалу і незворотність ультраструктурних змін СМ.

**Ключові слова:** доброякісна гіперплазія передміхурової залози, сечовий міхур, електронна мікроскопія, ультраструктура.

## Ultrastructural changes in smooth muscle cells of the urinary bladder due to benign prostatic hyperplasia

L.P. Sarychev, R.B. Savchenko, Ya.V. Sarychev, S.A. Sukhomlyn, G.L. Pustovoyt

**The objective:** to evaluate the ultrastructural changes of smooth muscle cells (SMCs) of the urinary bladder (UB) in benign prostatic hyperplasia (BPH).

**Materials and methods.** 70 patients with BPH were selected by the random sampling (average age – 67.94±7.42 years old). The patients were divided into three groups according to clinical manifestations. The first group included 20 patients with accumulation symptoms: disease duration – 4±1.8 years, I-PSS – 16±4.5 points,  $Q_{max}$  – 15.8±2.4 ml/s,  $Q_{ave}$  – 12.8±2.8 ml/s, absence of residual urine (RU). The second group included 20 patients with incomplete emptying of UB: disease duration – 5.8±3.5 years, I-PSS – 26±3.9 points,  $Q_{max}$  – 10.8±2.5 ml/s,  $Q_{ave}$  – 4.4±1.4 ml/s, volume of RU – 150.1±80.8 ml. The third group included 30 patients with cystostomy: disease duration – 10.6±3.3 years, before cystostomy: I-PSS – 33.1±1.88 points, volume of RU – 1093.3±458.8 ml. The study of the ultrastructure of UB myocytes was carried out by standard methods of electron microscopy.

**Results.** There were the ultrastructural changes of the SMCs in patients with BPH in the first group in the compensation stage UB, the hypertrophied smooth muscle cells with little changed ultrastructure were determined.

In patients with BPH of the second group in the subcompensation stage of UB, hypertrophied SMCs with slightly changed ultrastructure and SMCs with more changed ultrastructure were found, and single dystrophic SMCs were also established, the mitochondria of which were distinguished by focal or total matrix lysis, destruction of cristae, and discomplexation of

organelles. Single necrobiotically altered SMCs were found, which are probably subject to elimination. There were cells the ultrastructure of which corresponds to the newly formed SMCs, which indicates the preservation of regenerative potential. The ultrastructural changes of SMCs were revealed in BPH patients of the third group in the stage of CM decompensation: multiple dystrophically changed "dark" and necrobiotically changed "light" SMCs, which are likely to be eliminated.

**Conclusions.** Due to the untimely elimination of the obstruction there is a persistent disorder of the evacuator function of the urinary bladder and, as a result, incomplete emptying, violation of the urodynamics of the upper urinary tract, persistence of urinary infection, and in advanced cases – the development of chronic kidney failure.

The formation of clinical symptoms occurs due to the complex process of pathomorphological changes in CM. At the stage of UB compensation with BPH, the SMCs are hypertrophied with little changed ultrastructure, which ensures the contractile capacity of the detrusor. At the stage of subcompensation of CM the hypertrophied SMCs with little changed ultrastructure still predominate, but dystrophically changed "dark" and necrobiotic "light" cells appear. At the stage of CM decompensation, the specific weight of dystrophically changed "dark" SMCs and necrobiotic "light" SMCs increases significantly. At the same time, the absence of "young" SMCs indicates the exhaustion of the regenerative potential and the irreversibility of the ultrastructural changes of the UB.

**Keywords:** *benign prostatic hyperplasia, urinary bladder, electron microscopy, ultrastructure.*

Чоловіки набагато рідше, ніж жінки, звертаються за спеціалізованою медичною допомогою з приводу порушення сечовипускання, що призводить до запущених форм доброякісної гіперплазії передміхурової залози (ДГПЗ) [1].

Через несвоєчасне усунення обструкції відбувається стійке порушення евакуаторної функції сечового міхура (СМ) і, як наслідок, неповне випорожнення СМ, порушення уродинаміки верхніх сечових шляхів, персистенція сечової інфекції, у запущених випадках – розвиток хронічної ниркової недостатності (ХНН) [2]. У таких пацієнтів після усунення обструктивного компонента не відбувається повного відновлення функції СМ та нирок і зберігаються симптоми нижніх сечових шляхів (СНСШ) [3].

Тривалий час лікувальна тактика базувалась на клінічній симптоматиці, яка згідно з існуючим уявленням відповідала трьом стадіям ДГПЗ [4].

1. Для першої стадії характерними вважали млявий струмінь сечі, утруднене в початковій фазі сечовипускання, імперативні позиви до сечовипускання, особливо у нічний час, підвищений тонус СМ, відсутність залишкової сечі [5].

2. Друга стадія характеризувалась збільшення інтенсивності клінічної симптоматики, напруженням м'язів черевного пресу для спорожнення СМ, наявністю залишкової сечі [6].

3. Для третьої стадії характерними вважали часті позиви до сечовипускання з невеликою кількістю сечі, переривчастий струмінь сечі, парадоксальну ішурию, збільшення обсягу залишкової сечі, розвиток ХНН [7]. Стадія компенсації СМ проявляється симптомами накопичення, стадія субкомпенсації – неповним випорожненням СМ, стадія декомпенсації – збільшенням залишкової сечі, підкапуванням сечі, розвитком уретерогідронефрозу, рецидивуючою сечовою інфекцією та ХНН [8, 9].

Сучасні лікувальні технології, серед яких «золотим стандартом» вважається трансуретральна резекція передміхурової залози (ТУРП), не призвели до очікуваних результатів [9]. Внаслідок декомпенсації СМ і пов'язаних з цим ускладнень у 39,11% спостережень оперативне лікування ДГПЗ виконують у два етапи [10]. Причини запущених форм ДГПЗ пов'язують з недостатньою обізнаністю пацієнтів, ментальністю, низьким рівнем санітарно-просвітницької роботи, низькою якістю медичної допомоги на рівні первинної ланки охорони здоров'я,

тривалою малоефективною консервативною терапією та, як наслідок, несвоєчасним оперативним втручанням [11]. На підставі масштабних когортних досліджень Е.К. Mayer et al. (2012) зробили висновок, що незадовільні результати при ДГПЗ значною мірою пов'язані з неадекватністю стандартів лікування [12].

На думку М. Nomiya et al. (2015), обструктивний компонент виступає не єдиним механізмом декомпенсації СМ у хворих на ДГПЗ [13]. Формування клінічної симптоматики відбувається через складний процес патоморфологічних змін у СМ [14]. Тривалий час спорожнення СМ відбувається за рахунок збільшення м'язової маси [15, 16]. Внаслідок прогресуючого підвищення внутрішньоміхурового тиску і погіршення перфузії СМ відбувається активація утворення колагену, результатом чого стає втрата еластичності СМ [17]. В експерименті на щурах F.A. Kullmann et al. (2019) довели, що разом з гіпертрофією гладком'язових клітин (ГМК) активність мітохондріальних ферментів зростає. Далі, посилення окисного стресу супроводжується деструктивними змінами в мітохондріях лейоміоцитів [18].

В експерименті з модельованою ІО J.A. Gosling et al. (2000) продемонстрували, що при гіпоксії деструктивні зміни відбуваються насамперед у мітохондріях ГМК, потім в інших типах клітин – фібробластах, клітинах Шванна, ендотелії та ГМК периваскулярної системи. Пошкодження мітохондрій ГМК супроводжується зниженням активності цитрат-синтетази, малатдегідрогенази, цитохромоксидази та інших мітохондріальних ферментів [19] і може стати причиною пригнічення енергетичного метаболізму ГМК [20].

Як відомо, активність мітохондріальних ферментів відіграє провідну роль в утворенні енергії для скорочення м'язів. АТФ забезпечує більшу частину клітинної енергії, необхідної для функціонування клітин. Адекватна концентрація цитозольного АТФ підтримується анаеробним метаболізмом глюкози до пірувату, з подальшим окислювальним метаболізмом пірувату до  $\text{CO}_2$  та  $\text{H}_2\text{O}$  в мітохондріях через цикл трикарбонової кислоти [21]. Цитрат-синтетаза – фермент, що обумовлює швидкість циклу трикарбонової кислоти, забезпечуючи субстрати для дихального ланцюга. Дефіцит мітохондріальних ферментів призводить до зниження синтезу АТФ.

За даними Е.К. Sezginer et al. (2019), порушення функції детрузора напряму корелює з активністю цитрат-синтетази у СМ [22]. О. Yamaguchi et al. (2014)

припускають, що саме хронічна гіпоксія СМ через пошкодження мітохондрій та пригнічення енергетичного метаболізму ГМК призводить до порушення скорочувальної здатності детрузора [23].

Наприкінці минулого століття у медичну науку увійшов термін «ремоделювання» (перебудова) як адаптивний процес у відповідь на довготривалий патологічний вплив [24]. Водночас ремоделювання СМ при ДГПЗ нерідко призводить до його незворотних морфологічних змін [25].

**Мета дослідження:** аналіз ультраструктурних змін ГМК СМ при ДГПЗ.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідження включено 70 хворих на ДГПЗ методом випадкової вибірки, середній вік яких становив  $67,94 \pm 7,42$  року. Пацієнти за клінічними проявами були розподілені на три групи:

- перша група ( $n=20$ ) відповідала стадії компенсації СМ,
- друга група ( $n=20$ ) – стадії субкомпенсації СМ,
- третя група ( $n=30$ ) – стадії декомпенсації СМ.

До першої групи увійшли 20 хворих із симптомами накопичення: тривалість захворювання –  $4 \pm 1,8$  року, I-PSS –  $16 \pm 4,5$  бала,  $Q_{\max}$  –  $15,8 \pm 2,4$  мл/с,  $Q_{\text{ave}}$  –  $12,8 \pm 2,8$  мл/с, відсутність ЗС. До другої групи увійшли 20 хворих із неповним випорожненням СМ: тривалість захворювання –  $5,8 \pm 3,5$  року, I-PSS –  $26 \pm 3,9$  бала,  $Q_{\max}$  –  $10,8 \pm 2,5$  мл/с,  $Q_{\text{ave}}$  –  $4,4 \pm 1,4$  мл/с, ЗС –  $150,1 \pm 80,8$  мл. До третьої групи увійшли 30 хворих із цистостоєю: тривалість захворювання –  $10,6 \pm 3,3$  року, перед накладенням цистостоми: I-PSS –  $33,1 \pm 1,88$  бала, ЗС –  $1093,3 \pm 458,8$  мл.

Дослідження ультраструктури міоцитів СМ проводили за стандартними методами електронної мікроскопії. Зразки для електронної мікроскопії, розмірами до  $1 \text{ мм}^3$ , фіксували в глютаральдегідному фіксаторі за Карновським, потім у тетраоксиді осмію за Палладе. Після дегідратації в етанолі зростаючої концентрації та ацетоні матеріал заливали у суміш епоксидних смол епон-аралдит та полімеризували протягом 36 год за температури  $56^\circ \text{C}$ . З одержаних блоків виготовляли напівтонкі зрізи на ультрамікротомі УМТП-4 Сумського ВО «Електрон» (Україна) та забарвлювали метиленовим синім на 1% тетрабораті натрію. Ультратонкі зрізи виготовляли на тому самому мікротомі, контрастували у 2% розчині ураніацетату і цитраті свинцю за Рейнольдсом та аналізували в електронному мікроскопі EM-125 того самого виробника [26].

Дослідження проведено відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження для всіх, хто брав участь, погоджений Локальним етичним комітетом.

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

*Ультраструктурні зміни ГМК у хворих на ДГПЗ у стадії компенсації СМ*

ГМК зазвичай гіпертрофовані з малозміненою ультраструктурою, часто фіксують щільне розташування, поодинокі ГМК мають два ядра.

Саркоплазма ГМК заповнена тонкими і товстими міофіламенами, які орієнтовані переважно в напрямку поздовжньої осі клітин. У поодиноких ГМК спостерігають косо або хаотичне розташування міофіламентів.

Мітохондрії здебільшого гіпертрофовані, округлої форми, розташовані переважно в навколядерній зоні (рис. 1).

Ядра малозмінених гладком'язових клітин характеризуються вираженим поліморфізмом, іноді набувають неправильних форм. Відзначаються відмінності щодо вмісту еухроматину та гетерохроматину. В одних ядрах вміст гетерохроматину значний, а ядерце зменшене в розмірах, в інших – вміст гетерохроматину зменшений, ядерце збільшене, петлястої форми.

У навколядерній зоні спостерігається скупчення рибосом і гранул глікогену.

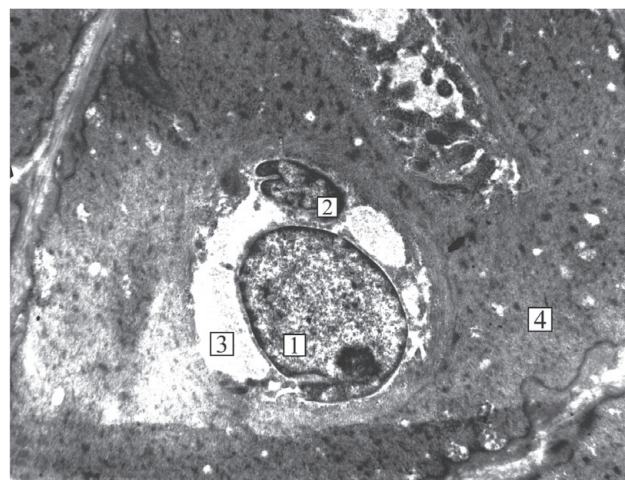
У товщі міофіламентів малозмінених ГМК спостерігаються щільні тільця, у деяких зонах візуалізуються рибосоми.

*Ультраструктурні зміни ГМК у хворих на ДГПЗ у стадії субкомпенсації СМ*

На ультраструктурному рівні можна виділити три популяції ГМК:

- клітини з малозміненою ультраструктурою,
- дистрофічно змінені «темні» клітини з високою електронною щільністю і компактним розташуванням органел,
- поодинокі некробіотичні «світлі» клітини з вираженими літичними змінами міофіламентів, редукцією та дисконкомплексацією органел і деструкцією мітохондрій.

Водночас переважають гіпертрофовані ГМК з малозміненою ультраструктурою, іноді двоядерні. Більша частина їхньої саркоплазми заповнена тонкими і товстими міофіламенами, які орієнтовані переважно у напрямку поздовжньої осі клітин. В деяких ділянках спостерігається косо або хаотичне розташування міофіламентів. Мітохондрії в ГМК локалізуються переважно в навколядерній зоні, мають округлу форму, більшість із них гіпертрофовані. В окремих мітохон-



**Рис. 1. М'язова оболонка СМ.**  
1 – ядро ГМК; 2 – гіпертрофована мітохондрія;  
3 – саркоплазма; 4 – міофібрили. 36. × 6000



дріях відзначається вогнищевий або тотальний лізис матриксу і деструкція крист. Деякі органели повністю лишилися матриксу та крист і являють собою невеликі вакуолі, оточені подвійною мембраною.

В навколядерній зоні зазвичай добре розвинена гранулярна саркоплазматична сітка. Особливістю її організації є вогнищеві розширення і дегрануляція. Профілі гранулярної саркоплазматичної сітки зустрічаються і в периферичних відділах ГМК.

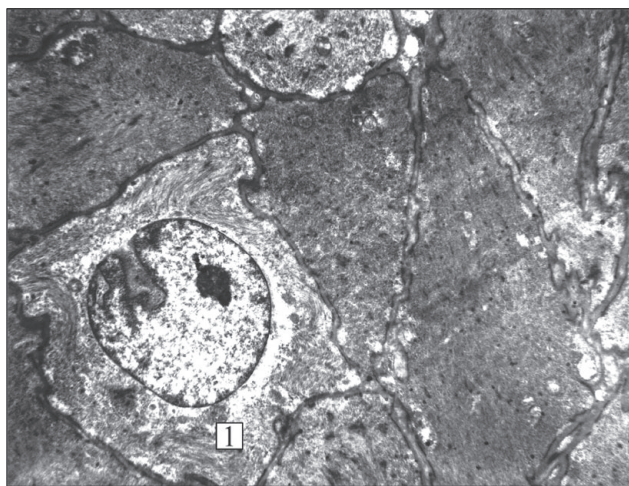
Ядра ГМК відрізняються великим поліморфізмом, іноді неправильної «хімерної» форми, містять велику кількість гетерохроматину. В навколядерній зоні відзначається помірно розвинений пластинчастий комплекс Гольджі, диктіосоми якого розширені.

У саркоплазмі малозмінені ГМК наявна велика кількість гранул глікогену і рибосом.

Сарколема ГМК формує чисельні випинання – кавеоли, які можуть бути аналогом Т-системи поперечно-смуглястих м'язів. У саркоплазмі ГМК практично завжди присутні вакуолі різних розмірів, іноді з невеликою кількістю залишкових тілець. Часто під сарколемою локалізується невеликі вакуолоподібні осередки «спустошення». Рідше зустрічаються великі осередки «спустошення» саркоплазми, переважно поблизу навколядерної зони, в яких реєструють гетерогенні мієліноподібні осміофільні тільця.

Також зустрічаються клітини, в навколядерній зоні яких добре розвинений комплекс Гольджі, численні везикули, дрібні мітохондрії, профілі гранулярної саркоплазматичної сітки та центріолі. Ультраструктура таких ГМК відповідає новоутвореним, так званим, «молодим» ГМК. Наявність таких клітин у м'язовій оболонці СМ свідчить про збереження регенераторного потенціалу ГМК, а саме – про реалізацію клітинної регенерації. Водночас в окремих «молодих» ГМК спостерігаються зміни мітохондрій та нерівномірне розширення навколядерного простору. Це означає, що новостворені ГМК вже зазнають впливу комплексу несприятливих факторів.

Інтерстиціальний простір зазвичай розширений, містить пучки колагенових волокон, через що в більшості випадків «роз'єднує» ГМК.



**Рис. 2. М'язова оболонка СМ.**  
**1 – «темна» ГМК. 36. × 6000.**

*Ультраструктурні зміни ГМК у хворих на ДППЗ у стадії декомпенсації СМ*

На ультраструктурному рівні так само, як і в стадії субкомпенсації СМ, можна виділити три групи ГМК:

- клітини з малозміненою ультраструктурою,
- «темні» клітини з високою електронною щільністю і компактним розташуванням ультраструктур,
- поодинокі «світлі» клітини з вираженими літичними змінами міофіламентів, редукцією та дисконкомплексцією органел і деструкцією мітохондрій.

Заслужовує на увагу той факт, що на відміну від стадії субкомпенсації СМ значно збільшилась питома вага дистрофічно змінених «темних» ГМК та некробіотичних «світлих» ГМК. Значна частина саркоплазми ГМК заповнена тонкими і товстими міофіламентами. У деяких ділянках відзначається косе або хаотичне розташування міофіламентів.

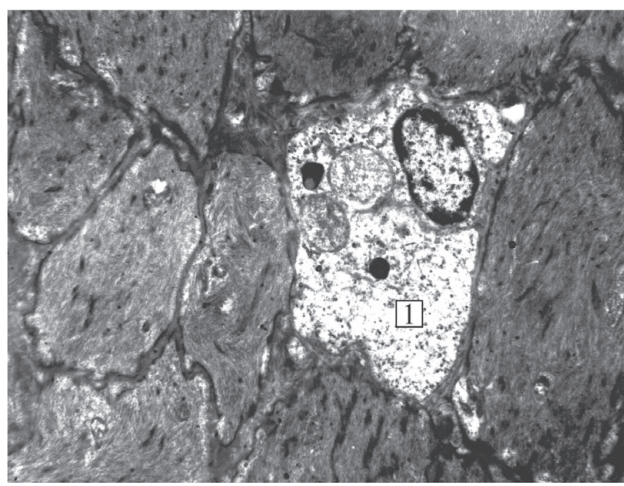
Більшість мітохондрій ГМК гіпотрофовані, з вогнищевим або тотальним лізисом матриксу і деструкцією крист, локалізуються переважно в навколядерній зоні.

У результаті виражених деструктивних змін ГМК деякі органели повністю позбавлені матриксу і крист.

Ядра ГМК характеризуються значним поліморфізмом, іноді в химерній формі, містять велику кількість гетерохроматину у вигляді «великих грудочок». Часто спостерігаються осередки навколядерного спустошення.

У «темних» ГМК, розміри яких менше, ніж малозмінених ГМК, відзначається компактне розташування міофіламентів, в результаті чого їх електронна щільність значно підвищується. Спостерігаються лише поодинокі мітохондрії. Відмінною особливістю цих клітин є присутність в їхній саркоплазмі спустошень, частіше в навколядерній зоні, в яких рідко візуалізуються залишкові тільця. В ядрах «темних» ГМК гетерохроматин часто локалізується під ядерною оболонкою у формі вузької смуги. Ядра в більшості випадків конденсовані (рис. 2).

В некробіотичних «світлих» ГМК з вираженими літичними змінами присутні рідкісні міофіламенти, значно розширені профілі гранулярної саркоплазматичної сітки. У більшості «світлих» клітин значним літичним змінам піддається центральна та навколядерна зона.



**Рис. 3. М'язова оболонка СМ.**  
**1 – «світла» ГМК. 36. × 6000**



У таких клітинах у зонах лізису візуалізується гладка саркоплазматична сітка. В ядрах «світлих» ГМК присутній переважно еухроматин. Сарколема утворює численні кавеоли. Базальна мембрана потовщена і в деяких випадках вогнищево відшарована (рис. 3).

### ВИСНОВКИ

1. На стадії компенсації сечового міхура (СМ) при доброякісній гіперплазії передміхурової залози (ДГПЗ) гладком'язові клітини (ГМК) гіпертрофовані з малозміненою ультраструктурою, що забезпечує скорочувальну здатність детрузора.

2. На стадії субкомпенсації СМ ще переважають гіпертрофовані ГМК з малозміненою ультраструктурою,

проте з'являються дистрофічно змінені «темні» та некробіотичні «світлі» клітини. Означені ультраструктурні зміни ГМК можуть стати причиною порушення скорочувальної здатності детрузора. Однак наявність новоутворених («молодих») ГМК свідчить про збереження регенераторного потенціалу і зворотність ультраструктурних змін СМ.

3. На стадії декомпенсації СМ, на відміну від стадії субкомпенсації СМ, значно збільшується питома вага дистрофічно змінених «темних» ГМК та некробіотичних «світлих» ГМК. Водночас відсутність «молодих» ГМК свідчить про вичерпаність регенераторного потенціалу і незворотність ультраструктурних змін СМ.

### Відомості про авторів

**Саричев Леонід Петрович** – д-р мед. наук, проф., Полтавський державний медичний університет, м. Полтава.

*E-mail: leonid.sarychev@gmail.com*

RCID: 0000-0003-3257-4845

**Савченко Роман Борисович** – асистент, Полтавський державний медичний університет, м. Полтава. *E-mail: roman.savchenko.93s@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-9790-8821

**Саричев Ярослав Володимирович** – канд. мед. наук, доцент, Полтавський державний медичний університет, м. Полтава. *E-mail: urologypolt@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-8118-139X

**Сухомлин Сергій Адольфович** – канд. мед. наук, доцент, Полтавський державний медичний університет, м. Полтава. *E-mail: urol@i.ua*

ORCID: 0000-0001-5501-8206

**Пустовойт Ганна Леонідівна** – канд. мед. наук, доцент, Полтавський державний медичний університет, м. Полтава. *E-mail: annapustovoyt77@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-6879-8088

### Information about the authors

**Sarychev Leonid P.** – MD, PhD, DSc, Professor, Poltava State Medical University, Poltava. *E-mail: leonid.sarychev@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-3257-4845

**Savchenko Roman B.** – MD, Assistant of Professor, Poltava State Medical University, Poltava. *E-mail: roman.savchenko.93s@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-9790-8821

**Sarychev Yaroslav V.** – MD, PhD, Associate Professor, Poltava State Medical University, Poltava. *E-mail: urologypolt@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-8118-139X

**Sukhomlyn Serhii A.** – MD, PhD, Associate Professor, Poltava State Medical University, Poltava. *E-mail: urol@i.ua*

ORCID: 0000-0001-5501-8206

**Pustovoyt Ganna L.** – MD, PhD, Associate Professor, Poltava State Medical University, Poltava. *E-mail: annapustovoyt77@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-6879-8088

### ПОСИЛАННЯ

- Andersson KE, Boedtker DB, Forman A. The link between vascular dysfunction, bladder ischemia, and aging bladder dysfunction. *Therapeutic advances in urology*. 2017;9(1):11-27. doi: 10.1177/1756287216675778.
- Lokeshwar SD, Harper BT, Webb E, Jordan A, Dykes TA, Neal DE Jr, et al. Epidemiology and treatment modalities for the management of benign prostatic hyperplasia. *Transl Androl Urol*. 2019;8(5):529-39. doi: 10.21037/tau.2019.10.01.
- Averbeck MA, De Lima NG, Motta GA, Beltrao LF, Abboud Filho NJ, Rigotti CP, et al. Collagen content in the bladder of men with LUTS undergoing open prostatectomy: a pilot study. *Neurourology and urodynamics*. 2018;37(3):1088-94. doi: 10.1002/nau.23418.
- Pasiechnikov SP, Vozianov SA, Lisovyi VM. *Urology*. Vinnytsia: Nova Knyha; 2019. p. 274.
- Brierly RD, Hindley RG, McLarty E, Harding DM, Thomas PJ. A prospective controlled quantitative study of ultrastructural changes in the underactive detrusor. *J Urol*. 2003;169(4):1374. doi: 10.1097/01.ju.0000055781.07630.aa.
- Jhang JF, Ho HC, Jiang YH, Lee CL, Hsu YH, Kuo HC. Electron microscopic characteristics of interstitial cystitis/bladder pain syndrome and their association with clinical condition. *PLoS One*. 2018;13(6):e0198816. doi: 10.1371/journal.pone.0198816.
- Jiang YH, Kuo HC. Urothelial barrier deficits, suburothelial inflammation and altered sensory protein expression in detrusor underactivity. *J Urol*. 2017;197(1):197-203. doi: 10.1016/j.juro.2016.07.071.
- Jeon BJ, Chung H, Bae JH, Jung H, Lee JG, Choi H. Analysis of present status for surgery of benign prostatic hyperplasia in Korea using nationwide healthcare system data. *Int Neurourol J*. 2019;23(1):22. doi: 10.5213/inj.1836198.099.
- Miyazato M, Yoshimura N, Chancellor MB. The other bladder syndrome: Underactive bladder. *Rev Urol*. 2013;15(1):11-22.
- Sarychev L, Savchenko R, Sarychev Y, Sukhomlyn S, Pustovoyt H. Rehabilitation of Patients with Benign Prostate Hyperplasia with Urinary Bladder Decompression. *Health of Man*. 2021;76(1):53-7. doi: 10.30841/2307-5090.1.2021.232489.
- Barbosa JABA, Reis ST, Nunes M, Ferreira YA, Leite KR, Nahas WC, et al. The obstructed bladder: expression of collagen, matrix metalloproteinases, muscarinic receptors, and Angiogenic

- and neurotrophic factors in patients with benign prostatic hyperplasia. *Urol.* 2017;106:167-72. doi: 10.1016/j.urolology.2017.05.010.
12. Mayer EK, Kroeze SG, Chopra S, Bottle A, Patel A. Examining the 'gold standard': a comparative critical analysis of three consecutive decades of monopolar transurethral resection of the prostate (TURP) outcomes. *BJU Int.* 2012;110(11):1595-601. doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11119.x.
13. Nomiya M, Andersson KE, Yamaguchi O. Chronic bladder ischemia and oxidative stress: new pharmacotherapeutic targets for lower urinary tract symptoms. *Int J Urol.* 2015;22(1):40-6. doi: 10.1111/iju.12652.
14. Chapple CR, Roehrborn CG. A shifted paradigm for the further understanding, evaluation, and treatment of lower urinary tract symptoms in men: focus on the bladder. *Eur Urol.* 2006;49(4):651-9. doi: 10.1016/j.eururo.2006.02.018.
15. Osman NI, Esperto F, Chapple CR. Detrusor underactivity and the underactive bladder: A systematic review of preclinical and clinical studies. *Eur Urol.* 2018;74(5):633-43. doi: 10.1016/j.eururo.2018.07.037.
16. Yu YD, Jeong SJ. Epidemiology of underactive bladder: Common but underresearched. *Investig Clin Urol.* 2017;58(2):68-74. doi: 10.4111/icu.2017.58.S2.S68.
17. Chancellor MB, Bartolone SN, Lamb LE, Ward E, Zwaans BMM, Diokno A. Underactive bladder; review of progress and impact from the international CURE-UAB initiative. *Int Neurourol J.* 2020;24(1):3-11. doi: 10.5213/inj.2040010.005.
18. Kullmann FA, McDonnell BM, Wolf Johnston AS, Kanai AJ, Shiva S, Chelmsky T, et al. Stress-induced autonomic dysregulation of mitochondrial function in the rat urothelium. *Neurourol urodynamics.* 2019;38(2):572-81. doi: 10.1002/nau.23876.
19. Gosling JA, Kung LS, Dixon JS, Horan P, Whitbeck C, Levin RM. Correlation between the structure and function of the rabbit urinary bladder following partial outlet obstruction. *J Urol.* 2000;163(4):1349-56.
20. Birder LA. Is there a role for oxidative stress and mitochondrial dysfunction in age-associated bladder disorders? *Tzu-Chi Med J.* 2020;32(3):223-6. doi: 10.4103/tcmj.tcmj\_250\_19.
21. Speich JE, Tarcan T, Hashitani H, Vahabi B, McCloskey KD Anderson KE, et al. Are oxidative stress and ischemia significant causes of bladder damage leading to lower urinary tract dysfunction? *Neurourol Urodyn.* 2020;39:16-22. doi: 10.1002/nau.24313.
22. Sezginer EK, Yilmaz-Oral D, Lokman U, Nebioglu S, Aktan F, Gur S. Effects of varying degrees of partial bladder outlet obstruction on urinary bladder function of rats: A novel link to inflammation, oxidative stress and hypoxia. *Lower Urinary Tract Symptoms.* 2019;11(2):193-201. <https://doi.org/10.1111/luts.12211>.
23. Yamaguchi O, Nomiya M, Andersson KE. Functional consequences of chronic bladder ischemia. *Neurourol Urodyn.* 2014;33(1):54-8. doi: 10.1002/nau.22517.
24. Cohn, Jay N, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling – concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. *J Am College Cardiol.* 2000;35(3):569-82. doi: 10.1016/s0735-1097(99)00630-0.
25. Sarychev L, Starchenko I, Savchenko R, Sarychev Y, Pustovoyt H. Optimization of treatment tactics in patients with benign prostatic hyperplasia according to morphological changes of the urinary bladder wall. *World Med Biol.* 2021;76(2):132-5. doi: 10.26724/2079-8334-2021-2-76-132-135.
26. Practical A, Approach EJRH. *Electron Microscopy in Biology.* USA: Oxford University Press; 1991. 308 p. doi: 10.1002/jemt.1070220211.

*Стаття надійшла до редакції 19.10.2022. – Дата першого рішення 25.10.2022. – Стаття подана до друку 23.11.2022*

# Рефлюкс-зумовлені ускладнення у хворих з хронічним калькульозним простатитом та гіперплазією передміхурової залози після оперативного видалення гіперплазії та каменів передміхурової залози

*М.І. Ухаль, О.М. Семанів, І.П. Пустовойт, Г.П. Самунжі*

Одеський національний медичний університет

**Мета дослідження:** аналіз ефективності профілактики рефлюкс-зумовлених ускладнень у пацієнтів з хронічним калькульозним простатитом та гіперплазією передміхурової залози після оперативного видалення гіперплазії та каменів передміхурової залози.

**Матеріали та методи.** У дослідження увійшли пацієнти з гіперплазією та каменями передміхурової залози віком 56–70 років. Обстежуваних було розподілено на дві групи. До першої групи включено 28 пацієнтів, яким було проведено ретроспективне дослідження рефлюкс-пієлонефриту та епідидиміту після оперативного видалення гіперплазованих тканин та каменів передміхурової залози без застосування патогенетично обґрунтованої профілактики. До другої групи включено 26 пацієнтів, яким було проведено дослідження рефлюкс-пієлонефриту та епідидиморхіту після оперативного видалення гіперплазованих тканин та каменів передміхурової залози із застосуванням патогенетичних обґрунтованої медикаментозної терапії.

Обстежуваним проводили об'єктивне, лабораторне, бактеріологічне та біохімічне дослідження, УЗД передміхурової залози та сечового міхура. Кровотік у передміхуровій залозі вивчали за допомогою доплерографії.

**Результати.** Було встановлено, що у пацієнтів першої групи, яким застосовували традиційне медикаментозне лікування у післяопераційний період, гострий рефлюкс-пієлонефрит розвинувся у 14,2 %, епідидиміт – у 17,8 %. Хворим другої групи у післяопераційний період разом із традиційною медикаментозною терапією призначали один із блокаторів альфа1-адренорецепторів та супозиторії з нестероїдним препаратом. У пацієнтів другої групи не зафіксовано після оперативного лікування гострий рефлюкс-пієлонефрит, а епідидиміт розвинувся в 1 (3,3 %) із 26 пацієнтів.

**Висновки.** Встановлено, що ефективним методом профілактики розвитку рефлюкс-зумовленого пієлонефриту та епідидиміту є призначення пацієнтам у ранні терміни після оперативного видалення гіперплазованих тканин і каменів передміхурової залози з метою усунення спастично-зумовленої обструкції блокатора альфа1-адренорецепторів, а також зменшення за допомогою нестероїдного препарату активності запального процесу та набряку в передміхуровій залозі та в шийці сечового міхура.

**Ключові слова:** калькульозний простатит, гіперплазія передміхурової залози, післяопераційні рефлюкс-зумовлені ускладнення.

## Reflux-related complications in patients with chronic calculous prostatitis and benign prostate hyperplasia after surgical removal of prostatic hyperplasia and stones.

*M.I. Ukhal, O.M. Semaniv, I.P. Pustovoyt, H.P. Samumzhi*

**The objective:** to analyze the effectiveness of prevention of reflux-related complications in patients with chronic calculous prostatitis and prostatic hyperplasia after surgical removal of prostatic hyperplasia and stones.

**Materials and methods.** The study included patients 56–70 years old with prostatic hyperplasia and stones. They were divided into two groups. The first group included 28 patients who underwent a retrospective study of reflux pyelonephritis and epididymitis after surgical removal of hyperplastic tissues and stones of the prostate gland without the use of pathogenetically justified prophylaxis. The second group included 26 patients who underwent a study of reflux pyelonephritis and epididymorchitis after surgical removal of hyperplastic tissues and stones of the prostate gland with the use of pathogenetic justified drug therapy.

The patients underwent objective, laboratory, bacteriological and biochemical research, ultrasound examination of the prostate gland and bladder. Blood flow in the prostate gland was studied by Doppler.

**Results.** In 14.2 % of patients in the first group, who received traditional medical treatment in the postoperative period, acute reflux pyelonephritis developed, in 17.8 % – epididymitis. Patients of the second group were prescribed one of the alpha1-adrenoceptor blockers and suppositories with a non-steroidal drug in the postoperative period together with traditional medical

therapy. In patients of the second group, acute reflux pyelonephritis was not determined after surgical treatment, and epididymitis developed in 1 (3.3 %) of 26 persons.

**Conclusions.** It has been determined that the prescription of alpha1-adrenoceptor blocker is an effective method of preventing of reflux-related pyelonephritis and epididymitis development in the patients in the early postoperative period after surgical removal of hyperplastic tissues and stones of the prostate gland in order to eliminate spastic obstruction, as well as prescription of non-steroidal drug to reduce the inflammatory process and edema in the prostate and bladder neck.

**Keywords:** *calculous prostatitis, prostatic hyperplasia, postoperative reflux-related complications.*

Припущення щодо можливої ролі порушення уретральної уродинаміки у розвитку простатиту нами достовірно підтверджено морфологічним дослідженням в експерименті на моделі рефлюкс-простатиту у тварин [1–3]. Разом з рефлюксованою сечею в ацинуси і тканину передміхурової залози із сечівника потрапляє бактеріальна мікрофлора, яка зазвичай завжди присутня в уретрі [4–6]. Ця мікрофлора в умовах запального набряку та стенозу вивідних проток ацинусів призводить до розвитку бактеріального запалення, що може носити як гострий характер, так і персистувати у структурах передміхурової залози, підтримуючи разом з іншими факторами хронічний запальний процес [7–10].

За наявності уретропростатичного рефлюксу сечі, що триває, і прогресуванні хронічного абактеріального або бактеріального простатиту розвивається так званий простатичний синдром порушення сечовипускання (уродинаміки), що нерідко призводить до гіпертрофії дєтрузора, розладам кровообігу та іннервації в системі малого таза. Унаслідок цього виникає прогресування простатиту з розвитком у парауретральній зоні передміхурової залози каменів, циститу та синдрому хронічного тазового болю [11–16]. Ці ускладнення фіксують практично в усіх пацієнтів з хронічним калькульозним простатитом [17, 18]. Супутній хронічний простатит суттєво ускладнює перебіг захворювання у пацієнтів з гіперплазією передміхурової залози [19–22].

У літературі є багаточисленні дані про ефективність застосування альфа1-адреноблокаторів у комплексному лікуванні хворих на хронічний простатит/синдром хронічного тазового болю та у пацієнтів з гіперплазією передміхурової залози [23–26]. Разом з тим, на наш погляд, до сьогодні недостатньо уваги приділяється питанню рефлюкс-обумовлених ускладнень (рефлюкс-пієлонефриту та епідидиміту), що розвиваються у ранні терміни після оперативного видалення гіперплазованих тканин передміхурової залози у пацієнтів із супутнім хронічним калькульозним простатитом, призводять до уретральної обструкції та підвищення тиску в рановій зоні та в сечовому міхурі в рановій зоні [27, 28].

**Мета дослідження:** на прикладах власних досліджень та ретроспективного аналізу історій хвороби вивчити частоту розвитку рефлюкс-пієлонефриту та епідидиморхіту у хворих після оперативного видалення гіперплазованих тканин та каменів передміхурової залози без застосування та із застосуванням патогенетично обґрунтованої профілактики розвитку зазначених ускладнень.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проведено у 54 пацієнтів з гіперплазією та каменями передміхурової залози віком, які перебували на стаціонарному лікуванні в урологічному відділенні обласної клінічної лікарні м. Одеси. Вік хворих

становив від 56 до 70 років (середній вік – 65,5 року). Тривалість клінічних проявів захворювання (дизурія, ноктурія тощо) – від 3 до 5 років. Досліджувані хворі були розподілені на дві групи.

У першу групу увійшли 28 хворих з доброякісною гіперплазією та наявністю каменів у передміхуровій залозі, яким було проведено ретроспективне дослідження рефлюкс-пієлонефриту та епідидиміту після оперативного видалення гіперплазованих тканин та каменів передміхурової залози без застосування патогенетично обґрунтованої профілактики. Цій групі хворих у післяопераційний період проводили традиційне медикаментозне лікування (антибактеріальна терапія, анальгетики, антикоагулянти та симптоматичне лікування).

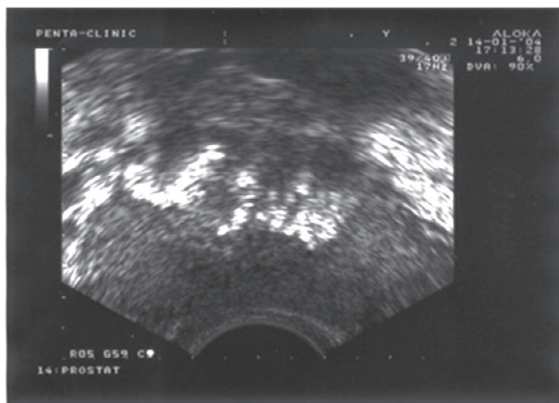
До другої групи увійшли 26 пацієнтів з доброякісною гіперплазією та наявністю каменів у передміхуровій залозі, яким було проведено дослідження рефлюкс-пієлонефриту та епідидиморхіту після оперативного видалення гіперплазованих тканин та каменів передміхурової залози із застосуванням патогенетично обґрунтованої медикаментозної терапії. Хворим другої групи у післяопераційний період разом із традиційною медикаментозною терапією, на 3–4-у добу після операції для усунення спазму сечівника та шийки сечового міхура (функціональної обструкції) призначали один із блокаторів альфа1-адренорецепторів (по 4 мг 1 раз на добу на ніч після вживання їжі протягом 30 днів). Для зменшення активності запального процесу та набряку в передміхуровій залозі і в шийці сечового міхура з 3-го дня після операції призначали супозиторії з нестероїдним препаратом (по 50 мг один раз на добу протягом 7 днів).

Усім хворим проводили об'єктивне, лабораторне, бактеріологічне та біохімічне дослідження, УЗД передміхурової залози та сечового міхура. Кровотік у передміхуровій залозі вивчали за допомогою доплерографії. Для діагностики уретропростатичного рефлюксу у деяких хворих до оперативного втручання використовували МРТ органів таза з контрастуванням за розробленою раніше методикою [29]. Пацієнтам також було визначено в сироватці крові вміст простатоспецифічного антигену. Структуру виділених під час трансуретральної електрорезекції каменів передміхурової залози вивчали шляхом петроскопії препаратів із цих каменів.

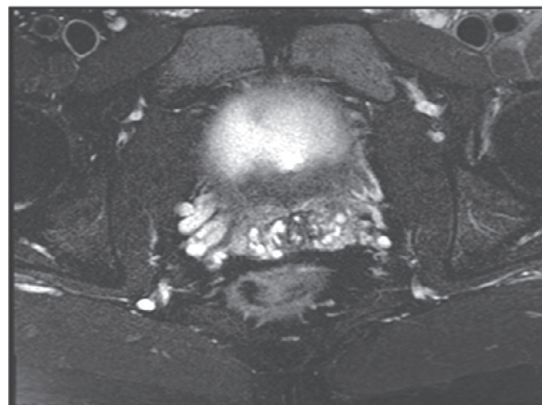
## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У результаті проведених досліджень було встановлено, що практично всі хворі звернулися зі скаргами на виражену дизурію, ноктурію. Більшість із цих хворих скаржилися на наявність хронічного тазо-

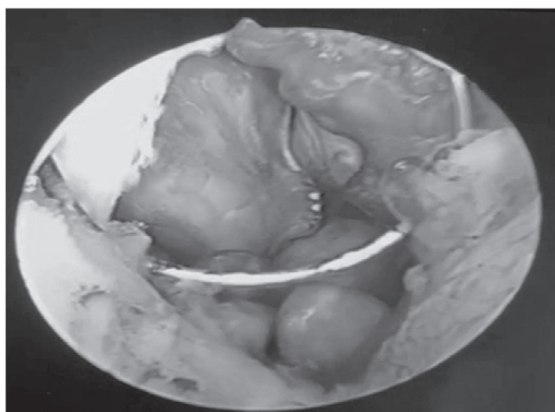




**Рис. 1. Каміні передміхурової залози (УЗД) хворого Д., 63 роки, з гіперплазією та каменями передміхурової залози**



**Рис. 2. Уретро-простатичний рефлюкс сечі у хворого П., 61 рік, з гіперплазією передміхурової залози (МРТ)**



**Рис. 3. Хворий П., 68 років. Видалення каменів передміхурової залози під час трансуретральної електрорезекції гіперплазованих тканин простати**

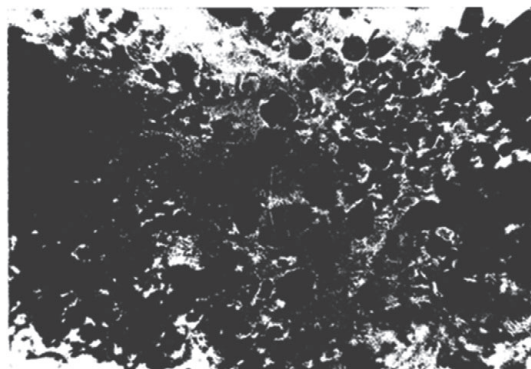


**Рис. 4. Хворий П., 68 років. Видалені камені передміхурової залози під час електрорезекції гіперплазованих тканин простати**

вого болю. За даними УЗД, об'єм гіперплазованих тканин зазвичай не перевищував 65 см<sup>3</sup>, а камені локалізувались переважно в парауретральній зоні передміхурової залози (рис. 1). За допомогою МРТ із контрастуванням було підтверджено уретропростатичне рефлюксування сечі в парапростатичну зону у хворих з гіперплазією та конкрементами передміхурової залози (рис. 2).

Оперативне втручання у цих хворих проведено у зв'язку з вираженою іритативною та обструктивною симптоматикою. Симптоми порушення сечовиділення (IPSS) у цих хворих у середньому становили 23,2±2, а якість життя (QoL) – 4,8±0,9 бала. Усім пацієнтам виконували трансуретральну електрорезекцію гіперплазованих тканин з одночасним видаленням каменів передміхурової залози, які нерідко досягали 5–9 мм (рис. 3, 4).

При петроскопічному дослідженні видалених каменів їх структура була близька до сечових каменів із нирок. Так, неорганічні сольові кристали у видалених із передміхурової залози каменів коливались від 80 % до 65 %. Серед органічних речовин у структурі видалених каменів крім десквамованого епітелію була велика



**Рис. 5. Адгезовані лейкоцити та бактерії у структурі фосфорнокислого каменя передміхурової залози. Забарвлення зеленим міцним та азуром А. × 400**

кількість адгезованих на сольових кристалах лейкоцитів та бактерії (рис. 5).

Під час проведення морфологічного дослідження видалених гіперплазованих тканин передміхурової залози у всіх хворих верифіковано ознаки запального процесу у цих тканинах.

Після видалення уретрального дренажу (4–5-а доба) і початку самостійного сечовиділення гострий висхідний пієлонефрит у хворих першої групи (із застосуванням традиційного медикаментозного лікування) у післяопераційний період (6–8-а доба) розвинувся у 5 (14,2 %) із 28 осіб, а епідидиміт (10–14-а доба) – у 5 (17,8 %) із 44. У хворих другої групи (із застосуванням блокаторів альфа1-адренорецепторів та нестероїдних препаратів) гострий висхідний пієлонефрит не розвинувся у жодного хворого, а епідидиміт – в 1 (3,3 %) із 26.

## ВИСНОВКИ

Використання у хворих у ранні терміни після оперативного видалення гіперплазованих тканин і каменів передміхурової залози з метою усунення спастично-зумовленої обструкції блокатора альфа1-адренорецепторів, а також за допомогою нестероїдного препарату зменшення активності запального процесу та набряку у передміхуровій залозі та в шийці сечового міхура є ефективним методом профілактики розвитку рефлюкс-зумовленого пієлонефриту та епідидиміту.

## Відомості про авторів

**Ухаль Михайло Іванович** – д-р мед. наук, проф., кафедра урології та нефрології, Національний університет охорони здоров'я, м. Одеса. *E-mail: michaelukhal@ukr.net.*

ORSD: 0000-0001-5356-8984

**Семанів Олег Мирославович** – канд. мед. наук, асистент, кафедра урології та нефрології, Національний університет охорони здоров'я, м. Одеса

ORSD: 0000-0001-9395-4089

**Пустовойт Іван Петрович** – канд. мед. наук, асистент, кафедра урології та нефрології, Національний університет охорони здоров'я, м. Одеса

ORSD: 0000-0002-8323-849X

**Самунжі Георгій Афанасійович** – аспірант, кафедра урології та нефрології, Національний університет охорони здоров'я, м. Одеса

ORSD: 0000-0002-0349-1867

## Information about the authors

**Ukhal Michael I.** – MD, PhD, DSc, Professor, Department of Urology and Nephrology, National Healthcare University of Ukraine, Odessa. *E-mail: michaelukhal@ukr.net.*

ORSD: 0000-0001-5356-8984

**Semaniv Oleg M.** – MD, PhD, Assistant of Professor, Department of Urology and Nephrology, National Healthcare University of Ukraine, Odessa

ORSD: 0000-0001-9395-4089

**Pustovoit Ivan P.** – MD, PhD, Assistant of Professor, Department of Urology and Nephrology, National Healthcare University of Ukraine, Odessa

ORSD: 0000-0002-8323-849X

**Samunzhi Heorgy A.** – MD, PhD-student, Department of Urology and Nephrology, National Healthcare University of Ukraine, Odessa

ORSD: 0000-0002-0349-1867

## ПОСИЛАННЯ

- Persson BE, Ronguist G. Evidence for a mechanistic association between nonbacterial prostatitis and levels of urate and creatinine in expressed prostatic secretion. *J Urol* (Baltimore). 1996;155(3):958-60.
- Uhal OM, inventor. Odessa State Medical University, patent holder. A method of modeling chronic prostatitis. Patent No. 47121. 2010 Jan 11. Ukraine.
- Ukhal OM, Ukhal MY, Kostev FI, Ulyanov VO. Peculiarities of morphogenesis of experimental reflux-induced chronic prostatitis. *Men's health*. 2010;(4):137-40.
- Nickel JC, Downey J, Johnston B, Clark J, Canadian Prostatitis Research Group. Predictors of patient response to antibiotic therapy for the chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a prospective multicenter clinical trial. *J Urol*. 2001;165(5):1539-44.
- Naber KG. Chronic (Bacterial) Prostatitis. *Complicated Urinary Tract Infections: Lectures in Hospital Infections*. London; 2003, p. 13-31.
- Rudick CN, Berry RE, Johnson JR, Johnston B, Klumpp DJ, Schaeffer AJ, et al. Uropathogenic *Escherichia coli* induces chronic pelvic pain. *Infect Immun*. 2011;79(2):628-35. doi: 10.1128/IAI.00910-10.
- Krieger JN, Riley DE. Bacteria in the chronic prostatitis-chronic pelvic pain syndrome: molecular approaches to critical research questions. *J Urol*. 2002;167(6):2574-83.
- Nadler RB, Collins MM, Probert KJ, Mikolajczyk SD, Knauss JS, Landis JR, et al. Prostate-specific antigen test in diagnostic evaluation of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Urol*. 2006;67(2):337-42. doi: 10.1016/j.urology.2005.08.031.
- Garcia-Castillo M, Morosini MM, Galvez M. Differences in biofilm development and antibiotic susceptibility among clinical *Ureaplasma urealyticum* and *Ureaplasma parvum* isolates. *J Antimicrob Chemother*. 2008;62(5):1027-30. doi: 10.1093/jac/dkn337.
- Cai T. Epidemiological features and resistance pattern in uropathogens isolated from chronic bacterial prostatitis. *J Microbiol*. 2011;49(3):448-54. doi: 10.1007/s12275-011-0391-z.
- Probert KJ, Mc. Naughton-Collins M, Leiby BE. A prospective study of symptoms and quality of life in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: the National Institutes of Health chronic prostatitis cohort study. *J Urol*. 2006;175(2):619-23. doi: 10.1016/S0022-5347(05)00233-8.
- Schaeffer AJ, Anderson RU, Krieger JN. The assessment and management of male pelvic pain syndrome, including prostatitis. *Management 6th International Consultation on New Developments in Prostate Cancer and Prostate Disease*. Paris; 2006, p. 341-85.
- Nickel JC. The relationship between prostate inflammation and lower urinary tract symptoms: examination of baseline from the REDUCE trial. *Eur Urol*. 2008;54(6):1379-84. doi: 10.1016/j.eururo.2007.11.026.
- Wagenlehner FM, Naber KG, Bschiepfer T, Braehler E, Weidner W. Prostatitis and Male Pelvic Pain Syndrome Diagnosis and Treatment. *Dtsch Arztebl Int*. 2009;106(11):175-83. doi: 10.3238/arztebl.2009.0175.
- Uhal OM. Functional disorders of urodynamics of the lower urinary tract and their role in the development and progression of chronic prostatitis and cystitis (experimental and clinical studies) [abstract]. *Kyiv: State Institute of Urology of the National Academy of Sciences of Ukraine*; 2011. 37 p.
- Cai T, Mazzoli S, Meacci F, Boddi V, Mondaini N, Malossini G, et al. Epidemiological features and resistance pattern in uropathogens isolated from chronic bacterial prostatitis. *J Microbiol*. 2011;49(3):448-54. doi: 10.1007/s12275-011-0391-z.
- Kulchavenya EV, Neymark AI. Prostatitis. *Diagnostics and treatment*. Moscow: GEOTAR-media; 2010. 256 p.

18. Zhao WP, Li YT, Chen J, Zhang Z-G, Jiang H, Xia D, et al. Prostatic calculi influence the antimicrobial efficacy in men with chronic bacterial prostatitis. *Asian J Androl.* 2012;15(4):715-20. doi: 10.1038/aja.2012.40.
19. Simeone C, Pezzotti G, Zani D. Is symptomatic benign prostatic hypertrophy due to an autonomic disease? In: Abstracts from the 14th Congress of the EAU. 1999 April 10-13; Stockholm. Stockholm: European Association of Urology; 1999; 196 p. doi: 10.1159/isbn.978-3-318-06207-6.
20. Kefi A, Koseoglu H, Celebi I. Relation of high PSA accompanying acute urinary retention with prostatitis. In: Abstracts from the XIXth Congress of the EAU. Vienna: European Association of Urology; 2004. p. 144.
21. Nickel JC. Inflammation and benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin North Am.* 2008;35(1):109-15. doi: 10.1002/pros.21027.
22. Nickel JC, Roehrborn CG, O'Leary MP. The relationship between prostate inflammation and lower urinary tract symptoms: examination of baseline from the REDUCE. *Eur Urol.* 2008;54(6):1385-8. doi: 10.1016/j.eururo.2007.11.026.
23. Horpinchenko II, Gurzhenko Y. Use of the  $\alpha$ -adrenoblocker Setegys in the treatment of patients with chronic prostatitis. *Men's health.* 2003;(3):60-3.
24. Pirogov VA, Bondarenko Y. The use of Omnic in the treatment of patients with urinary dysfunction of various origins. *Men's health.* 2005;(3):124-7.
25. Qin GD, Xiao MZ, Zhou YD, Yang J, He H-X, He Y, Zeng Y. Tamsulosin alters levofloxacin pharmacokinetics in prostates derived from rats with acute bacterial prostatitis. *Asian J Androl.* 2013;15(2):254-60. doi: 10.1038/aja.2012.134.
26. Magri V, Marras E, Restelli A, Wagenlehner FME, Perletti G. Multimodal therapy for category III chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome in UPINTS phenotyped patients. *Exp Ther Med.* 2015;9(3):658-66. doi: 10.3892/etm.2014.2152.
27. Elmalić E, Ibrahim A, Cahlić A, Saad MS, Bahar YM. Risk factors in prostatectomy bleeding preoperative urinary infection is the only reversible factor. *Eur Urol.* 2000;37(2):199-204. doi: 10.1159/000020118.
28. Vozianov OF, Pasechnik SP, Gritsai VS. Influence of the chronic ignition process of the anterior sinus and sciatica on the symptoms of the lower sciatica paths in patients with benign hyperplasia of the anterior lesion. *Urol.* 2006;(4):12-4.
29. Uhal OM, inventor. Odesa State Medical University, patent holder. The method of non-invasive diagnosis of urethroprostatic reflux of urine in patients with chronic prostatitis according to O.M. Ukhal. Patent No. 44052. 2009 Sep 10. Ukraine.

*Стаття надійшла до редакції 13.10.2022. – Дата першого рішення 17.10.2022. – Стаття подана до друку 28.11.2022*

# Еректильна дисфункція у чоловіків, які перехворіли на COVID-19

Є.В. Луцицький, В.Є. Луцицький, Г.А. Зубкова, В.М. Рибальченко, І.І. Складанна  
ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ

Стрімке поширення COVID-19 серед людської популяції та виникнення ускладнень від перенесеного захворювання, в тому числі з боку статевої функції, зумовлюють актуальність проведення досліджень серед медичної та наукової спільноти. Результати епідеміологічних досліджень свідчать, що COVID-19 частіше вражає чоловіків, ніж жінок. Також вагомими факторами розвитку ускладнень є вік та наявність супутніх захворювань, серед яких ключову роль відіграють цукровий діабет, гіпертонічна хвороба та ожиріння.

Еректильна дисфункція (ЕД) у чоловіків сьогодні розглядається як маркер ендотеліальної дисфункції та системного запалення, спричиненого основним захворюванням та наявністю супутніх захворювань.

Представлено сучасні погляди на патогенез розвитку ЕД у чоловіків, які перехворіли на COVID-19, та особливості розвитку порушення статевої функції за наявності супутніх захворювань.

За сучасними уявленнями, одними з основних механізмів проникнення вірусу SARS-CoV-2 є його взаємодія з ангіотензинперетворювальним ферментом 2 і трансмембранною протеазою серину 2. Імуногістохімічними дослідженнями встановлена висока експресія цих ферментів в ендотеліальних клітинах тестикулярної тканини у чоловіків, що наразі розглядається дослідниками як прямий пошкоджувальний фактор нормального функціонування клітин Лейдіга та Сертолі.

Субклінічний гіпогонадізм, психологічний дистрес та порушення легеневої гемодинаміки спричинюють потенційний розвиток ЕД. Також у патогенезі розвитку ЕД у чоловіків, які перехворіли на COVID-19, важливу увагу приділяють ролі системного запалення, спричиненого дисбалансом прозапальних та протизапальних цитокінів.

Актуальною проблемою сьогодення став вплив коронавірусу на репродуктивну функцію чоловіків. Відомо, що чоловіче безпліддя останнім часом діагностують частіше, ніж раніше. Крім того, існує достатньо обґрунтованих підстав очікувати вплив негативних наслідків COVID-19 на сексуальне та репродуктивне здоров'я чоловіків як у короткостроковій, так і в довгостроковій перспективі. Еректильна функція, як маркер серцево-судинного здоров'я, також може розглядатися як швидка та недорога оцінка серцево-судинних ускладнень для тих, хто переніс COVID-19.

**Ключові слова:** чоловік, COVID-19, еректильна дисфункція, серцево-судинні захворювання.

## Erectile dysfunction in men who have been ill with COVID-19

Ye.V. Luchytskyi, V.Ye. Luchytskyi, H.A. Zubkova, V.M. Rybal'chenko, I.I. Skladanna

The rapid spread of COVID-19 among the human population and the occurrence of complications of the disease, including sexual function, lead to the relevance of researches among the medical and scientific community.

The results of epidemiological studies indicate that COVID-19 more often affects men than women. Also, among the significant factors for the development of complications are the age and presence of comorbidities, among which diabetes, hypertension and obesity play an important role.

Erectile dysfunction (ED) in men today is considered as a marker of endothelial dysfunction and systemic inflammation caused by the background disease, and the presence of comorbidities.

Modern views on the pathogenesis of the development of ED in men who had COVID-19, and the features of development of sexual function in the presence of comorbidities are presented in the article.

According to modern positions, one of the main mechanisms of penetration of the SARS-CoV-2 virus is its interaction with angiotensin-converting enzyme 2 and transmembrane serine protease 2. Immunohistochemical studies have established a high expression of these enzymes in the endothelial cells of testicular tissue in men, which is currently considered by researchers as a direct damaging factor for the normal functioning of Leydig and Sertoli cells.

Subclinical hypogonadism, psychological distress and impaired pulmonary hemodynamics cause the potential development of ED. Also, in the pathogenesis of ED development in men who have been ill with COVID-19, important attention is paid to the role of systemic inflammation caused by the disbalance of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines.

The relevant problem of today is the influence of coronavirus on the reproductive function of men. It is known that now male infertility has been diagnosed more often than before. In addition, there are enough reasonable factors to expect the effects of the negative effects of the COVID-19 not only on reproductive health but also on sexual and cardiovascular health of men, both in the short-term and in the long-term perspective.

**Keywords:** man, COVID-19, erectile dysfunction, cardiovascular diseases.



Епідеміологічними дослідженнями встановлено, що COVID-19 частіше вражає чоловіків, ніж жінок [1], а вік, супутні захворювання (ожиріння, гіпертонічна хвороба, цукровий діабет) є факторами підвищеного ризику важкого перебігу COVID-19 [2, 3].

Середній вік пацієнтів з тяжкими формами захворювання був вищим, ніж у чоловіків з легкими формами, причому 86% постраждалих пацієнтів з тяжкими формами COVID-19 були віком понад 40 років, а 90% пацієнтів з легкими формами інфекції – молодше 70 років [4]. Підвищений ризик захворювання на SARS-CoV-2 мають чоловіки похилого віку із супутніми захворюваннями (цукровий діабет, гіпертонічна хвороба, серцево-судинні захворювання) [5, 6].

Серед ускладнень COVID-19 повідомлялося про розвиток еректильної дисфункції (ЕД) як сурогатного маркера, ендотеліальної дисфункції (ЕТД) та зокрема серцево-судинних захворювань (ССЗ) [7]. Зв'язок між ЕД та COVID-19 відповідає патофізіологічним механізмам, що зв'язують ЕД, ЕТД та COVID-19 [8, 9, 10].

Еректильна дисфункція та COVID-19 мають подібні чинники ризику, зокрема скомпрометований ендотелій, порушення цілісності судин, вивільнення цитокінів, ССЗ, цукровий діабет 2-го типу (ЦД2), ожиріння та психологічний чинник [11, 12], що може підкреслювати прогресування механізмів ускладнень при обох захворюваннях. Припускають, що чоловіки, уражені COVID-19, мають підвищений ризик розвитку ЕД, оскільки ендотелій у них скомпрометований інфекцією [13, 14, 15].

Гіперзапалення та імуносупресія є встановленими ознаками при COVID-19 [16], що призводить до цитокінового шторму [17], а в кінцевому підсумку – до розвитку мікротромбозу та дисемінованого внутрішньосудинного згортання (ДВС). Надлишкова продукція прозапальних цитокінів ранньої реакції, таких, як фактор некрозу пухлини (ФНП), інтерлейкін-1 $\beta$ , IL-6 і IL-10 відповідно, збільшує ризик гіперпроницності судин, що, можливо, прогресує до поліорганної недостатності та до смерті.

Наявність судинної дисфункції на кількох рівнях, включаючи тромбоемболію легеневої артерії, альвеолярну кровотечу, мікроангіопатію та васкуліт, було встановлено під час патологоанатомічного дослідження [18, 19]. Крім того, повідомлялося про венозні та артеріальні тромбоемболічні ускладнення, включаючи запалення ендотелію [20, 21]. Отримані результати, підтверджують, що ендотелій є мішенню для SARS-CoV-2 [22], а ендотеліальна дисфункція є основною детермінантою симптомів COVID-19 [23, 24].

Інфікування SARS-CoV-2 є можливим завдяки взаємодії експресованого ангіотензинперетворюючого ферменту 2 (АПФ2) і трансмембранної протеази серину 2 (TMPRSS2) із частиною спайкового білка, що полегшує проходження SARS-CoV-2 у клітини ендотелію судин. Імуногістохімічні дослідження свідчать, що втрата фізіологічних функцій ендотеліальних клітин, інфікованих SARS-CoV-2, і подальше пошкодження ендотелію призводить до тромбоемболічних змін просвіту судин, формування імунного тромбозу та порушення кровообігу в кількох органах.

Вважають, що «тривалий COVID» може бути системним і тривалим станом, який виникає у деяких пацієнтів з попередньою інфекцією SARS-CoV-2 незалежно від тяжкості первинного захворювання [25, 26]. Частково це може бути пов'язано з наявністю ураження мікросудин навіть при «тихих» формах COVID-19 [27, 28] або з наявністю хронічного запалення низького ступеня навіть у безсимптомних пацієнтів [29]. Наявність цих сукупних факторів потенційно може збільшити ймовірність розвитку ЕД [10].

Наявність вірусної РНК була встановлена в ендотеліальних клітинах судин статевого члена у пацієнтів з COVID-19 (+) [30]. Цей стан можна розглядати як важливий аспект поширеної дисфункції ендотеліальних клітин і ЕД, оскільки система статевого члена вкрита багатьма ендотелієм кровоносними судинами, як і легені, серце та нирки.

Отже, ранні зміни функціонального стану ендотеліальних клітин, які можуть бути виявлені на ранніх стадіях після зараження SARS-CoV-2, є основною мішенню захворювання SARS-CoV-2 і узгоджуються з розвитком системної судинної дисфункції.

Основною причиною ЕД, зумовленої COVID-19, можуть бути зв'язки, встановлені між ендотеліальною дисфункцією та SARS-CoV-2, які порушують фізіологічні шляхи, залучені до регуляції ерекції. ЕД асоційована з різними факторами, такими, як вік, цукровий діабет, дисліпідемія, гіпертонія, ССЗ, ІМТ/ожиріння/окружність талії та метаболічний синдром [31].

Наявність або поява ЕД підвищує ризик майбутніх прогресуючих серцево-судинних подій, цереброваскулярних подій і смертності від усіх причин з тенденцією до більш високого ризику серцево-судинної смертності [32].

COVID-19 також може вплинути на поширеність і тяжкість ЕД через непрямий вплив вірусу на серцево-судинну систему чоловіків і через непрямий вплив лікування COVID-19 [33]. Наприклад, у деяких випадках COVID-19 може викликати гостре ураження серця, що призводить до зниження кровопостачання статевих органів [34]. Крім того, вважається, що пацієнти з COVID-19, госпіталізовані до відділень інтенсивної терапії, яким призначають діуретики тіазидного типу, блокатори рецепторів альдостерону, блокатори  $\beta$ -адренергічних рецепторів або інгібітори АПФ для контролю артеріального тиску, мають ризик розвитку ЕД.

Вважають, що COVID-19 може впливати на гормональну і репродуктивну функцію яєчок та судинне русло [35], що пов'язано з розвитком ЕД [36]. Швидкість експресії АПФ2 у клітинах яєчок висока [37] і пов'язана з віком, причому найвища експресія АПФ2 була зафіксована в групах молодших за віком пацієнтів. Отже, вірус SARS-CoV-2 згубно впливає на стан судин та ендокринної системи, що може призводити до розвитку ЕД. Зв'язування SARS-CoV-2 з рецептором АПФ2 на поверхні ендотеліальної клітини порушує ендотеліальну передачу сигналів і, отже, призводить до пошкодження ендотелію. Так само змінена АПФ2, що зумовлена SARS-CoV-2 в яєчках, спричиняє збій у клітинах Лейдіга та Сертолі.

Результати проведених досліджень встановили, що показник ЕД вищий у чоловіків з інфекцією COVID-19 в анамнезі [30, 33]. Отже, можливо існує

вірогідний зв'язок між інфекцією COVID-19 і новим діагнозом ЕД у дорослих чоловіків. Аналіз багатонаціонального електронного медичного реєстру засвідчив, що ймовірність виявлення ЕД була на 20% вищою, якщо у пацієнта був попередній діагноз COVID-19. Ці висновки узгоджуються з результатами ретроспективного аналізу, проведеного Sansone та ін. (2021), які порівнювали результати анкети Інвентаризації сексуального здоров'я чоловіків (SHIM) між пацієнтами з COVID-19 (+) і Covid-19 (-). ЕД діагностували у 28% чоловіків з COVID-19 (+) та у 9,33% чоловіків з COVID-19 (-). Подальший статистичний аналіз із зіставленням показників схильності продемонстрував зв'язок п'ятикратного ризику зараження COVID-19 серед суб'єктів з ЕД [8].

Спалах COVID-19 різко вплинув на якість життя чоловіків, змінивши міжособистісні стосунки, життя суспільства та сексуальне здоров'я. Вважають, що COVID-19 можна розглядати як довготерміновий стресор та провокуючий фактор у запуску проблем з ерекцією у чоловіків. За передбачуваних несприятливих обставин можна очікувати виникнення або загострення порушень ерекції у відповідь на посилення емоційного стресу [38].

У пацієнтів із COVID-19 ЕД діагностували у 3,3 раза частіше (95% ДІ (2,8, 3,8). Асоціація ставала сильнішою з OR 4,8 (95% ДІ (4,1, 5,7)) після коригування для вікових груп та залишалася вірогідною після врахування таких чинників, як ССЗ, ЦД, раса та куріння [39].

За даними турецького дослідження, яке оцінювало вплив пандемії COVID-19 на сексуальність пар (n=245) з використанням шкали IIEF-15, встановлено, що показники чоловічої статевої функції (домен еректильної функції IIEF) під час пандемії (травень 2020 року) були вірогідно нижчими порівняно з допандемічним періодом (24,55±5,79 проти 26,59±4,51; p=0,001) [40]. Припускають, що ЕД може бути потенційно довготерміновим наслідком COVID-19 [33].

Для визначення поширеності ЕД серед пацієнтів з COVID-19 були проведені обстеження 153 сексуально активних чоловіків з COVID-19, середній вік яких становив 40,8 років та ІМТ 25,6 кг/м<sup>2</sup>. Більшість були одруженими або подружніми парами (81,7%), у більшості була легка форма ЕД [41]. Загальна поширеність ЕД становила 64,7%, причому найбільш поширеною була легка форма ЕД (45,1%), потім йшли помірні (15,7%) і легка або помірні (3,9%) тяжкості ЕД. Логістична регресія, скоригована на вік, ІМТ та супутні захворювання, продеконструвала вірогідний зв'язок між ЕД та станом психічного здоров'я. Вищий ризик ЕД був виявлений у пацієнтів з вираженою депресією [скориговане OR 8,45, 95% ДІ: 1,01–70,96; p=0,049] і вищим загальним балом шкали GAD-7 (шкали загального виснаження Generalized Anxiety Disorder Scale) [скориговане OR 1,15, 95% ДІ: 1,01–1,31; p=0,039].

Отримані результати засвідчили, що вік, ІМТ та медичні супутні захворювання, які вважаються факторами ризику ЕД, не були вірогідно асоційовані з ЕД. Отже, ці біологічні фактори можуть відігравати меншу роль в етіології ЕД серед обстежених пацієнтів. Можливо, це було зумовлено незначною кількістю пацієнтів

обстеженої групи. Результати дослідження підтвердили, що психологічні навантаження, включаючи тривогу, депресію та поганий соціально-економічний статус, є суттєвими чинниками ризику розвитку ЕД.

Дослідження зв'язку між підтвердженим COVID-19 і розвитком ЕД проведено при обстеженні 3098 чоловіків, хворих на COVID-19, виявило ЕД у 146 (4,7% чоловічого населення COVID-19) [39]. У всіх обстежених діагноз COVID-19 передував діагнозу ЕД. Встановлено, що пацієнти з COVID-19 мали у 3,68 раза більше шансів розвитку ЕД, ніж пацієнти без COVID-19 (95% ДІ: 3,33–4,05; p<0,0001), причому асоціація залишалася вірогідною після коригування для вікової групи (OR 5,27; 95% ДІ: 4,77–5,81; p<0,0001) і тривожності (OR 2,98; 95% ДІ: 2,70–3,29; p<0,0001). Вік і тривожність були вірогідно асоційовані з розвитком ЕД.

За даними авторів, ризики розвитку ЕД у пацієнтів вікової групи 45–64 років були майже такими, як і у пацієнтів вікової групи понад 65 років (OR 0,99; 95% ДІ: 0,96–1,03; p>0,05). Відношення шансів залишалось незмінним після коригування на статус куріння з 3,5 (95% ДІ (3,0, 4,1)). Після поправки на респіраторні захворювання, ожиріння, захворювання кровообігу та ЦД відношення шансів становило 1,6, 1,8, 1,9 та 2,3 відповідно.

Дослідженнями взаємозв'язку між інфекцією COVID-19 і ризиком розвитку ЕД у чоловіків із COVID-19, проведеними у США [42], встановлено, що діагноз COVID-19 був вірогідно асоційований з ЕД при порівнянні 230 517 чоловіків із COVID-19 із 232 645 чоловіками без COVID-19 (співвідношення шансів 1,20, 95% ДІ: 1,004–1,248; p=0,04). Чоловіки з COVID-19 виявилися старшими за чоловіків без COVID-19 (47,1±21,4 року проти 42,4±24,3 року), у них відзначали вищу поширеність ЦД та артеріальної гіпертензії (АГ) порівняно з чоловіками без COVID-19 (13% ЦД і 27% АГ проти 7% ЦД і 22% АГ). Автори вважають, що діагноз COVID-19 значною мірою асоційований з ЕД (співвідношення шансів 1,20, 95% ДІ: 1,004–1,248; p=0,04).

Отримані результати дали можливість прогнозувати підвищену ймовірність появи нових випадків еректильної дисфункції після інфікування COVID-19.

Проведено огляд літератури з метою узагальнити опубліковані докази впливу COVID-19 на поширеність, тяжкість та лікування ЕД; визначити тенденції, пов'язані із станом здоров'я. Результати дослідження продеконстрували, що було вірогідне збільшення загальної андрологічної патології у цих пацієнтів протягом періоду пандемії порівняно з допандемічним періодом (n=293 [17%] проти n=428 [13,2%] відповідно; p<0,001). Кількість пацієнтів з діагнозом ЕД під час пандемії була значно більшою під час COVID-19 порівняно з періодом до пандемії COVID-19 (n=150 [8,7%] проти n=214 [6,6%] відповідно; p=0,008) [43].

Андрологічні проблеми (тобто ЕД, передчасна еякуляція, хвороба Пейрони та пріапізм, варикоцеле, безпліддя, первинний/вторинний гіпогонадизм, анеякуляція, сперматоцеле та неопущені яєчка) були виявлені у 721 із 4955 пацієнтів чоловічої статі, включених у дослідження, проведеному у 12 амбулаторних урологічних клініках Туреччини [41]. Зафіксовано вірогідне збільшення загальної андрологічної патології

протягом періоду пандемії порівняно з допандемічним періодом ( $n=293$  [17%] проти  $n=428$  [13,2%] відповідно;  $p<0,001$ ). Кількість пацієнтів з діагнозом ЕД під час пандемії була значно більшою під час COVID-19 порівняно з періодом до пандемії COVID-19 ( $n=150$  [8,7%] проти  $n=214$  [6,6%] відповідно;  $p=0,008$ ).

Встановлено, що клінічний вплив COVID-19 значною мірою залежить від віку та наявності супутніх хронічних неінфекційних захворювань. Усі ці аспекти можуть бути відображені в сексуальному тривалому COVID-синдромі (SLC) (СТК-синдром), який може мати не тільки патофізіологічне значення, але й виступати як біомаркер клінічного впливу тривалого COVID. ЕД є широко визнаним клінічним біомаркером серцево-судинного та загального стану здоров'я та може бути також клінічним маркером тривалого COVID-19, підкреслюючи актуальність статевої функції поза межами сексуальної медицини.

Насправді багато доказів пояснюють, як сексуальне здоров'я втрачається на найраніших стадіях хронічних захворювань та із запізненням відновлюється у процесі повного зцілення. У цьому світлі СТК-синдром може стати клінічним біомаркером усіх системних факторів, що лежать в основі тривалого COVID. Пацієнти, у яких розвиваються симптоми СТК-синдрому, справді можуть мати гірші профілі ризику щодо всіх інших ускладнень тривалого COVID порівняно з тими, хто підтримує хорошу еректильну функцію.

Отже, еректильні розлади можуть бути клінічно відчутним попередженням про складну мережу судинних, ендотеліальних, метаболічних, нейропсихіатричних і легеневих чинників ризику [44]. Оскільки підтверджується двосторонній зв'язок, який існує між COVID-19 і ЕД, це свідчить не тільки про те, що пацієнти з COVID-19 мають більшу ймовірність розвитку ЕД, але й про те, що через спільні фактори ризику співвідношення шансів на розвиток COVID-19 значно вище у чоловіків із ЕД [33, 44].

Дослідження щодо можливих механізмів розвитку ЕД у тих, хто переніс COVID-19 [33] дало можливість підсумувати, що ендотеліальна дисфункція, субклінічний гіпогонадизм, психологічний дистрес і порушення легеневої гемодинаміки сприяють потенційному виникненню ЕД.

На тлі пандемії COVID-19 важливо враховувати вплив стресу та занепокоєння щодо фізичного здоров'я для чоловіків з ЕД. Психологічні та психічні проблеми можуть призвести до розвитку ЕД або погіршення ЕД у чоловіків із вже наявною ЕД, оскільки раніше було встановлено, що ЕД виявляють в 1,3–2,3 рази частіше у людей з тривожністю та депресією [45, 46].

Негативний вплив на ЕД можуть мати неврологічні ефекти, які спостерігаються в деяких випадках COVID-19 та розвиваються через пряме інфекційне ураження (шляхи кровообігу та нейронного шляху), гіпоксію та пошкодження імунітету [34, 47]. Нейрогенна ЕД становить приблизно 10–19% усіх випадків ЕД у чоловіків, які перенесли COVID-19. Величезна різноманітність етіологічних факторів, пов'язаних із нейрогенними факторами, що сприяють ЕД, у поєднанні з багатовимірними ефектами COVID-19 демонструють

важливість подальшого вивчення впливу COVID-19 на нервову систему [47, 48].

У китайських чоловіків, які перенесли COVID-19, погіршення еректильної функції спостерігалось у 31,9%, здатність контролювати еякуляцію – у 17,9% за показниками IIEF-5 [49]. Водночас у них фіксували вірогідно вищий загальний тривожний розлад, зниження частоти статевих актів та депресію.

Нарешті, розвиток ЕД у чоловіків, які перенесли COVID-19 може асоціюватися з ендокринними механізмами. COVID-19 характеризується станом гіперзапалення, спричиненого тими ж запальними цитокінами, які, як виявлено, пов'язані з клінічним прогресуванням сексуальної дисфункції (фактор некрозу пухлини [ФНП]- $\alpha$ , інтерлейкін [IL]-6 та IL-1 $\beta$ ) [33]. Хоча було показано, що COVID-19 викликає системне запалення, що спричиняє ураження багатьох органів, ступінь його впливу на сечостатеву систему ще недостатньо вивчена. Висунуто припущення, що пошкодження яєчок може виникнути після інфікування COVID-19 [50]. Вплив на тканину яєчка може порушити продукцію тестостерону, що, зі свого боку, пов'язано з розвитком ЕД. Більш імовірним ефектом дефіциту тестостерону в результаті інфекції COVID-19 є зниження сексуального лібідо [33].

Деякі автори вважають, що ЕД може бути вторинною по відношенню до розвитку гіпогонадизму. Було зазначено, що гіперзапальний стан, типовий для інфекції COVID-19, характеризується цитокінами, які також пов'язані з погіршенням чоловічої сексуальної дисфункції, включаючи TNF- $\alpha$ , IL-6 та IL-1 $\beta$  [51]. Ці цитокіни також асоційовані з розвитком гіпогонадизму у чоловіків, і, що цікаво, було виявлено зв'язок між інфекцією COVID-19 і подальшим розвитком гіпогонадизму. Низькі рівні тестостерону в крові, які фіксують у чоловіків, можуть спричинювати розвиток більшого фонового системного запалення, серцево-судинних та метаболічних захворювань, а також дисфункції імунної системи внаслідок інфекції COVID-19, отже, потенційно посилюючи довготривалі наслідки вірусу.

Визначення концентрації загального тестостерону (Тзаг) в крові у 90 чоловіків із COVID-19 засвідчило, що у 66 чоловіків із важким перебігом COVID-19 медіана [міжквартильний діапазон] концентрації Т в крові була нижчою в день 0 (53 [18–114] нг/дл проти 151 [95–217] нг/дл;  $p=0,01$ ) і на день 3 (19 [6–68] нг/дл проти 111 [49–274] нг/дл;  $p=0,006$ ) порівняно з 24 чоловіками з більш легким перебігом COVID-19 [53]. Концентрації Т в крові були обернено асоційовані з концентраціями IL-6 ( $\beta=-0,43$ ; 95% ДІ: від -0,52 до -0,17;  $p<0,001$ ), С-реактивного білка ( $p=0,004$ ). Концентрації естрадіолу та IGF-1 в крові не були пов'язані з тяжкістю COVID-19 у чоловіків. Отримані результати засвідчили, що нижча концентрація Тзаг в крові під час госпіталізації чоловіків із COVID-19 асоційована зі збільшенням тяжкості захворювання та ступенем запалення [52].

Пошкодження ендотелію SARS-COV-2, асоційоване з ендотеліальною експресією АПФ2, у поєднанні з роллю тестостерону в модуляції функції ендотелію [33]. Крім того, збільшення маси тіла в результаті пандемії може мати довготривалий негативний вплив на



ризик розвитку ЦД, гіпертонії та серцево-судинних захворювань, які пов'язані з ЕД [54]. З рівнями Т у крові тісно пов'язані прозапальні цитокіни, оскільки у пацієнтів з гіпогонадизмом спостерігаються підвищені концентрації TNF- $\alpha$ , IL-6 та IL-1 $\beta$ , що в кінцевому підсумку погіршує ендотеліальну функцію, а також і еректильну функцію.

Отже, у тих, хто перехворів на COVID-19, більша ймовірність розвитку тяжких серцево-судинних наслідків. Однак лікування не звільняє від можливих побічних ефектів, серед яких надзвичайно часто зустрічаються сексуальні дисфункції. Такі препарати, як  $\beta$ -блокатори та антигіпертензивні засоби, які зазвичай використовуються у пацієнтів із COVID-19, можуть порушувати сексуальну функцію [55].

Ендокринні розлади є відомими факторами ризику розвитку та прогресування статевої дисфункції у чоловіків. У пацієнтів із тривалим перебігом COVID-19 спостерігається зниження рівня Т у крові, що підкреслює ризик розвитку стійкого субклінічного гіпогонадизму після перенесеної інфекції COVID-19, потенційно впливаючи на імунну відповідь [56], а також на репродуктивне здоров'я [57]. Більше того, у пацієнтів із нижчим рівнем Т в крові спостерігався більш тяжкий перебіг COVID-19 [52, 53]. Вважають, що Т є маркером, асоційованим із більш тяжким перебігом COVID-19 [58] і може відігравати захисну роль у чоловіків.

Вважають, що нижчі рівні загального та вільного Т діють як провісники несприятливого прогнозу у чоловіків SARS-CoV-2 [52], хоча неясно, є цей гіпогонадизм постійним чи тимчасовим. Тестостерон діє як модулятор функції ендотелію і пригнічує запалення, підвищуючи рівні протизапальних цитокінів (таких як IL-10) і знижуючи рівні прозапальних цитокінів, таких, як TNF- $\alpha$ , IL-6 та IL-1 $\beta$  [57]. Отже, можна припустити, що зниження рівня Т у крові може бути однією з причин великої різниці в показниках смертності та госпіталізації між чоловіками та жінками, а також може пояснити, чому SARS-CoV-2 найчастіше інфікує літніх чоловіків.

Численні докази підтверджують думку про те, що еректильна функція може використовуватися як маркер системного здоров'я загалом і роботи судин зокрема, а також те, що еректильна функція може бути предиктором серцевих захворювань. Цілісність судин необхідна для нормальної еректильної функції, а пошкодження судин, пов'язане з COVID-19, ймовірно, призводить до порушення судинного русла члена та ЕД [18].

Отже, порушення цілісності судин, скомпрометований ендотелій і зростання рівня цитокінів є загальними (спільними) ознаками як ЕД, так і інфекції COVID-19 [12], що може підкреслювати прогресування механізмів ускладнень при обох захворюваннях.

Переконливі докази, накопичені за останні десятиліття, підтверджують, що еректильна функція є суттєвим сурогатним маркером системного здоров'я взагалі і стану судин зокрема [59], оскільки має багато факторів ризику, пов'язаних із серцево-судинними захворюваннями. В літературі описано рівняння ЕД = ЕД (ендотеліальна дисфункція дорівнює еректильній дисфункції, і навпаки [70], оскільки цілісність судин

необхідна для забезпечення еректильної функції, а пошкодження судин, пов'язане з COVID-19, ймовірно, вплине на крихке судинне русло статевого члена, що призведе до порушення еректильної функції [18, 20]. З іншого боку, епідеміологічні дані також підкреслили зв'язок між ЕД та імунно-запальною системою ризику [61], а COVID-19 характеризується станом гіперзапалення, якому сприяють підвищені рівні TNF- $\alpha$ , IL-6 та IL-1 $\beta$  у крові, і ці запальні цитокіни є асоційовані з клінічним прогресуванням ЕД [51].

Враховуючи, що еректильна функція є предиктором ССЗ [62], дослідження того, чи розвивається ЕД у пацієнтів із COVID-19 також може бути хорошим сурогатним маркером загальної серцево-судинної функції, покращуючи догляд за пацієнтами та якість їхнього життя. Оскільки ЕД є вищою у чоловіків з інфекцією COVID-19 в анамнезі [30, 33], дослідники припускають, що ураження еректильної функції, яке спостерігається при тяжких формах COVID-19, є результатом ендотеліальної дисфункції, що розвивається внаслідок прямої дії інфекції та системної запальної відповіді. Вважають, що існує вірогідний зв'язок між інфекцією COVID-19 і новим діагнозом ЕД у дорослих чоловіків.

Основні механізми, залучені в ендотеліальну дисфункцію, включають підвищений окислювальний стрес, зниження рівня ендотеліальної синтази оксиду азоту, стрес ендоплазматичного ретикулуму та зміну експресії фактора росту ендотелію судин, що викликає судинні ускладнення, такі, як мікросудинні захворювання та захворювання коронарних артерій [63].

ЕД, що проявляється під час COVID-19, може бути сигналом основного серцево-судинного захворювання і може надати можливості для більш ранньої оцінки судинної дисфункції. ЕД, як сурогатний маркер серцево-судинного та/або легеневого здоров'я, може стати надзвичайно цінним як швидка та недорога оцінка першої лінії серцево-судинних ускладнень для тих, хто переніс COVID-19 [33].

## ВИСНОВКИ

На сьогодні існує достатньо обґрунтованих підстав очікувати вплив негативних наслідків COVID-19 на сексуальне та репродуктивне здоров'я чоловіків як у короткостроковій, так і в довгостроковій перспективі. Еректильна функція, як маркер серцево-судинного здоров'я, також може розглядатися як швидка та недорога оцінка серцево-судинних ускладнень для тих, хто переніс COVID-19.

**Особистий внесок:** Лучицький Є.В. – концепція роботи, аналіз літератури, написання та оформлення статті; Лучицький В.Є. – аналіз літератури, написання статті; Зубкова Г.А. – аналіз літератури, написання статті; Рибальченко В.М. – аналіз літератури; Складанна І.І. – аналіз літератури.

**Фінансування:** стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування Національної академії медичних наук України.

**Декларація з етики:** автори задекларували відсутність конфлікту інтересів і фінансових зобов'язань.



**Відомості про авторів**

**Лучицький Євген Васильович** – д-р мед. наук, проф., завідувач, відділ репродуктивної ендокринології, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ  
ORCID: 0000-0003-4894-5110

**Лучицький Віталій Євгенович** – д-р мед. наук, ст. науковий співробітник, провідний науковий співробітник, відділ репродуктивної ендокринології, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ. *E-mail: vitaliyhuchytskiy@gmail.com*  
ORCID: 0000-0002-3515-3264

**Зубкова Галина Анатоліївна** – канд. біол. наук, ст. науковий співробітник, головний науковий співробітник, відділ репродуктивної ендокринології, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ  
ORCID: 0000-0001-9555-1689

**Рибальченко Вікторія Михайлівна** – ст. науковий співробітник, відділ репродуктивної ендокринології, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ  
ORCID: 0000-0001-9971-3526;

**Складання Інна Іванівна** – мол. науковий співробітник, відділ репродуктивної ендокринології, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ  
ORCID: 0000-0003-4456-8960

**Information about the authors**

**Luchytskiy Yevhen V.** – MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Reproductive Endocrinology, State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv

ORCID 0000-0003-4894-5110

**Luchytskiy Vitaliy E.** – MD, PhD, DSc, Senior Researcher, Leading Researcher, Department of Reproductive Endocrinology, State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Kyiv. *E-mail: vitaliyhuchytskiy@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-3515-3264

**Zubkova Halyna A.** – Candidate of Biology Sciences, Senior Researcher, Head Researcher, Department of Reproductive Endocrinology, State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv

ORCID: 0000-0001-9555-1689

**Rybal'chenko Viktoriya M.** – Senior Researcher, Department of Reproductive Endocrinology, State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv

ORCID: 0000-0001-9971-3526

**ПОСИЛАННЯ**

- Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet*. 2020;395(10226):809-15. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30360-3.
- Gallo MB, Aghagholi G, Lavine K, Yang L, Siff EJ, Chiang SS, et al. Predictors of COVID-19 severity: A literature review. *Rev Med Virol*. 2021;31(1):1-10. doi: 10.1002/rmv.2146.
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- He Y, Wang J, Ren J, Zhao Y, Chen J, Chen X. Effect of COVID-19 on male reproductive sSystem - A systematic review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:677701. doi: 10.3389/fendo.2021.677701.
- Meng TT, Dong RJ, Li TG. Relationship between COVID-19 and the male reproductive system. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021;25(2):1109-13. doi: 10.26355/eurrev\_202101\_24682.
- Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507-13. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
- Fang D, Peng J, Liao S, Tang Y, Cui W, Yuan Y, et al. An online questionnaire survey on the sexual life and sexual function of Chinese adult men during the Coronavirus disease 2019 Epidemic. *Sex Med*. 2021;9(1):100293. doi: 10.1016/j.esxm.2020.100293.
- Sansone A, Mollaioli D, Ciocca G, Colonnello E, Limoncin E, Balercia G, Jannini EA. "Mask up to keep it up": Preliminary evidence of the association between erectile dysfunction and COVID-19. *Androl*. 2021;9(4):1053-9. doi: 10.1111/andr.13003.
- Bakr AM, El-Sakka AI. Erectile dysfunction among patients and health care providers during COVID-19 pandemic: A systematic review. *Int J Impotence Res*. 2022;34(2):145-51. doi: 10.1038/s41443-021-00504-w.
- Sansone A, Mollaioli D, Limoncin E, Ciocca G, Bacc NH, Cao TN, et al. The sexual long COVID (SLC): Erectile dysfunction as a biomarker of systemic complications for COVID-19 long haulers. *Sex Med Rev*. 2022;10(2):271-85. doi: 10.1016/j.esxm.2021.11.001.
- Hu B, Huang S, Yin L. The cytokine storm and COVID-19. *J Med Virol*. 2021;93(1):250-6. doi: 10.1002/jmv.26232.
- Blick C, Ritchie RW, Sullivan ME. Is erectile dysfunction an example of abnormal endothelial function? *Curr Vasc Pharmacol*. 2016;14(2):163-7. doi: 10.2174/1570161114666151202205950.
- Yafi FA, Jenkins L, Albersen M, Corona G, Isidori AM, Goldfarb S, et al. Erectile dysfunction. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16003. doi: 10.1038/nrdp.2016.3.
- Imprialos KP, Stavropoulos K, Doumas M, Tziomalos K, Karagiannis A, Athyros VG. Sexual dysfunction, cardiovascular risk and effects of pharmacotherapy. *Curr Vasc Pharmacol*. 2018;16(2):130-42. doi: 10.2174/1570161115666170609101502.
- Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):811-8. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1017.
- Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(6):363-74. doi: 10.1038/s41577-020-0311-8.
- Jose RJ, Manuel A. COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation. *Lancet Respir Med*. 2020;8(6):e46-7. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30216-2.
- Liu PP, Blet A, Smyth D, Li H. The Science Underlying COVID-19: Implications for the Cardiovascular System. *Circulation*. 2020;142(1):68-78. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047549.
- Menter T, Haslbauer JD, Nienhold R, Savic S, Hopfer H, Deigendesch N, et al. Postmortem examination of COVID-19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings in lungs and other organs suggesting vascular dysfunction. *Histopathol*. 2020;77(2):198-209. doi: 10.1111/his.14134.
- Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10234):1417-8. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
- Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, Cecconi M, Ferrazzi P, Sebastian T, et al. Humanitas COVID-19 Task Force. Venous and arterial thromboembolic complica-

- tions in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res.* 2020;191:9-14. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.024.
22. Sardu C, Gambardella J, Morelli MB, Wang X, Marfella R, Santulli G. Hypertension, thrombosis, kidney failure, and diabetes: Is COVID-19 an endothelial disease? A comprehensive evaluation of clinical and basic evidence. *J Clin Med.* 2020;9(5):1417. doi: 10.3390/jcm9051417.
23. Jung F, Krüger-Genge A, Franke RP, Hufert F, Küpper JH. COVID-19 and the endothelium. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2020;75(1):7-11. doi: 10.3233/CH-209007.
24. Pons S, Fodil S, Azoulay E, Zafrani L. The vascular endothelium: the cornerstone of organ dysfunction in severe SARS-CoV-2 infection. *Crit Care.* 2020;24(1):353. doi: 10.1186/s13054-020-03062-7.
25. Sykes DL, Holdsworth L, Jawad N, Gunasekera P, Morice AH, Crooks MG. Post-COVID-19 Symptom Burden: What is Long-COVID and How Should We Manage It? *Lung.* 2021;199(2):113-9. doi: 10.1007/s00408-021-00423-z.
26. Mandal S, Barnett J, Brill SE, Brown JS, Denny EK, Hare SS, et al. 'Long-COVID': a cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalisation for COVID-19. *Thorax.* 2021;76(4):396-8. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-215818.
27. Oran DP, Topol EJ. Prevalence of asymptomatic SARS-CoV-2 infection: A narrative review. *Ann Intern Med.* 2020;173(5):362-7. doi: 10.7326/M20-3012.
28. Long QX, Tang XJ, Shi QL, Li Q, Deng HJ, Yuan J, et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nat Med.* 2020;26(8):1200-4. doi: 10.1038/s41591-020-0965-6.
29. Suárez-Reyes A, Villegas-Valverde CA. Implications of low-grade inflammation in SARS-CoV-2 immunopathology. *MEDICC Rev.* 2021;23(2):42. doi: 10.37757/MR2021.V23.N2.4.
30. Kresch E, Achua J, Saltzman R, Khodamoradi K, Arora H, Ibrahim E, et al. COVID-19 endothelial dysfunction can cause erectile dysfunction: histopathological, immunohistochemical, and ultrastructural study of the human penis. *World J Mens Health.* 2021;39(3):466-9. doi: 10.5534/wjmh.210055.
31. Gratzke C, Angulo J, Chitaley K, Dai YT, Kim NN, Paick JS, et al. Anatomy, physiology, and pathophysiology of erectile dysfunction. *J Sex Med.* 2010;7(1 Pt 2):445-75. doi: 10.1111/j.1743-6109.2009.01624.x.
32. Vlachopoulos CV, Terentes-Printzios DG, Ioakeimidis NK, Aznaouridis KA, Stefanadis Cl. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2013;6(1):99-109. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.112.966903.
33. Sansone A, Mollaolioli D, Ciocca G, Limoncin E, Colonnello E, Vena W, Janini EA. Addressing male sexual and reproductive health in the wake of COVID-19 outbreak. *J Endocrinol Invest.* 2021;44(2):223-31. doi: 10.1007/s40618-020-01350-1.
34. Abbas AM, Fathy SK, Khamees AA, Salem AS, Ahmed L. A focused review on the genital and sexual affection of COVID-19 patients. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2020;49(8):101848. doi: 10.1016/j.jogoh.2020.101848.
35. Haghpanah A, Masjedi F, Alborzi S, Hosseinpour A, Dehghani A, Malekmakan L, Roozbeh J. Potential mechanisms of SARS-CoV-2 action on male gonadal function and fertility: Current status and future prospects. *Andrologia.* 2021;53(1):e13883. doi: 10.1111/and.13883.
36. Schulster M, Bernie AM, Ramasamy R. The role of estradiol in male reproductive function. *Asian J Androl.* 2016;18(3):435-40. doi: 10.4103/1008-682X.173932.
37. Shen Q, Xiao X, Aierken A, Yue W, Wu X, Liao M, et al. The ACE2 expression in Sertoli cells and germ cells may cause male reproductive disorder after SARS-CoV-2 infection. *J Cell Mol Med.* 2020;24(16):9472-7. doi: 10.1111/jcmm.15541.
38. Nobre PJ. Psychological determinants of erectile dysfunction: testing a cognitive-emotional model. *The Journal of Sexual Medicine.* 2010;7(4 Pt1):1429-37. doi: 10.1111/j.1743-6109.2009.01656.x.
39. Katz J, Yue S, Xue W, Gao H. Increased odds ratio for erectile dysfunction in COVID-19 patients. *J Endocrinol Invest.* 2022;45(4):859-64. doi: 10.1007/s40618-021-01717-y.
40. Karagöz MA, Gül A, Borg C, Erihan İB, Uslu M, Ezer M, et al. Influence of COVID-19 pandemic on sexuality: a cross-sectional study among couples in Turkey. *Int J Impot Res.* 2020;33(8):815-23. doi: 10.1038/s41443-020-00378-4.
41. Hariugsakul K, Wainipitong S, Phannajit J, Paitoonpong L, Tantiwongse K. Erectile dysfunction among Thai patients with COVID-19 infection. *Transl Androl Urol.* 2021;10(12):4376-83. doi: 10.21037/tau-21-807.
42. Chu KY, Nackeeran S, Horodyski L, Masterson TA, Ramasamy R. COVID-19 infection is associated with new onset erectile dysfunction: insights from a National registry. *Sex Med.* 2022;10(1):100478. doi: 10.1016/j.esxm.2021.100478.
43. Duran MB, Yildirim O, Kizilkan Y, Tosun C, Cirakoglu A, Gultekin MH, et al. Variations in the number of patients presenting with andrological problems during the coronavirus disease 2019 pandemic and the possible reasons for these variations: A multicenter study. *Sex Med.* 2021;9(1):100292. doi: 10.1016/j.esxm.2020.100292.
44. Hsieh TC, Edwards NC, Bhattacharyya SK, Nitschelm KD, Burnett AL. The epidemic of COVID-19-related erectile dysfunction: A scoping review and health care perspective. *Sex Med Rev.* 2022;10(2):286-310. doi: 10.1016/j.sxmr.2021.09.002.
45. Pennanen-lire C, Preira-Lourenço M, Padoa A, Ribeiro A, Samico A, Gressler M, et al. Sexual health implications of COVID-19 pandemic. *Sex Med Rev.* 2021;9(1):3-14. doi: 10.1016/j.sxmr.2020.10.004.
46. Dunn KM, Croft PR, Hackett GI. Association of sexual problems with social, psychological, and physical problems in men and women: a cross sectional population survey. *J Epidemiol Community Health.* 1999;53(3):144-8. doi: 10.1136/jech.53.3.144.
47. Wu Y, Xu X, Chen Z, Duan J, Hashimoto K, Yang L, et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav Immun.* 2020;87:18-22. doi: 10.1016/j.bbi.2020.03.031.
48. Thomas C, Konstantinidis C. Neurogenic erectile dysfunction. Where do we stand? *Medicines (Basel).* 2021;8(1):3. doi: 10.3390/medicines8010003.
49. Fang D, Peng J, Liao S, Tang Y, Cui W, Yuan Y, et al. An online questionnaire survey on the sexual life and sexual function of Chinese adult men during the Coronavirus disease 2019 Epidemic. *Sex Med.* 2021;9(1):100293. doi: 10.1016/j.esxm.2020.100293.
50. Roychoudhury S, Das A, Jha NK, Kesari KK, Roychoudhury S, Jha SK, et al. Viral pathogenesis of SARS-CoV-2 infection and male reproductive health. *Open Biol.* 2021;11(1):200347. doi: 10.1098/rsob.200347.
51. Pedersen SF, Ho YC. SARS-CoV-2: a storm is raging. *J Clin Invest.* 2020;130(5):2202-5. doi: 10.1172/JCI137647.
52. Rastrelli G, Di Stasi V, Inglese F, Beccaria M, Garuti M, Di Costanzo D, et al. Low testosterone levels predict clinical adverse outcomes in SARS-CoV-2 pneumonia patients. *Andrology.* 2021;9(1):88-98. doi: 10.1111/andr.12821.
53. Dhindsa S, Zhang N, McPhaul MJ, Wu Z, Ghoshal AK, Erlich EC, et al. Association of circulating sex hormones with inflammation and disease severity in patients with COVID-19. *JAMA Netw Open.* 2021;4(5):e2111398. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.11398.
54. Sathyanarayana Rao TS, Andrade C. Sexual behavior in the days of COVID-19. *J Psychosex Health.* 2020;2(2):111-2. doi: 10.1177/2631831820934987.
55. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential effects of coronaviruses on the cardiovascular system: A review. *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):831-40. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1286.
56. Moreno-Perez O, Merino E, Alfayate R, Torregrosa ME, Andres M, Leon-Ramirez JM, et al. COVID19-ALC Research group. Male pituitary-gonadal axis dysfunction in post-acute COVID-19 syndrome-prevalence and associated factors: A Mediterranean case series. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2022;96(3):353-62. doi: 10.1111/cen.14537.
57. Corona G, Baldi E, Isidori AM, Paoli D, Pallotti F, De Santis L, et al. SARS-CoV-2 infection, male fertility and sperm cryopreservation: a position statement of the Italian Society of Andrology and Sexual Medicine (SIAMS) (Società Italiana di Andrologia e Medicina della Sessualità). *J Endocrinol Invest.* 2020;43(8):1153-7. doi: 10.1007/s40618-020-01290-w.
58. Peckham H, de Grujter NM, Raine C, Radziszewska A, Ciurrian C, Wedderburn LR, et al. Male sex identified by global COVID-19 meta-analysis as a risk factor for death and ICU admission. *Nat Commun.* 2020;11(1):6317. doi: 10.1038/s41467-020-19741-6.
59. Wambier CG, Goren A, Vaño-Galván S, Ramos PM, Ossimetha A, Nau G, et al. Androgen sensitivity gateway to COVID-19 disease severity. *Drug Dev Res.* 2020;81(7):771-6. doi: 10.1002/ddr.21688.
60. Guay AT. ED2: erectile dysfunction = endothelial dysfunction. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2007;36(2):453-63. doi: 10.1016/j.ecl.2007.03.007.
61. Salonia A, Bettocchi C, Boeri L, Capogrosso P, Carvalho J, Cilesiz NC, et al. EAU Working Group on Male Sexual and Reproductive Health. European Association of Urology Guidelines on Sexual and Reproductive Health-2021 Update: Male Sexual Dysfunction. *Eur Urol.* 2021;80(3):333-57. doi: 10.1016/j.eururo.2021.06.007.
62. Kloner RA. Erectile dysfunction as a predictor of cardiovascular disease. *Int J Impot Res.* 2008;20(5):460-5. doi: 10.1038/ijir.2008.20.
63. Mazzotta F, Troccoli T. Acute acro-ischemia in the child at the time of COVID-19. *Eur J Pediatr Dermatol.* 2020;30(2):71-4. doi: 10.26326/2281-9649.30.2.2102.

Стаття надійшла до редакції 10.10.2022. – Дата першого рішення 14.10.2022. – Стаття подана до друку 18.11.2022

# Діагностика та лікування гіперактивного сечового міхура у чоловіків молодого віку

О.Д. Нікітін, Г.Д. Резніков

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

**Мета дослідження:** аналіз можливостей діагностики та різних методів лікування гіперактивного сечового міхура у пацієнтів молодого віку із симптомами нижніх сечових шляхів (СНСШ).

**Матеріали та методи.** У дослідженні взяли участь 40 чоловіків, які були розподілені на дві групи. В основну групу включено 24 пацієнти з уродинамічним діагнозом гіперактивного сечового міхура (ГАСМ), які проходили лікування з приводу СНСШ. Вік пацієнтів коливався у межах 21–37 років (у середньому –  $28,5 \pm 2,4$  року). До контрольної групи увійшли 16 чоловіків віком 21–48 років (у середньому –  $36,32 \pm 2,34$  року), в яких СНСШ були відсутні.

Пацієнтам було проведено комплексне уродинамічне дослідження (КУДД) з метою уточнення діагнозу, формування подальшої тактики лікування, а також з'ясування ступеня функціональних порушень акту сечовипускання. Завданням лікування ГАСМ у клінічному плані був контроль мимовільних скорочень сечового міхура для нормалізації якості життя пацієнта. У 14 (58,3%) пацієнтів основної групи було використано соліфенацин у дозі 10 мг, у 10 (41,7%) чоловіків застосовували мірабегрон у дозі 50 мг.

**Результати.** Безпосередні результати терапії першої лінії враховували через 1 міс і тоді ухвалювали рішення щодо продовження лікування або про зміну лікувальної тактики. Під час оцінювання ефективності терапії було відзначено, що терапія першої лінії була ефективною в 11 (45,8%) хворих, а у 13 (54,2%) пацієнтів ефект був відсутній.

За відсутності результатів медикаментозного лікування ГАСМ протягом 1 міс у 8 із 13 пацієнтів призначали лікування препаратом другої лінії – інтрадетрузорними ін'єкціями ботоксу.

Під час аналізу даних КУДД, виконаного через 12–18 міс після першої ін'єкції ботоксу, була зафіксована позитивна динаміка терапії.

**Висновки.** Комплексне уродинамічне дослідження – надійний метод діагностики і контролю терапії. Його виконують за наявності гіперактивного сечового міхура (ГАСМ). Доведено, що при початково ефективній медикаментозній терапії першої лінії у молодих чоловіків вона залишалася ефективною і в більш тривалі терміни спостереження. За неефективності першої лінії терапії ін'єкції ботулотоксину у молодих чоловіків із ГАСМ призводили до деякого зниження тону детрузора. Проте у клінічному плані цей вид терапії сприяв значному поліпшенню якості життя пацієнтів і нормалізації уродинамічних показників.

**Ключові слова:** симптоми нижніх сечових шляхів, гіперактивний сечовий міхур, комплексне уродинамічне дослідження, медикаментозне лікування, малоінвазивне лікування.

## Diagnosis and treatment of overactive bladder in young men

O.D. Nikitin, H.D. Reznikov

**The objective:** to analyze the diagnostic capabilities and various methods of treatment of overactive bladder in young patients with lower urinary tract symptoms (LUTS).

**Materials and methods.** The study involved 40 men who were divided into two groups. The main group included 24 patients with urodynamic diagnosis of overactive bladder (OAB) who were treated for LUTS. The age of patients ranged from 21-37 years old (mean age –  $28.5 \pm 2.4$  years). The control group included 16 men 21-48 years old (mean age –  $36.32 \pm 2.34$  years) without LUTS. The patients had complex urodynamic testing (UDT) for the diagnosis, the treatment management, and to determine the degree of functional disorders of the urination.

The clinical task of treatment of OAB was to control the involuntary contractions of the bladder to normalize the quality of patient's life. In 14 (58.3%) patients of the main group solifenacin at a dose of 10 mg was used, in 10 (41.7%) men – mirabegron at a dose of 50 mg.

**Results.** The results of the first line therapy were studied in 1 month and then a decision was made to continue treatment or to change the medical approach. During the evaluation of the effectiveness of therapy, it was determined that the first line therapy was effective in 11 (45.8%) patients, and in 13 (54.2%) patients there was effect.

In the absence of the results of medication treatment of OAB in 1 month in 8 out of 13 patients the treatment with the second line drug was prescribed – intradetruse injections of Botox.

During the analysis of complex UDT after 12-18 months of the first injection of Botox, positive dynamics of therapy was established.

**Conclusions.** Complex urodynamic testing is a reliable method of diagnosis and control of therapy. It is performed in the presence of overactive bladder (OAB). It is proved that if initially first-line drug therapy in young men is effective, it remained efficacy in longer period. If the first line therapy by botulotoxin injection in young men with OAB is not effective this led to some reduction in the tone of the detrusor. However, clinically this type of therapy has contributed to a significant improvement in the patient's quality of life and the normalization of urodynamic.

**Keywords:** lower urinary tract symptoms, overactive bladder, complex urodynamic testing, medication treatment, minimally invasive treatment.



Наявність симптомів нижніх сечових шляхів (СНСШ) у чоловіків зазвичай асоціюється з віком, а також із наявністю змін у передміхуровій залозі і супутньою інфравезикальною обструкцією [1, 2]. Молоді чоловіки (згідно з класифікацією Всесвітньої організації охорони здоров'я, до осіб молодого віку належать люди від 18 до 44 років) із СНСШ є групою, відмінною від літніх чоловіків із такими самими симптомами. Епідеміологічна картина чоловіків молодого віку із СНСШ свідчить про те, що основною патологією, найімовірніше, є доброякісна гіперплазія передміхурової залози [3, 4].

Проте у молодих чоловіків із СНСШ етіологія різноманітніша. Зокрема вона охоплює широкий спектр симптомів, які пов'язані з наповненням сечового міхура, сечовипусканням або періодом безпосередньо після сечовипускання [5, 6]. У чоловіків віком до 39 років СНСШ найчастіше виникали при наповненні сечового міхура порівняно з явищами інфравезикальної обструкції – 37,5% і 19,9% відповідно [7–9].

Симптоми наповнення зазвичай також описують як «іригативні симптоми» і часто поєднують із синдромом гіперактивного сечового міхура (ГАСМ), тоді як симптоми спорожнення асоціюються із «симптомами обструкції» або інфравезикальною обструкцією (ІВО) [10–12].

Симптоми наповнення виникають під час фази накопичення сечі, коли сечовий міхур наповнюється та утримує сечу, що зазвичай включає прискорене сечовипускання в денний час, ніктурію, імперативні позиви і нетримання сечі [13–15]. З іншого боку, симптоми спорожнення виникають під час сечовипускання, а саме: повільний або слабкий струмінь сечі, переривчастий струмінь, нерішучість на початку сечовипускання і напруг при сечовипусканні. Симптоми спорожнення можуть бути пов'язані з обструкцією відтоку сечі із сечового міхура або зниженням здатності сечового міхура генерувати достатню силу для спорожнення [16, 17].

Симптоми виникають після припинення сечовипускання і відчуються як неповне спорожнення і підтікання або мимовільну втрату сечі, яка виникає відразу після припинення акту довільного сечовипускання [18, 19]. Під час фази сечовипускання при комплексному уродинамічному дослідженні (КУДД) електроміографія тазового дна допомагає визначити скорочувальну здатність сечового міхура, його спорожнення і координацію з уретральним сфінктером. Також можуть бути виконані провокаційні маневри для оцінювання утримання сечі і сфінктерної недостатності [20, 21].

Анатомічні причини СНСШ часто діагностують або підтверджують за допомогою цистоуретроскопії, тоді як КУДД особливо корисно під час оцінювання неврологічної дисфункції або при ушкодженні спинного мозку. КУДД також може мати вирішальне значення для з'ясування неонкологічних, візуально нічим не примітних причин СНСШ, таких, як первинна обструкція шийки сечового міхура і дисфункція сечовипускання [22, 23].

Отже, діагностика порушень сечовипускання у пацієнтів молодого віку, враховуючи результати КУДД, є

актуальною проблемою, оскільки дозволяє своєчасно і з високою точністю правильно діагностувати ступінь захворювання та призначати ефективну терапію [24, 25].

**Мета дослідження:** вивчення можливостей діагностики та різних видів лікування гіперактивного сечового міхура у пацієнтів молодого віку із СНСШ.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Уродинамічний діагноз ГАСМ було встановлено у 24 пацієнтів, які проходили лікування з приводу СНСШ в урологічному відділенні міської лікарні № 2 м. Краматорськ та в урологічному відділенні міської лікарні № 1 м. Маріуполь. Вік пацієнтів коливався від 21 до 37 років (у середньому –  $28,5 \pm 2,4$  року).

До контрольної групи увійшли 16 чоловіків віком 21–48 років (у середньому –  $36,32 \pm 2,34$  року), в яких СНСШ були відсутні.

Основним методом обстеження хворих стало комплексне уродинамічне дослідження з використанням уродинамічної системи «Laborie Delphis» (Канада).

Це дослідження включало два компоненти. Цистометрія наповнення – безперервне заповнення рідиною сечового міхура трансуретральним або надлобковим доступом із вимірюванням внутрішньоміхурового і внутрішньочеревного тиску та відображенням тиску детрузора, зокрема під час «кашльової» проби. Цистометрію наповнення закінчували «дозволом на сечовипускання» або мимовільним виділенням вмісту сечового міхура. У цей момент виконували дослідження «тиск–потік» – вимірювання внутрішньоміхурового і внутрішньочеревного тиску (з моменту «дозволу на сечовипускання») з одночасним виконанням урофлоуметрії з наявністю трансуретрального (або надлобкового) катетера.

КУДД виконано у всіх пацієнтів з метою уточнення діагнозу, формування подальшої тактики лікування, а також з'ясування ступеня функціональних порушень акту сечовипускання.

Статистичне оброблення результатів дослідження виконували за допомогою програмного пакета Statistica 10.0 та Excel 2010. Кількісні та порядкові зміни порівнювали за допомогою критерію Стьюдента. У всіх процедурах статистичного аналізу рівень значущості  $p$  був рівним або менше 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У табл. 1 представлені результати КУДД у пацієнтів із ГАСМ.

На рис. 1 і 2 представлені варіанти ГАСМ в обстежених пацієнтів за даними КУДД.

Цистометричний об'єм сечового міхура – 111 мл. Швидкість наповнення – 30 мл/хв. Перший позив – при наповненні сечового міхура до 52 мл, нормальний позив – при наповненні до 97 мл, сильний позив – при наповненні 110 мл.

Сечовий міхур не комплаєнтний, відзначаються мимовільні скорочення детрузора до 15 см  $H_2O$  (фазова гіперактивність).  $Q_{max}$  – 21 мл/хв.  $P_{detmax}$  – 40 см  $H_2O$ .  $P_{det}Q_{max}$  – 37 см  $H_2O$ . Об'єм сечовипускання – 120 мл. Об'єм залишкової сечі – 0 мл. Діагноз: гіперактивний сечовий міхур.



При наповненні сечового міхура до 60 мл у хворого відзначаються мимовільні скорочення детрузора, які супроводжуються наростаючим почуттям позиву до сечовипускання, що набуває імперативного характеру. Урофлоуметрична крива стрімкого типу.

Цистометричний об'єм – 311 мл. Швидкість наповнення – 50 мл/хв. Перший позив – при наповненні сечового міхура до 146 мл, нормальний позив – при наповненні до 221 мл, сильний позив – при наповненні 311 мл.

Сечовий міхур комплаєнтний до об'єму 250 мл, коли з'являються мимовільні скорочення детрузора до 45 см H<sub>2</sub>O – термінальна гіперактивність. Q<sub>max</sub> – 28 мл/хв. P<sub>detmax</sub> – 45 см. P<sub>detQmax</sub> – 45 см H<sub>2</sub>O. Об'єм сечовипускання – 334 мл. Об'єм залишкової сечі – 0 мл. Діагноз: гіперактивний сечовий міхур.

У пацієнта, незважаючи на задовільний цистометричний об'єм, наприкінці фази наповнення відзначаються виражені гіперактивні скорочення сечового міхура (термінальна гіперактивність), що супроводжуються позивом неперекорної сили з епізодами нетримання сечі. Урофлоуметрична крива стрімкого типу.

Завданням лікування ГАСМ у клінічному плані був контроль мимовільних скорочень сечового міхура, що призвело б до нормалізації якості життя пацієнта. Водночас у 14 (58,3%) пацієнтів було використано соліфенацин у дозі 10 мг, у 10 (41,7%) чоловіків застосовували мірабегрон у дозі 50 мг.

Через 1 міс враховували безпосередні результати терапії першої лінії і ухвалювали рішення щодо продовження лікування або про зміну лікувальної тактики.

У табл. 2 наведено безпосередні результати медикаментозного лікування першої лінії пацієнтів із ГАСМ.

Під час оцінювання ефективності терапії було відзначено, що терапія першої лінії була ефективною в 11 (45,8%) хворих, а у 13 (54,2%) пацієнтів ефект був відсутній.

За відсутності результатів медикаментозного лікування ГАСМ протягом 1 міс у 8 із 13 пацієнтів призначали лікування препаратом другої лінії – інтрадетрузорними ін'єкціями ботоксу. Загалом виконували 20 ін'єкцій по 100 одиниць препарату. Для цього розчиняли його в 20 мл 0,9% фізіологічного розчину для ін'єкцій без консервантів. Ботокс вводили у вигляді ін'єкцій по 1 мл (5 од/мл) через 20 ділянок у м'яз детрузора сечового міхура. Розчинений

### Результати КУДД у пацієнтів із ГАСМ

Показник	Контрольна група, n=16	Пацієнти із ГАСМ, n=24
Цистометричний об'єм, мл	408,61±18,05	173,82±21,34+
Перше відчуття позиву, мл	167,09±17,32	64,21±9,47 +
Нормальний позив, мл	231,81±22,51	101,61±12,34 +
Максимальний позив, мл	321,20±18,24	205,32±26,34 +
P <sub>detQmax</sub> , см H <sub>2</sub> O	44,21±9,31	42,11±7,12*
P <sub>max</sub> , см H <sub>2</sub> O	53,29±6,87	49,93±5,21 *
Q <sub>max</sub> , мл	21,45±2,19	24,45±3,27*
Об'єм залишкової сечі, мл	9,23±1,34	10,23±2,04*

Примітки: \* – відмінності з контрольною групою статистично достовірні; + – відмінності зі значенням за попередній період статистично достовірні.

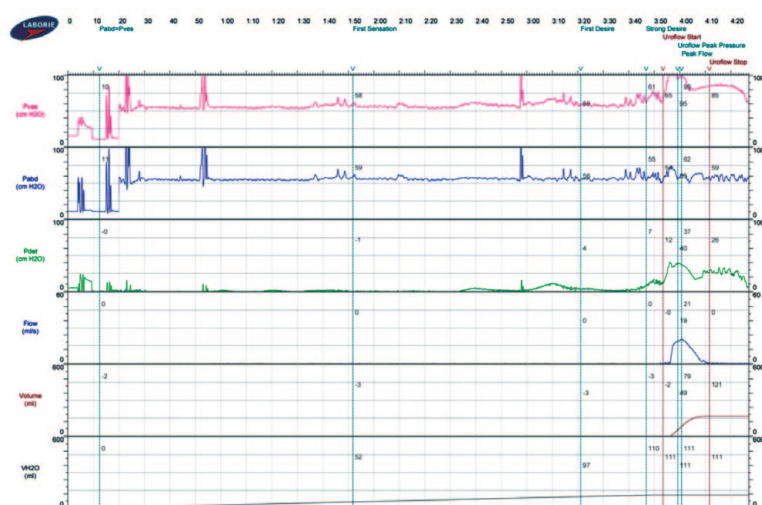


Рис. 1. Уродинамічне дослідження пацієнта К., 22 років



Рис. 2. Уродинамічне дослідження пацієнта Д., 26 років

## Безпосередні результати медикаментозного лікування пацієнтів із ГАСМ

Показник	QoL, балів		IPSS, балів		Середня функціональна місткість СМ, мл		Кількість сечовипускань	
	До лікування	Через 1 міс	До лікування	Через 1 міс	До лікування	Через 1 міс	До лікування	Через 1 міс
Контрольна група, n=16	1,09±0,52	-	4,17±0,39	-	210,38±7,43	-	7,94±0,09	-
Поліпшення, n=11	3,08±0,74 <sup>+</sup>	1,72±0,32 <sup>**</sup>	18,29±1,84 <sup>+</sup>	6,03±1,28 <sup>**</sup>	110,065,04 <sup>+</sup>	195,24±3,69 <sup>+#</sup>	16,07±1,32 <sup>+</sup>	9,24±0,91 <sup>+*</sup>
Без змін, n=13	3,21±0,54 <sup>+</sup>	2,84±0,97 <sup>!†</sup>	20,50±1,19 <sup>+</sup>	19,75±1,11 <sup>!†</sup>	93,75±4,05 <sup>+</sup>	124,56±6,85 <sup>!†</sup>	20,41±1,57 <sup>+</sup>	18,06±1,23 <sup>+*</sup>

Примітки: \* – відмінності з контрольною групою статистично достовірні; # – відмінності з контрольною групою статистично недостовірні; \* – відмінності зі значенням за попередній період статистично достовірні; † – відмінності зі значенням за попередній період статистично недостовірні.

Таблиця 3

## Результати медикаментозного лікування пацієнтів із ГАСМ через 12–18 міс

Показник	QoL, балів	IPSS, балів	Середня функціональна місткість СМ, мл	Кількість сечовипускань
Контрольна група, n=16	1,09±0,52	4,17±0,39	210,38±7,43	7,94±0,09
Через 1 міс, n=11	1,72±0,32 <sup>#</sup>	6,03±1,28 <sup>+</sup>	195,24±3,69 <sup>#</sup>	9,24±0,91 <sup>#</sup>
Через 12–18 міс, n=10	1,61±0,47 <sup>!†</sup>	4,69±0,96 <sup>!†</sup>	204,11±5,67 <sup>!†</sup>	7,41±0,71 <sup>!†</sup>

Примітки: \* – відмінності з контрольною групою статистично достовірні; # – відмінності з контрольною групою статистично недостовірні; \* – відмінності зі значенням за попередній період статистично достовірні; † – відмінності зі значенням за попередній період статистично недостовірні.

препарат вводили ex tempore. Для цієї процедури використовували жорсткий ін'єктор K. Storz 22 Fr. Жорсткі інструменти дозволяють швидше завершити процедуру і вимагають менш дорогих ін'єкційних голок. З цієї причини жорсткі ендоскопи мають переваги для використання пацієнтами під наркозом.

Сечоміхуровий трикутник традиційно залишали інтактним для профілактики міхурово-сечовідного рефлюксу. У більшості випадків також уникали ін'єкцій у дно сечового міхура, щоб мінімізувати ризик внутрішньоочеревинної ін'єкції. Операцію закінчували встановленням катетера Фолея 20 Fr.

Після процедури у пацієнтів до виходу з наркозу і впродовж декількох годин контролювали вітальні функції. Через 3–4 год після операції видаляли катетер Фолея, після сечовипускання виписували додому. Протягом 2–3 діб проводили антибіотикопрофілактику шляхом перорального вживання левофлоксацину. Незначна гематурія після операції зазвичай минала самостійно протягом 1–2 діб. Пацієнти перебували під амбулаторним наглядом протягом 1–2 тиж до настання терапевтичного ефекту. Будь-яких ускладнень під час операції або у найближчий післяопераційний період не відзначено у жодного з пацієнтів.

Через 12–18 міс були проаналізовані результати лікування хворих на ГАСМ. У табл. 3 наведено результати консервативної терапії пацієнтів із ГАСМ при ефективності медикаментозної терапії.

Показова також динаміка функціональних показників сечовипускання, виявлена при контрольному КУДД у ті самі терміни після початку лікування (табл. 4, табл. 5).

Позитивна динаміка зафіксована також і під час аналізу даних КУДД, виконаного через 12–18 міс після першої ін'єкції ботоксу (табл. 6).

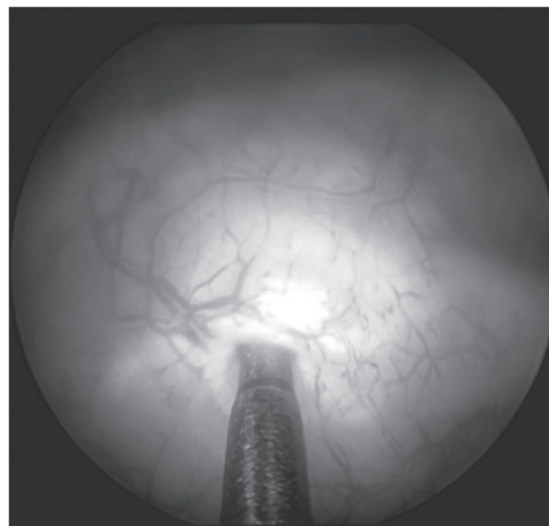


Рис. 3. Інтрадетрузорна ін'єкція ботоксу

Цистометричний об'єм у цих пацієнтів через 12–18 міс становив  $450,03 \pm 18,29$  мл, що було достовірно вище не лише ніж до початку лікування –  $151,32 \pm 16,78$  мл ( $p < 0,01$ ), а й вище за показник контрольної групи ( $408,61 \pm 18,05$  мл;  $p < 0,05$ ).

Перше відчуття позиву ці хворі відчували при наповненні сечового міхура до  $278,44 \pm 19,37$  мл, до початку лікування цей показник становив  $53,17 \pm 8,39$  мл (відмінності достовірні), а в контрольній групі –  $167,09 \pm 17,32$  мл (відмінності достовірні,  $p < 0,05$ ). Нормальний позив на сечовипускання при контрольному обстеженні відзначений при наповненні сечового міхура до  $311,46 \pm 21,07$  мл, а до початку лікування

## Динаміка КУДД при ефективному медикаментозному лікуванні пацієнтів із ГАСМ через 12–18 міс

Показник	Контрольна група, n=16	До початку лікування, n=11	Через 12–18 міс, n=10
Цистометричний об'єм, мл	408,61±18,05	162,71±18,25 <sup>++</sup>	317,94±14,37 <sup>††</sup>
Перше відчуття позиву, мл	167,09±17,32	62,19±11,56 <sup>+</sup>	132,06±9,35 <sup>†</sup>
Нормальний позив, мл	231,81±22,51	101,61±12,34 <sup>+</sup>	208,11±17,36 <sup>††</sup>
Максимальний позив, мл	321,20±18,24	205,32±26,34 <sup>+</sup>	279,52±14,69 <sup>††</sup>
PdetQmax, см H <sub>2</sub> O	44,21±9,31	42,11±7,12 <sup>*</sup>	32,06±3,44 <sup>††</sup>
Pmax, см H <sub>2</sub> O	53,29±6,87	49,93±5,21 <sup>*</sup>	32,04±5,48 <sup>††</sup>
Qmax, мл/с	21,45±2,19	28,12±2,93 <sup>*</sup>	14,05±3,01 <sup>††</sup>
Об'єм залишкової сечі, мл	9,23±1,34	8,77±3,18 <sup>*</sup>	25,06±9,31 <sup>††</sup>

Примітки: \* – відмінності з контрольною групою відсутні; + – відмінності з контрольною групою достовірні; # – відмінності з показником за попередній період відсутні; † – відмінності з показником за попередній період достовірні.

## Результати ін'єкцій ботулотоксину у пацієнтів із ГАСМ через 12–18 міс

Показник	QoL, балів	IPSS, балів	Середня функціональна місткість МП, мл	Кількість сечовипускань
Контрольна група, n=16	1,09±0,52	4,17±0,39	210,38±7,43	7,94±0,09
Через 1 міс, n=8	1,45±0,74 <sup>#</sup>	4,76±0,49 <sup>#</sup>	256,04±9,32 <sup>#</sup>	6,04±0,42 <sup>+</sup>
Через 12–18 міс, n=8	1,39±0,58 <sup>††</sup>	4,51±0,66 <sup>††</sup>	288,27±9,08 <sup>++</sup>	5,21±0,79 <sup>††</sup>

Примітки: + – відмінності з контрольною групою статистично достовірні; # – відмінності з контрольною групою статистично недостовірні; \* – відмінності зі значенням за попередній період статистично достовірні; † – відмінності зі значенням за попередній період статистично недостовірні.

## Динаміка КУДД після ін'єкцій ботулотоксину у пацієнтів із ГАСМ через 12–18 міс

Показник	Контрольна група, n=16	До початку лікування, n=13	Через 12–18 міс, n=8
Цистометричний об'єм, мл	408,61±18,05	151,32±16,78 <sup>+</sup>	450,03±18,29 <sup>††</sup>
Перше відчуття позиву, мл	167,09±17,32	53,17±8,39 <sup>+</sup>	278,44±19,37 <sup>††</sup>
Нормальний позив, мл	231,81±22,51	92,75±9,02 <sup>+</sup>	311,46±21,07 <sup>††</sup>
Максимальний позив, мл	321,20±18,24	211,64±22,70 <sup>+</sup>	381,44±12,75 <sup>††</sup>
PdetQmax, см H <sub>2</sub> O	44,21±9,31	43,27±6,72 <sup>*</sup>	24,31±4,31 <sup>††</sup>
Pmax, см H <sub>2</sub> O	53,29±6,87	51,62±4,96 <sup>*</sup>	28,03±3,89 <sup>††</sup>
Qmax, мл/с	21,45±2,19	23,62±3,71 <sup>*</sup>	12,3±2,76 <sup>††</sup>
Об'єм залишкової сечі, мл	9,23±1,34	11,06±2,43 <sup>*</sup>	55,24±8,35 <sup>††</sup>

Примітки: \* – відмінності з контрольною групою відсутні; + – відмінності з контрольною групою достовірні; # – відмінності з показником за попередній період відсутні; † – відмінності з показником за попередній період достовірні.

– при наповненні тільки до 92,75±9,02 мл (відмінності достовірні, p<0,01). Цей показник через 12–18 міс після початку лікування також був достовірно вищим, ніж у контрольній групі. Відчуття максимального позиву після початку лікування також відзначено при достовірно більшому об'ємі – 381,44±12,75 мл, ніж до початку терапії – 211,64±22,70 мл (p<0,01), а у чоловіків контрольної групи – 321,20±18,24 мл (p<0,05). Ці явища безпосередньо залежать від часткової релаксації детрузора на тлі ін'єкцій ботулотоксину.

У ході дослідження «тиск–потік» також зареєстровано помірне зниження тонуусу детрузора, а також при-

сутність абдомінального компонента під час сечовипускання. Так, значення PdetQmax на тлі ін'єкцій ботулотоксину дорівнювало 24,31±4,31 см H<sub>2</sub>O, що було достовірно нижче значень цього показника у пацієнтів до початку лікування (43,27±6,72 см H<sub>2</sub>O), а також у контрольній групі (44,21±9,34 см H<sub>2</sub>O), відмінності з обома показниками достовірні (p<0,05). Показник Pmax у цих хворих становив через 12–18 міс років після ін'єкцій ботулотоксину 28,03±3,89 см H<sub>2</sub>O, тобто також був достовірно нижчий (p<0,05), ніж до початку лікування (51,62±4,96 см H<sub>2</sub>O) і в контрольній групі (53,29±6,87 см H<sub>2</sub>O).

Максимальна швидкість сечовивипускання ( $Q_{\max}$ ) на тлі ін'єкцій ботулотоксину знизилась з  $23,62 \pm 3,71$  мл/с до  $12,3 \pm 2,76$  мл/с (відмінності достовірні,  $p < 0,05$ ). Також у цих пацієнтів відзначено деяке зниження індексу контрактильності і підвищення індексу інфравезикальної обструкції. Об'єм залишкової сечі після ін'єкцій ботулотоксину становив  $55,24 \pm 8,35$  мл, що було достовірно ( $p < 0,01$ ) вище за показники контрольної групи ( $9,23 \pm 1,34$  мл) і до початку лікування ( $11,06 \pm 2,43$  мл). Водночас кількість залишкової сечі не мала суттєвого клінічного значення.

## ВИСНОВКИ

Комплексне уродинамічне дослідження (КУДД) є високодостовірним методом діагностики і контролю

терапії у чоловіків молодого віку з гіперактивним сечовим міхуром (ГАСМ). При початково ефективній медикаментозній терапії першої лінії у молодих чоловіків вона залишалася ефективною і в тривалих термінах спостереження. Деякі відхилення у фазу сечовивипускання свідчили про додаткову релаксацію детрузора, але не впливали на якість життя пацієнтів і не мали клінічного значення.

За неефективності першої лінії терапії ін'єкції ботулотоксину у молодих чоловіків із ГАСМ призводили до деякого зниження тону детрузора. Водночас у клінічному плані цей вид терапії сприяв значному поліпшенню якості життя пацієнтів і нормалізації уродинамічних показників.

## Відомості про авторів

**Нікітін Олег Дмитрович** – д-р мед. наук, проф., завдувач, кафедра урології, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ; тел.: (067) 209-42-22. E-mail: o.nikitin@i.ua  
ORCID: 0000-0002-6563-7008

**Резніков Геннадій Дмитрович** – асистент, кафедра урології, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ; тел.: (050) 904-95-33. E-mail: hennadii.reznikov@gmail.com  
ORCID: 0000-0001-8603-9851

## Information about the authors

**Nikitin Oleh D.** – MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Urology, Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (067) 209-42-22. E-mail: o.nikitin@i.ua  
ORCID: 0000-0002-6563-7008

**Reznikov Hennadii D.** – MD, Assistant of Professor, Department of Urology, Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (050) 904-95-33. E-mail: hennadii.reznikov@gmail.com  
ORCID: 0000-0001-8603-9851

## ПОСИЛАННЯ

- Silva V, Grande AJ, Peccin MS. Physical activity for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic obstruction. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;4(4):CD012044. doi: 10.1002/14651858.CD012044.pub2.
- Kaplan SA. Benign Prostatic Hyperplasia. *J Urol.* 2022;208(2):448-50. doi: 10.1097/JU.0000000000002743.
- Robert G, De La Taille A, Descazeaud A. Epidemiology of benign prostatic hyperplasia. *Prog Urol.* 2018;28(15):803-12. doi: 10.1016/j.purol.2018.08.005.
- Beland L, Martin C, Han JS. Lower Urinary Tract Symptoms in Young Men-Causes and Management. *Curr Urol Rep.* 2022;23(2):29-37. doi: 10.1007/s11934-022-01087-9.
- Malde S, Nambiar AK, Umbach R, Lam TB, Bach T, Bachmann A, et al. Systematic Review of the Performance of Noninvasive Tests in Diagnosing Bladder Outlet Obstruction in Men with Lower Urinary Tract Symptoms. *Eur Urol.* 2017;71(3):391-402. doi: 10.1016/j.eururo.2016.09.026.
- Ko KJ, Suh YS, Kim TH, Sung HH, Ryu GH, Lee KS. Diagnosing bladder outlet obstruction using the penile cuff test in men with lower urinary tract symptoms. *Neurourol Urodyn.* 2017;36(7):1884-9. doi: 10.1002/nau.23203.
- Swavelly NR, Speich JE, Stothers L, Klausner AP. New Diagnostics for Male Lower Urinary Tract Symptoms. *Curr Bladder Dysfunct Rep.* 2019;14:90-7. doi: 10.1007/s11884-019-00511-0.
- Lewis AL, Young GJ, Selman LE, Rice C, Clement C, Ochieng CA, et al. Urodynamics tests for the diagnosis and management of bladder outlet obstruction in men: the UPSTREAM non-inferiority RCT. *Health Technol Assess.* 2020;24(42):1-122. doi: 10.3310/hta24420.
- Young GJ, Metcalfe C, Lane JA, Lewis AL, Abrams P, Blair PS, et al. Prostate Surgery for Men with Lower Urinary Tract Symptoms: Do We Need Urodynamics to Find the Right Candidates? Exploratory Findings from the UPSTREAM Trial. *Eur Urol Focus.* 2021;S2405-4569(21)00310-2. doi: 10.1016/j.euf.2021.11.010.
- El-Zawahry A, Alanee S, Malan-Elzawahry A. The Use of Urodynamics Assessment Before the Surgical Treatment of BPH. *Curr Urol Rep.* 2016;17(10):73. doi: 10.1007/s11934-016-0626-y.
- Mazzariol QJ, Reis LO, Palma PR. Correlation of tools for objective evaluation of infravesical obstruction of men with lower urinary tract symptoms. *Int Braz J Urol.* 2019;45(4):775-81. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2018.0706.
- Schifano N, Capogrosso P, Matloob R, Boeri L, Candela L, Fallara G, et al. Patients presenting with lower urinary tract symptoms who most deserve to be investigated for primary bladder neck obstruction. *Sci Rep.* 2021;11(1):4167. doi: 10.1038/s41598-021-83672-5.
- Chan G, Qu LG, Gani J. Urodynamic findings in patients with nocturia and their associations with patient characteristics. *Can Urol Assoc J.* 2022;16(9):E455-60. doi: 10.5489/auaj.7792.
- Tsai CH, Lee WC, Shen YC, Wang HJ, Chuang YC. The role of intravesical prostatic protrusion in the evaluation of overactive bladder in male patients with LUTS. *Int Urol Nephrol.* 2020;52(5):815-20. doi: 10.1007/s11255-019-02370-4.
- Mancini V, Tarcan T, Serati M, Wyndaele M, Carrieri G, Abrams P. Is coexistent overactive-underactive bladder (with or without detrusor overactivity and underactivity) a real clinical syndrome? ICI-RS 2019. *Neurourol Urodyn.* 2020;39 (Suppl 3):S50-9. doi: 10.1002/nau.24311.
- Mangat R, Ho HSS, Kuo TLC. Non-invasive evaluation of lower urinary tract symptoms (LUTS) in men. *Asian J Urol.* 2018;5(1):42-7. doi: 10.1016/j.ajur.2017.12.002.
- de Almeida JCM, D'Ancona CAL, Basani JWM. Minimally invasive measurement of vesical pressure for diagnosis of infravesical obstruction. *Neurourol Urodyn.* 2018;37(2):849-53. doi: 10.1002/nau.23366.
- Chen LC, Kuo HC. Pathophysiology of refractory overactive bladder. *Low Urin Tract Symptoms.* 2019;11(4):177-81. doi: 10.1111/luts.12262.
- Soliman MG, El-Abd SA, Tawfik AM, Radwan MH, El-Abd AS. Efficacy and safety of mirabegron versus solifenacin as additional therapy for persistent OAB symptoms after tamsulosin monotherapy in men with probable BPO. *World J Urol.* 2021;39(6):2049-54. doi: 10.1007/s00345-020-03425-3.
- Crockett MG, Drake MJ. The role of urodynamics in the surgical management of benign prostatic obstruction. *Curr Opin Urol.* 2018;28(3):267-72. doi: 10.1097/MOU.0000000000000496.
- Guo DP, Comiter CV, Elliott CS. Urodynamics of men with urinary retention. *Int J Urol.* 2017;24(9):703-7. doi: 10.1111/iju.13395.
- Gravas S, Kyriazis I, Klausner AP. Lower Urinary Tract Symptoms Including Bladder Outlet Obstruction: What's New in Diagnostics? *Eur Urol Focus.* 2018;4(1):14-6. doi: 10.1016/j.euf.2018.04.004.
- Drake MJ. Is Urodynamics Necessary when Assessing a Patient with Male Lower Urinary Tract Symptoms? *Eur Urol Focus.* 2018;4(1):54-6. doi: 10.1016/j.euf.2018.04.008.
- Jiang YH, Kuo HC. Video-urodynamic characteristics of non-neurogenic, idiopathic underactive bladder in men - A comparison of men with normal tracing and bladder outlet obstruction. *PLoS One.* 2017;12(4):e0174593. doi: 10.1371/journal.pone.0174593.
- Tang LF, Bi YL, Fan Y, Liu Y, Sun YB, Wang AL. Posterior Urethral Valves with Lower Urinary Tract Symptoms: Perspective on Urodynamics. *J Invest Surg.* 2021;34(10):1066-71. doi: 10.1080/08941939.2020.1749328.

Стаття надійшла до редакції 26.10.2022. – Дата першого рішення 29.10.2022. – Стаття подана до друку 14.11.2022



# Порівняльна оцінка вибору методу перкутанної нефролітотрипсії при нефролітіазі

А.І. Сагалеви́ч<sup>1</sup>, Я.О. Дубовий<sup>1,2</sup>, Я.М. Постол<sup>1,2</sup>, Б.В. Джуран<sup>1</sup>, В.В. Когут<sup>1</sup>, А.В. Корицький<sup>2</sup>, Р.В. Сергійчук<sup>1,2</sup>, В.В. Ожогін<sup>1,2</sup>, А.Ю. Храпчук<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ

<sup>2</sup>Київська обласна клінічна лікарня, м. Київ

**Мета дослідження:** проведення аналізу ефективності та безпеки виконання міні-перкутанної нефролітотрипсії (мПНЛ) із стандартною черезшкірною нефролітотрипсією (сПНЛ) при лікуванні нефролітіазу.

**Матеріали та методи.** У дослідженні проаналізовано результати лікування 1021 пацієнта із солітарними (10–30 мм), коралоподібними та множинними каменями нирок за період 2016–2022 рр.

Хворі були розподілені на дві групи: сПНЛ (500 пацієнтів) та мПНЛ (521 пацієнт). Середній вік пацієнтів обох груп становив 44,5±15 року. Результати лікування в обох групах порівнювались між собою за такими показниками: стан вільний від каменів (SFR), тривалість операції, наявність ускладнень та терміни післяопераційного перебування в лікарні.

**Результати.** Обидві методики є високоефективними в хірургічному лікуванні нефролітіазу. При цьому тривалість операції в групі мПНЛ була більшою, ніж у групі сПНЛ (81,0±15,5 хв проти 69,1±13,9 хв;  $p<0,001$ ), мПНЛ частіше закінчувалась за бездренажними методиками (41,1% проти 6,8%;  $p<0,001$ ).

Післяопераційний показник SFR після виконання мПНЛ загалом був вищим (96,4% проти 91,8%;  $p=0,002$ ) як при лікуванні солітарних каменів (98,5% проти 97,4%;  $p>0,05$ ), так і при лікуванні коралоподібного (90,1% проти 77,3%;  $p<0,05$ ) та множинного нефролітіазу (89,5% проти 70,8%;  $p=0,03$ ).

Післяопераційне падіння рівня гемоглобіну було меншим у групі мПНЛ (1,1±0,34 г/дл проти 2,1±0,26 г/дл;  $p<0,001$ ). Частота інфекційних ускладнень та тривалість післяопераційного перебування в лікарні була нижчою у групі мПНЛ, ніж у групі сПНЛ – 7,3% проти 13,2% ( $p=0,03$ ) і 1,9±0,6 дня проти 4,3±2,4 дня відповідно ( $p<0,001$ ).

**Висновки.** Доведено, що безпечним та ефективним методом лікування нефролітіазу є міні-перкутанна нефролітотрипсія (м-ПНЛ). Порівняно із стандартною черезшкірною нефролітотрипсією (сПНЛ) у хворих після виконання мПНЛ відзначається вищий показник SFR, менша частота післяопераційних ускладнень та післяопераційне перебування в лікарні. Збільшення тривалості операції при виконанні мПНЛ пов'язана зі зменшенням діаметра тубуса.

**Ключові слова:** нефролітіаз, міні-перкутанна нефролітотрипсія, стандартна перкутанна нефролітотрипсія.

## Comparative evaluation of the choice of the method of percutaneous nephrolithotripsy in patients with nephrolithiasis

A.I. Sahalevych, Ya.O. Dubovyi, Ya.M. Postol, B.V. Dzhuran, V.V. Kogut, A.V. Korytskyi, R.V. Sergiychuk, V.V. Ozhohin, A.Yu. Khrapchuk

**The objective:** to analyze the effectiveness and safety of mini-percutaneous nephrolithotripsy (mPCNL) compared to standard percutaneous nephrolithotripsy (sPCNL) in the treatment of nephrolithiasis.

**Materials and methods.** The study analyzed the results of treatment of 1021 patients with solitary (10–30 mm), coral-like and multiple kidney stones for the period from 2016 to 2022. Patients were divided into two groups: sPCNL (500 patients) and mPCNL (521 patients). The average age of patients in both groups was 44.5±15 years. The results of treatment in both groups were compared with each other according to the following parameters: stone-free rate (SFR), duration of surgery, presence of complications, and length of postoperative hospital stay.

**Results.** Both methods are highly effective in the surgical treatment of nephrolithiasis. At the same time, the duration of the operation in the mPCNL group was longer than in the sPCNL group (81.0±15.5 min vs. 69.1±13.9 min;  $p<0.001$ ), mPCNL was more often finished with drainageless methods (41.1% vs. 6.8%;  $p<0.001$ ).

The postoperative SFR after mPCNL was generally higher (96.4% vs. 91.8%;  $p=0.002$ ) both in the treatment of solitary stones (98.5% vs. 97.4%;  $p>0.05$ ) and in treatment of coral-like (90.1% vs. 77.3%;  $p<0.05$ ) and multiple nephrolithiasis (89.5% vs. 70.8%;  $p=0.03$ ).

The postoperative hemoglobin decrease was smaller in the mPCNL group (1.1±0.34 g/dL vs. 2.1±0.26 g/dL;  $p<0.001$ ). The infectious complications frequency and length of postoperative stay in the hospital were less in the mPCNL group than in the sPCNL group – 7.3% vs. 13.2% ( $p=0.03$ ) and 1.9±0.6 days vs. 4.3±2.4 days, respectively ( $p<0.001$ ).

**Conclusions.** Mini-percutaneous nephrolithotripsy (m-PCNL) has been proven to be a safe and effective method of nephrolithiasis treatment. Compared with standard percutaneous nephrolithotripsy (sPCNL), patients after mPCNL have a higher SFR, a lower frequency of postoperative complications and duration of postoperative stay in the hospital. An increase operation time by mPCNL is associated with a decrease in the diameter of the tube.

**Keywords:** nephrolithiasis, mini-percutaneous nephrolithotripsy, standard percutaneous nephrolithotripsy.

Відповідно до клінічних рекомендацій Європейської та Американської асоціації урологів, перекутана нефролітотрипсія (ПНЛ) є процедурою першої лінії при лікуванні великих (>1,5–2,0 см) каменів у нирках [1]. Технічний прогрес і збільшення досвіду призвели до підвищення безпеки та ефективності цієї процедури [2]. Однак через інвазивний характер цього хірургічного підходу відомі ускладнення ПНЛ включають інфекцію сечовивідних шляхів, інтраопераційну кровотечу, пошкодження сусідніх органів і перфорацію збиральної системи нирки [3, 4].

Одним із методів мінімізації травми нирки є впровадження в урологічну практику мініатюрних інструментів [5–7], збільшення використання перкутанної міні-нефролітотрипсії (мПНЛ) з трактами менше 22 Ch замість стандартної перкутанної нефролітотрипсії (сПНЛ) з розміром тракту 24–30 Ch [8–10]. Незважаючи на вищий профіль безпеки мПНЛ, деякі автори повідомляють про різницю у стані, вільному від конкрементів (SFR), на користь сПНЛ. Ці відмінності найбільш помітні при порівнянні результатів лікування великих та коралоподібних конкрементів нирок [11–13].

Зі збільшенням кількості публікацій та досвіду впровадження мПНЛ виникає потреба в порівнянні результатів та безпеки цих методик у лікуванні нефролітизу.

**Мета дослідження:** порівняльне оцінювання ефективності та безпеки виконання міні-перкутанної нефролітотрипсії із стандартною перкутанною нефролітотрипсією при лікуванні нефролітизу.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було проведено ретроспективний та проспективний аналіз лікування пацієнтів, які перенесли оперативне лікування нефролітиазу з листопада 2016 до листопада 2022 року в урологічному відділенні Київської обласної лікарні. Усі процедури, проведені у цьому дослідженні, відповідали етичним стандартам інституційного та/або національного дослідницького комітету, Гельсінської декларації (1964) та її пізніших поправок, а також інших актуальних етичних стандартів. Для такого типу дослідження офіційна згода не потрібна.

Пацієнти з неконтрольованою коагулопатією, гострою інфекцією сечовивідних шляхів, тяжкою хронічною хворобою нирок, вагітні та пацієнти віком до 18 років були виключені з дослідження.

Загалом у дослідженні взяли участь 1021 пацієнта з поодинокими (10,0–30,0 мм) коралоподібними та множинними конкрементами нирок. Пацієнти були розподілені на дві групи залежно від методу лікування. До I групи увійшли 500 пацієнтів, яким проводили сПНЛ, до II групи – 521 хворий, яким виконували мПНЛ.

Пацієнти пройшли передопераційне обстеження, включаючи повну гемограму, сечовину та креатинін сироватки, культуральне дослідження сечі, сонографію та комп'ютерну томографію (КТ). Пацієнтів з інфекціями сечовивідних шляхів лікували культурально-специфічними антибіотиками. Усі процедури виконував один хірург із 20-річним досвідом виконання ПНЛ.

Середній вік пацієнтів обох груп становив  $44,5 \pm 15$  року. За віком, статтю, індексом маси тіла, передопераційним рівнем гемоглобіну, наявністю гідронефрозу,

характеристик конкрементів (розмір каменів, щільність, локалізація та їх кількість) значущих відмінностей між групами не було (табл. 1).

Операції проводили під регіональною комбінованою спінально-епідуральною (чоловіки) та епідуральною (жінки) анестезією (бупівакаїн, 20 мл/50 мг), із внутрішньовенною седатією (пропофол, 10 мг/1 мл). Сечовідний катетер 6F спочатку вводили до ниркової миски в літотомічному положенні хворого, потім пацієнта перевертали в положення на живіт. Черезшкірний доступ до чашечко-мискової системи нирки виконувався шляхом комбінованої контрольованої ультразвуком пункції чашечки через її форнікс.

У групі мПНЛ тракт був розширений шляхом серійної дилатації до діаметрів трубки міні-нефроскопа 16/17,5/21 Ch (Karl Storz, Німеччина). У групі сПНЛ

Таблиця 1

### Демографічні дані пацієнтів та характеристика каменів

Показник	Група I (сПНЛ), n=500	Група II (мПНЛ), n=521	Значення р*
Вік (роки)	46,7±16,4	43,3±14,1	0,305
Чоловіки, n (%)	226 (45,2)	287 (55,1)	0,002
Жінки, n (%)	274 (54,8)	234 (44,9)	
Індекс маси тіла (kg/m <sup>2</sup> )	29,4±5,7	29,0±5,1	0,422
Доопераційний Hb (mg/dl)	13,51±1,25	13,42±1,25	0,195
Середній розмір каменю (мм)	27,5±7,3	25,7±6,4	0,479
Щільність каменів, HU	1195±174	1216±185	0,091
Сторона розташування каменю, n (%)			
Праворуч	236 (47,2)	262 (48,4)	0,324
Ліворуч	264 (52,8)	259 (51,6)	
Кількість каменів, n (%)			
Одиничні (10.0-30.0 мм)	305 (61,0)	325 (62,4)	0,651
Коралоподібний камінь (КК 1-2)	81 (16,2)	76 (14,6)	0,476
Коралоподібний камінь (КК 3)	66 (13,2)	63 (12,1)	0,595
Множинні	48 (9,6)	57 (10,9)	0,481
Локалізація каменю в нирці, n (%)			
Миска	227 (45,4)	208 (39,9)	0,077
Нижня чашечка	186 (37,2)	184 (35,3)	0,532
Середня чашечка	26 (5,2)	35 (6,7)	0,307
Верхня чашечка	33 (6,6)	42 (8,1)	0,371
Множинні	28 (5,6)	52 (9,9)	0,010
Гідронефроз, n (%)			
Немає	121 (24,2)	145 (27,8)	0,187
Незначний	197 (39,4)	178 (34,2)	0,083
Помірний	142 (28,4)	145 (27,8)	0,840
Виразений	40 (8,0)	53 (10,2)	0,228

Примітка. \* – Статистично достовірно, якщо  $p < 0,05$ .

черезшкірний тракт розширювали за допомогою телескопічних металевих розширювачів Alken до діаметра трубки нефроскопа 24–26 Ch (Karl Storz, Німеччина) або із застосуванням оболонки Amplatz до 28–30 Ch. Вибір розміру нефроскопа ґрунтувався на підставі його наявності, анатомічних особливостей нирки, будови чашково-мискової системи (ЧМС), розміру та щільності конкременту і побажання хірурга.

Дроблення конкрементів проводили за допомогою пневматичного Calculusplit (Karl Storz) або лазерного Ho:YAG Medilas H (Dornier) літотрипторів. При виконанні мПНЛ перевагу віддавали лазерній літотрипсії, а при виконанні сПНЛ – пневмотичній. Проте остаточне рішення про вид літотрипсії ухвалював оперуючий хірург з урахуванням клінічного сценарію (розмір нефроскопа, розмір каменю, його щільність). Після видалення фрагментів каменів проводили огляд порожнинної системи нирки шляхом візуального (ендоскопічного) огляду та флюорографії, а в окремих випадках – сонографії. Гнучку реноскопію не проводили через економічні обмеження. Операцію завершували дренажуванням нирки силіконовим катетером Фолея (відкритий кінець) 14/16 Ch при сПНЛ, 12 Ch при мПНЛ або завершували безнефростомно (tubeless) з антеградним встановленням стента в сечовід, чи повністю бездренажно (без нефростоми та без стенту – total tubeless).

Стан, вільний від конкрементів (SFR), оцінювали в першу добу після операції за допомогою ультразвукового моніторингу, у поодиноких випадках – СКТ. Успішним лікуванням вважали 100% SFR або наявність клінічно незначущих залишкових фрагментів (<3–4 мм).

### Статистичний аналіз

Дані обробляли за допомогою пакета програм Statistica 10 for Windows (виробник – StatSoft.Inc, США). Кількісні параметри представлені середніми рівнями показників – (M) ± стандартне відхилення (SD), якісні параметри частотними характеристиками. Достовірність відмінностей між групами визначали на основі t-критерію Стьюдента або U-критерію Манна–Уїтні.

Порівняльний аналіз статистичної значущості відмінностей між групами проводили за допомогою  $\chi^2$  або  $\chi^2$  з поправкою Йетса. У деяких випадках (невелика кількість спостережень) використовували точний критерій Фішера. Для всіх статистичних оцінок статистичну значущість перевіряли на рівні не нижче 95,0%.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Під спостереженням перебував 1021 пацієнт: 500 пацієнтам проведено лікування методом сПНЛ і 521 пацієнту – методом мПНЛ. Одинокий транспарентнохіматозний доступ виконано у 395 (79,0%) випадках групи сПНЛ і у 365 (70,1%) хворих із групи мПНЛ ( $p < 0,001$ ). Доступ через нижні полюси проводили частіше в групі сПНЛ – 345 (87,3%) проти мПНЛ – 275 (76,0%);  $p < 0,001$ . Частота доступів через середній та верхній полюси була вищою у групі мПНЛ, а саме: 51 (12,9%) і 90 (7,5%) проти 32 (6,4%) і 18 (3,6%) відповідно. У групі мПНЛ частіше використовували кілька

### Інтраопераційні результати операцій

Показник	Група I (сПНЛ), n=500	Група II (мПНЛ), n=521	Значення р*
<b>Місце доступу до порожнинної системи нирки, n (%)</b>			
Один доступ до чашечки	395 (79,0)	365 (70,1)	<0,001
нижній	344 (87,1)	275 (76,0)	<0,001
середній	33 (8,4)	51 (13,6)	0,014
верхній	18 (4,6)	39 (10,4)	0,002
Два доступи до чашечок	67 (13,4)	83 (15,9)	0,254
нижній + середній	35 (52,2)	30 (36,1)	0,048
нижній + верхній	25 (37,4)	19 (22,9)	0,05
середній + верхній	7 (10,4)	34 (41,0)	0,001
Три доступи до чашечок	29 (5,8)	51 (9,8)	0,018
нижній + середній + верхній	19 (65,5)	45 (88,2)	0,032
нижній + середній + середній	10 (34,5)	6 (11,8)	0,032
Чотири доступи до чашечок	9 (1,8)	22 (4,2)	0,039
нижній + нижній + середній + верхній	3 (33,3)	16 (72,7)	0,041
нижній + середній + середній + верхній	6 (66,7)	6 (27,3)	0,041
Розміри тубуса (Ch) з одним доступом, n (%)	395 (79,0)	365 (70,1)	<0,001
30	6 (1,5)	-	
28	17 (4,3)	-	
26	159 (40,3)	-	
24	213 (53,9)	-	
21		114 (31,2)	
17,5		163 (44,7)	
16		88 (24,1)	
<b>Тривалість операції (хв)</b>			
Усього	69,1±13,9	81,0±15,5	<0,001
Одинокі (10,0–30,0 мм)	35,3±10,2	46,3±12,4	<0,001
K1-K2	41,1±11,4	57,4±10,3	<0,001
K3	78,4±15,2	91,5±19,1	<0,001
Множинні каміння	91,2±11,8	106,5±19,3	<0,001
<b>SFR, n (%)</b>			
Усього	459 (91,8)	502 (96,4)	0,002
Поодинокі (10,0–30,0 мм)	297 (97,4)	320 (98,5)	>0,05
K1-K2	77 (95,1)	73 (96,1)	>0,05
K3	51 (77,3)	58 (90,1)	<0,05
Множинні каміння	34 (70,8)	51 (89,5)	0,03
<b>Завершення операції</b>			
Нефростома	391 (78,2)	210 (40,3)	<0,001
Нефростома + сечовідний стент	75 (15,0)	97 (18,6)	0,123
Tubeless	23 (4,6)	129 (24,8)	<0,001
Total tubeless	11 (2,2)	85 (16,3)	<0,001
Повторні операції, n (%)	29 (5,8)	5 (0,9)	<0,001
Перебування у стаціонарі, дні	4,3±2,4	1,8±0,6	<0,001

Примітка. \* – Статистично достовірно, якщо  $p < 0,05$ .

трактів: два доступи – 83 (15,9%) проти 67 (13,4%);  $p < 0,254$ ; три – 51 (9,8%) проти 29 (5,8%);  $p < 0,018$ ; чотири – 22 (4,2%) проти 9 (1,8%);  $p < 0,039$  (табл. 2).

При виконанні одного доступу серед 395 сПНЛ тубуси нефроскопа розміром 24/26/28/30 Ch використовували у 213 (53,9%), 159 (40,3%), 17 (4,3%) та 6 (1,5%) випадках відповідно. При виконанні одного доступу серед 365 мПНЛ тубуси 16/17,5/22 Ch використовували відповідно у 114 (31,2%), 163 (44,7%) та 88 (24,1%) випадках. У групі сПНЛ додатковий доступ частіше проводили тубусом нефроскопа 24 Ch, а в групі мПНЛ – 16 або 17,5 Ch.

Середня тривалість операції становила  $81,0 \pm 15,5$  хв у групі мПНЛ та  $69,1 \pm 13,9$  хв у групі сПНЛ ( $p < 0,001$ ). Тривалість хірургічного втручання була довшою у хворих із коралоподібними та множинними конкрементами в обох групах: при виконанні мПНЛ –  $91,5 \pm 19,1$  та  $106,5 \pm 19,3$  хв, а при сПНЛ –  $78,4 \pm 15,2$  та  $91,2 \pm 11,8$  хв відповідно ( $p < 0,001$ ).

Стан, вільний від каміння (SFR), досягнуто у 459 (91,8%) пацієнтів групи сПНЛ проти 502 (96,4%) осіб групи мПНЛ ( $p = 0,002$ ). Найвищі показники SFR фіксували у пацієнтів із солітарним нирковим конкрементом: 97,4% у групі сПНЛ проти 98,5% у групі мПНЛ ( $p > 0,05$ ). Нижчий показник SFR спостерігали у пацієнтів із коралоподібними каменями в обох групах: з однаковим показником SFR у пацієнтів із K1-K2 каменями в обох групах – сПНЛ та мПНЛ (95,1 проти 96,1%;  $p > 0,05$ ), однак у пацієнтів із коралоподібними конкрементами K3 – SFR був значно вищим у групі мПНЛ (90,1 проти 77,3%;  $p < 0,05$ ). У пацієнтів із множинними каменями в нирках SFR також був значно вищим у групі мПНЛ – 89,5 проти 70,8% ( $p = 0,03$ ).

Повторні втручання у зв'язку з резидуальними конкрементами у пацієнтів із складним коралоподібними

і множинними конкрементами виконували 29 (5,8%) пацієнтам у групі сПНЛ і лише 5 (0,9%) особам у групі мПНЛ ( $p < 0,001$ ). Середня тривалість післяопераційного перебування в лікарні становила  $4,3 \pm 2,4$  дня (від 2 до 10) у групі сПНЛ та  $1,8 \pm 0,6$  дня (від 1 до 7) у групі мПНЛ ( $p < 0,001$ ).

Бездренажну процедуру було виконано у 214/521 (41,1%) пацієнтів у групі мПНЛ порівняно з 34/500 (6,8%) у групі сПНЛ ( $p < 0,001$ ): безнефростомна (tubeless) у 129 (24,8%) хворих групи мПНЛ проти 23 (4,6%) – групи сПНЛ ( $p < 0,001$ ) і бездренажна (total tubeless) – 85 (16,3%) проти 11 (2,2%) пацієнтів відповідно ( $p < 0,001$ ).

Ускладнення не спостерігали у 465 (89,3%) хворих групи мПНЛ та 394 (78,8%) сПНЛ ( $p < 0,001$ ). Інтраопераційну кровотечу (більше 400 мл) фіксували у 28 (5,6%) пацієнтів з сПНЛ проти 9 (1,7%) осіб групи мПНЛ ( $p = 0,002$ ), інфекцію сечовивідних шляхів реєстрували у 66 (13,2%) проти 38 (7,3%) пацієнтів відповідно ( $p < 0,001$ ).

Середній рівень зниження гемоглобіну у післяопераційний період у пацієнтів з мПНЛ був нижчим, ніж після сПНЛ:  $1,1 \pm 0,34$  г/дл проти  $2,1 \pm 0,26$  г/дл ( $p < 0,001$ ). Ускладнень більше рівня IIIa за класифікацією Clavien у групі мПНЛ не фіксували на відміну від пацієнтів групи сПНЛ, де гемотрансфузію проводили 3 (0,6%) хворим, а в одному випадку (0,2%) була потрібна післяопераційна селективна емболізація псевдоаневризми. В обох групах не відзначено пошкоджень близько розташованих до нирки органів та летальності (табл. 3).

На сьогодні основними хірургічними методами лікування ниркових конкрементів розміром до 1,5–2,0 см є ударно-хвильова літотрипсія (УХВЛ) та ретроградна внутрішньониркова хірургія (РВНХ), а ПНЛ рекомендують виконувати при великих і ко-

Таблиця 3

## Ускладнення операцій

Показник	Група I (сПНЛ), n=500	Група II (мПНЛ), n=521	Значення p*
<b>Ускладнення, Clavien, n (%)</b>			
0	394 (78,8)	465 (89,3)	<0,001
I	59 (11,8)	37(7,1)	0,011
II	26 (5,2)	11(2,1)	0,009
IIIa	19 (3,8)	8 (1,5)	0,04
IIIb	1 (0,2)**	0**	>0,05
IVa	1(0,2)	0	>0,05
IVb-V	0	0	
<b>Характеристика ускладнень, n (%)</b>			
Інтраопераційна кровотеча	28 (5,6)	9 (1,7)	0,002
Середнє зниження Hb (g/dl)	$2,1 \pm 0,26$	$1,1 \pm 0,34$	<0,001
Сечова інфекція	66 (13,2)	38 (7,3)	0,003
Поранення сусідніх органів	0	0	
Псевдоаневризма	1 (0,2)	0	
Летальність	0	0	
<b>Лікування ускладнень, n (%)</b>			
Гематрансфузія	3 (0,6)	0	>0,05
Селективна емболізація	1 (0,2)	0	>0,05
Післяопераційне стентування сечоводу	19 (3,8)	8 (1,5)	0,04

Примітки: \* – статистично достовірно, якщо  $p < 0,05$ ; \*\* – без урахування повторних операцій при лікуванні складних коралоподібних каменів.



ралопоподібних конкрементах нирки або у випадках, коли анатомічні аномалії перешкоджають успішному лікуванню за допомогою УХВЛ або РВНХ. Найважливішою перевагою РВНХ перед ПНЛ є менша інвазивність і відповідно менша частота ускладнень [13, 14]. Однак вища вартість експлуатації обладнання, необхідність повторних процедур і нижчі показники відсутності каменів (SFR) є вагомим недоліком на відміну від перкутанних методів лікування [15, 16].

Стандартна ПНЛ має низку специфічних ускладнень, зокрема геморагічних, де 29–83% з них зумовлені розширенням паренхіматозного тракту нирки та інтраопераційними маніпуляціями. Прагнення знизити травматичність ПНЛ призвело до мініатюризації інструментарію із впровадженням нефроскопів меншого діаметра: міні-, ультраміні-, мікро-, суперміні-ПНЛ [9, 17].

Існують дані, що підтверджують негативний вплив перкутанної хірургії на функціональний стан нирки у випадках, коли паренхіматозний тракт формується за допомогою тубуса нефроскопа більше 26 Ch, що може призвести до розвитку локальних рубців у паренхімі із залученням до 2–5% від загального об'єму функціональної тканини нирки. Результати різних досліджень продемонстрували зменшення крововтрати, післяопераційного перебування у стаціонарі та ускладнень із зменшенням діаметра транспаренхіматозних шляхів із співставною ефективністю від 75% до 98% [18].

Проте із зменшенням діаметра тубуса нефроскопа виникає низка недоліків, зокрема підвищення тиску у збиральній системі нирки та необхідність більшої фрагментації конкрементів для видалення, що збільшує тривалість операції, особливо у пацієнтів з великим кам'яним навантаженням [18–20].

Позитивними сторонами мПНЛ є наявність простору між нефроскопом і тубусом, що дозволяє краще візуалізувати та евакуювати дрібні уламки каменів завдяки ефекту «пилососа» (принцип Бернуллі), що може сприяти покращенню показників SFR. Подібно до нашого дослідження, покращення ефективності мПНЛ спостерігалось в дослідженнях W. Zhong та ін. [21], де мПНЛ асоціювався із значно кращим SFR (89,7 проти 68,0%;  $p=0,049$ ) порівняно із сПНЛ та меншою потребою у повторній процедурі (13,8 проти 28,0%;  $p=0,048$ ). Водночас у мета-аналізі J. Deng та ін. [22] показник SFR становив 87,6% із сПНЛ і 87,8% з мПНЛ ( $p=0,57$ ).

Згідно з нашим досвідом, вищий SFR був у хворих після мПНЛ серед усіх типів ниркових конкрементів порівняно із сПНЛ (96,4 проти 91,8%;  $p=0,002$ ). Найбільш суттєві відмінності були помічені при лікуванні великих коралоподібних каменів, де результати SFR серед мПНЛ та сПНЛ становили 90,1% проти 77,3% ( $p<0,05$ ); а при лікуванні множинних каменів у нирках – 89,5% проти 70,8% ( $p=0,03$ ). Ця особливість пов'язана з можливістю більш активного використання додаткових (від 1 до 4) черезшкірних доступів завдяки їх меншій травматичності.

У цьому дослідженні множинний нирковий доступ у групі сПНЛ виконано у 105 (21,0%) випадках, а в групі мПНЛ – у 156 (29,9%), що безпосередньо впливає на вищий SFR ( $p<0,05$ ).

З метою зниження ризиків інтраопераційної кровотечі ми намагалися не виконувати додаткові доступи при сПНЛ (24–26 Ch), коли розмір ниркової чашечки з конкрементом був меншим за розмір нефроскопа (<24 Ch). Для мінімізації ризику кровотечі не проводили розширення вузьких шийок чашечки (<20–22 Ch) з наступним введенням стандартного нефроскопа, оскільки більший розмір і кількість трактів підвищує частоту геморагічних ускладнень [23].

Загальновідомо, що доступ через верхній полюс нирки найчастіше виконується в міжребер'ї, де ризик ушкодження плеври та легенів (5–32%) підвищується порівняно з підреберним доступом. Низка досліджень відзначає суттєве зменшення ушкоджень плеври у разі черезшкірної пункції та дилатації нирки до тракту меншого діаметра [24, 25]. У цьому дослідженні в жодній із досліджуваних груп не відзначено ушкоджень плеври та органів черевної порожнини. Виконуючи черезшкірний доступ, ми завжди дотримувались методики комбінованого використання сонографії та флюорографії, що згідно з деякими дослідженнями і підкріплено нашими висновками, підтверджує безпеку доступу завдяки цій методиці, а не лише завдяки мінімізації діаметра використовуваного нефроскопа [25, 26].

Під час мПНЛ надавали перевагу лазерній літотрипсії. Цей метод літотрипсії вимагає формування менших фрагментів і більш тривалого часу операції. Пневматичну літотрипсію проводили значно рідше під час мПНЛ через великий діаметр пневматичного зонда, який погіршував потік іригаційної рідини в мінінефроскопі. У групі сПНЛ фрагментацію конкрементів найчастіше проводили за допомогою пневматичного літотриптора. У своєму дослідженні G. Zeng та ін. [21] порівнювали різні літотриптори в групах сПНЛ та мПНЛ за технікою хірургічного втручання та за різницею у внутрішньому просторі робочого каналу нефроскопа – автори виявили, що тип апаратів для літотрипсії не впливає на різницю в SFR.

Отже, мПНЛ є оптимальною альтернативою стандартної перкутанної нефролітотрипсії, де відомі недоліки використання мініатюрного нефроскопа не настільки виражені, а розміри інструмента (14–21 Ch) достатні для самостійної евакуації уламків каменю, без використання захватних пристроїв (щипців і кошиків). Ця особливість дозволила довести, що евакуація уламків каменю під час мПНЛ є комфортнішою та швидшою, ніж при сПНЛ, де для екстракції фрагментів часто використовують захоплюючі щипці або кошики. Припускаємо, що набуття досвіду та правильні методи фрагментації також можуть допомогти скоротити час операції.

Однак ці особливості впливають на тривалість операції. Так, у даному дослідженні тривалість мПНЛ була більшою порівняно із сПНЛ:  $81,0\pm 15,5$  проти  $69,1\pm 13,9$  хв ( $p<0,001$ ). Більша тривалість операції була відзначена серед пацієнтів групи мПНЛ із коралоподібними ( $91,5\pm 19,1$  проти  $78,4\pm 15,2$ ;  $p<0,001$ ) та множинними конкрементами ( $106,5\pm 19,3$  проти  $91,2\pm 11,8$ ;  $p<0,001$ ). Ця ознака може залежати не лише від діаметра нефроскопа, методу і техніки фрагментації конкрементів, а й від кількості додаткових черезшкірних доступів, яких, за рахунок меншої

травматизації, було більше в групі мПНЛ (29,9 проти 21,0%;  $p < 0,05$ ).

Основні переваги мПНЛ проявилися під час аналізу операційних ускладнень. Згідно з класифікацією Clavien–Dindo, у групі сПНЛ відзначено лише одне (0,2%) вагоме ускладнення (Clavien IIIb) – кровотеча з псевдоаневризми, що потребувало проведення селективної емболізації пошкодженої артерії. У групі мПНЛ не зафіксовано ускладнень вище категорії Clavien IIIa, навпаки, кількість ускладнень категорії Clavien I–IIIa була вдвічі меншою, ніж після сПНЛ – 10,7% проти 20,8% відповідно. У групі мПНЛ спостерігалася статистично менше зниження рівня гемоглобіну ( $1,1 \pm 0,34$  г/дл проти  $2,1 \pm 0,26$  г/дл;  $p < 0,001$ ), тоді як у групі сПНЛ переливання крові було необхідним у 3 (0,6%) випадках, що логічно в силу більшої різниці площі травмованої поверхні ниркової паренхіми при використанні тубуса сПНЛ 24–26 Ch, ніж при мПНЛ 16–21 Ch.

Виконання сПНЛ супроводжується більшою кровотечею з формуванням згустів у ЧМС, що впливає на порушення уродинаміки у верхніх сечових шляхах у ранній післяопераційний період. Так, наявність залишкових згустків або набряків слизової оболонки верхніх сечових шляхів вимагала встановлення сечовідного стента, що відбувалося частіше в групі сПНЛ (3,8% проти 1,5%;  $p = 0,04$ ). Більшість повторних втручань з приводу резидуальних фрагментів також проводили частіше серед хворих після сПНЛ – 5,8% проти 0,9% ( $p < 0,001$ ) внаслідок більш низького показника SFR після сПНЛ (91,8% проти 96,4%;  $p = 0,002$ ).

Досліджуючи інфекційні ускладнення, було відзначено їх помітне зниження у групі мПНЛ (7,3 проти 13,2;  $p = 0,003$ ). Враховуючи доопераційну однорідність досліджуваних груп, це можна пояснити нижчим тиском у порожнинній системі нирки при використанні мПНЛ. Так, Т. Токас та ін. [27] зазначають, що конструкція міні-нефроскопа розроблена зокрема для зниження внутрішньониркового тиску та нівелювання впливу тиску системи зрошення, а найбільшій ефект можна спостерігати при використанні нефроскопа 16 Ch. Ця обставина вигідно відрізняє мінінефроскоп від нефроскопів меншого діаметру (ультра-, міні- та мікро-ПНЛ), де внутрішньопорожнинний тиск залишається неконтрольованим.

У досліджуваній популяції спостерігали коротший післяопераційний період серед пацієнтів, які перенесли мПНЛ із середньою тривалістю перебування

$1,8 \pm 0,6$  днів проти  $4,3 \pm 2,4$  днів серед хворих після сПНЛ ( $p < 0,001$ ). Вважаємо, що зменшення травми, пов'язаної з меншим діаметром нефроскопа, може частково пояснити різницю в знеболюванні в післяопераційних умовах. Зазвичай на тривалість післяопераційного перебування в стаціонарі впливає не лише кількісний та якісний склад ускладнень, а й можливість використання бездренажних варіантів закінчення операції [28–30].

Було успішно завершено мПНЛ без встановлення нефростомічного дренажу у 214 (41,1%) пацієнтів: 129 (24,8%) безнефростомних (tubeless) мПНЛ з антеградним стентуванням сечоводу та 85 (16,3%) абсолютно бездренажних (total tubeless) мПНЛ. Ці варіанти завершення операції були значно нижчими ( $p < 0,001$ ) у групі сПНЛ від загальних 34 (6,8%) – 23 (4,6%) були безнефростомні, 11 (2,2%) – бездренажні.

Одним із основних обмежень цього дослідження була відсутність порівняльної характеристики методів та техніки фрагментації конкрементів.

## ВИСНОВКИ

Міні-ПНЛ є безпечним та ефективним методом лікування хворих із солітарними, множинними та коралоподібними конкрементами нирок. Незважаючи на більшу тривалість міні-перкутанної нефролітотрипсії (мПНЛ) порівняно із стандартною черезшкірною нефролітотрипсією (сПНЛ), мПНЛ асоціюється зі значно вищим показником SFR, нижчою частотою інтра- та післяопераційних ускладнень, збільшенням частоти бездренажних методів завершення операції і скороченням періоду госпіталізації.

Отже, мПНЛ слід розглядати як адекватну альтернативу сПНЛ.

*Заява про розкриття інформації.* Автори заявляють, що не мають фінансових інтересів. Це дослідження не отримало жодного гранту від фінансових установ у державному, комерційному чи некомерційному секторах. Автори не мають жодного фінансового чи майнового інтересу в будь-якому матеріалі, обговорюваному в цій статті.

*Конфлікт інтересів.* Автори заявляють, що не мають конфлікту інтересів.

Усі автори зробили внесок у концепцію та дизайн дослідження. Усі автори прочитали та схвалили остаточний рукопис.

## Відомості про авторів

**Сагалевич Андрій Ігорович** – д-р мед. наук, проф., кафедра урології, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ; тел.: (050) 326-63-55. *E-mail:* sagalevich260570@gmail.com.  
ORCID: 0000-0001-5273-6907

**Дубовий Ярослав Олександрович** – аспірант, кафедра урології, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ; тел.: (093) 743-70-74. *E-mail:* dp241193dja@gmail.com  
ORCID: 0000-0003-0671-8753

**Постол Ярослав Миколайович** – аспірант, кафедра урології, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ; тел.: (095) 470-13-76. *E-mail:* urolog.postol@gmail.com  
ORCID: 0000-0003-2361-5211

**Джуран Богдан Васильович** – канд. мед. наук, доцент, кафедра урології, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ; тел.: (067) 508-56-22. *E-mail:* b.dzhanur@gmail.com  
ORCID: 0000-0003-3085-5862

**Когут Віктор Вікторович** – канд. мед. наук, доцент, кафедра урології, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ; тел.: (067) 745-66-35. *E-mail: kogutviktor72@gmail.com*  
ORCID: 0000-0002-8210-326X

**Корицький Андрій Вікторович** – завідувач, урологічне відділення, Київська обласна клінічна лікарня, м. Київ; тел.: (067) 951-93-57. *E-mail: andrijkorickij@gmail.com*  
ORCID: 0000-0001-9607-591X

**Сергійчук Роман Володимирович** – аспірант, кафедра урології, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ; тел.: (096) 655-66-12. *E-mail: sergiychukrv@ukr.net*  
ORCID: 0000-0002-4414-5565

**Ожогін Владислав Валерійович** – аспірант, кафедра урології, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ; тел.: (096) 445-98-18. *E-mail: empatium@icloud.com*  
ORCID: 0000-0002-2589-9409

**Храпчук Андрій Юрьевич** – аспірант, кафедра урології, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ; тел.: (093) 346-93-05. *E-mail: andryi0855@gmail.com*  
ORCID: 0000-0003-4218-180X

### Information about the authors

**Sahalevych Andriy I.** – MD, PhD, DSc, Professor, Department of Urology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (050) 326-63-55. *E-mail: sagalevich260570@gmail.com*  
ORCID: 0000-0001-5273-6907

**Dubovyi Yaroslav O.** – MD, PhD-student, Department of Urology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (093) 743-70-74. *E-mail: dp241193dja@gmail.com*  
ORCID: 0000-0003-0671-8753

**Postol Yaroslav M.** – MD, PhD-student, Department of Urology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (095) 470-13-76. *E-mail: urolog.postol@gmail.com*  
ORCID: 0000-0003-2361-5211

**Dzhuran Bogdan V.** – MD, PhD, Associate Professor, Department of Urology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (067) 508-56-22. *E-mail: b.dzhuran@gmail.com*  
ORCID: 0000-0003-3085-5862

**Kogut Viktor V.** – MD, PhD, Associate Professor, Department of Urology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (067) 745-66-35. *E-mail: kogutviktor72@gmail.com*  
ORCID: 0000-0002-8210-326X

**Korytskyi Andriy V.** – MD, Head of the Department of Urology, Kyiv Regional Clinical Hospital, Kyiv; tel.: (067) 951-93-57. *E-mail: andrijkorickij@gmail.com*  
ORCID: 0000-0001-9607-591X

**Sergiychuk, Roman V.** – MD, PhD-student, Department of Urology, Kyiv Regional Clinical Hospital. Ukraine, Kyiv; tel.: (096) 655-66-12. *E-mail: sergiychukrv@ukr.net*  
ORCID: 0000-0002-4414-5565

**Ozhohin Vladislav V.** – MD, PhD-student, Department of Urology, Kyiv Regional Clinical Hospital. Ukraine, Kyiv; tel.: (096) 445-98-18. *E-mail: empatium@icloud.com*  
ORCID: 0000-0002-2589-9409

**Khrapchuk Andriy Yu.** – MD, PhD-student, Department of Urology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (093) 346-93-05. *E-mail: andryi0855@gmail.com*  
ORCID: 0000-0003-4218-180X

### ПОСИЛАННЯ

- EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Barcelona [Internet]. In: 37th Annual EAU Congress; 2022 Jul 1-4; Barcelona. Amsterdam: EAU Guidelines; 2022. Available from: <https://uroweb.org/education-events/37th-annual-eau-congress>.
- De la Rosette J, Assimos D, Desai M, Gutierrez J, Lingeman J, Scarpa R et al. CROES PCNL Study Group. The Clinical Research Office of the Endourological Society Percutaneous Nephrolithotomy Global Study: indications, complications and outcomes in 5803 patients. *J Endourol.* 2011;25(1):11-7. doi:10.1089/end.2010.0424.
- Kallidonis P, Panagopoulos V, Kyriazis I, Liatsikos E, Liatsikos E. Complications of percutaneous nephrolithotomy: classification, management and prevention. *Curr Opin Urol.* 2016;26(11):88-94. doi: 10.1097/MOU.000000000000232.
- Vicentini FC, Serzedello FR, Thomas K, Marchini GS, Torricelli FCM, Srougi M, et al. What is the quick-est scoring system to predict percutaneous nephrolithotomy outcomes? A comparative study among S.T.O.N.E score, guy's stone score and croes nomogram. *Int Braz J Urol.* 2017;43(6):1102-09. doi: 10.1590/S16775538.IBJU.2016.0586.
- Jackman SV, Hedican SP, Peters CA, Docimo SG. Percutaneous nephrolithotomy in infants and preschool age children: experience with a new technique. *Urol.* 1998;52(4):697-701. doi: 10.1016/s0090-4295(98)00315-x.
- Lahme S, Bichler KH, Strohmaier WL, Götz T. Minimally invasive PCNL in patients with renal pelvic and calyceal stones. *Eur Urol.* 2001;40(6):619-24. doi: 10.1159/000049847.
- Lahme S. Miniaturisation of PCNL. *Urolithiasis.* 2018;46(1):99-106. doi: 10.1007/s00240-017-1029-3.
- Heinze A, Gozen AS, Rassweiler J. Tract sizes in percutaneous nephrolithotomy: does miniaturization improve outcome? *Curr Opin Urol.* 2019;29(2):118-23. doi: 10.1097/MOU.0000000000000574.
- Ghani KR, Andonian S, Bultitude M, Desai M, Giusti G, Okhunov Z, et al. Percutaneous nephrolithotomy: update, trends, and future directions. *Eur Urol.* 2016;70(2):382-96. doi:10.1016/j.eururo.2016.01.047.
- Khan AA, Malkani I, Khattak JJ, Mumtaz H, Mazhar M, Naz F, Riaz A. Comparison of Standard Percutaneous Nephrolithotomy with Mini-Percutaneous Nephrolithotomy for Removal of Renal Stones in Adults. *J Ren Hepat Disord.* 2021;5(2):20-5. doi: 10.15586/jrenhep.v5i2.118.
- Loftus CJ, Hinck B, Makovey I, Sivalingam S, Monga M. Mini versus standard percutaneous nephrolithotomy: the impact of sheath size on intrarenal pelvic pressure and infectious complications in a porcine model. *J Endourol.* 2018;32(4):350-3. doi: 10.1089/end.2017.0602.
- Druskin SC, Ziemba JB. Minimally Invasive ("Mini") Percutaneous Nephrolithotomy: Classification, Indications, and Outcomes. *Curr Urol Rep.* 2016;17(4):30. doi: 10.1007/s11934-016-0591-5.
- EiSheemy MS, Elmarakbi AA, Hytham M, Ibrahim H, Khadgi S, Al-Kandari AM. Mini vs Standard Percutaneous Nephrolithotomy for Renal Stones: a Comparative Study. *Urolith.* 2019;47(2):207-14. doi: 10.1007/s00240-018-1055-9.
- Han W, Ge J, Xu X. Comparison of the Efficacy and Complications of Soft

- Ureterscopy Lithotripsy and Percutaneous Nephrolithotomy in the Treatment of Urinary Calculi: A Systematic Review and Meta-analysis. *Comput Math Methods Med.* 2022;2022:5829205. doi: 10.1155/2022/5829205.
15. Zeng G, Zhu W, Lam W. Miniaturized Percutaneous Nephrolithotomy: Its Role in the Treatment of Urolithiasis and Our Experience. *Asian J Urol.* 2018;5(4):295-302. doi: 10.1016/j.ajur.2018.05.001.
16. Datta SN, Chalokia RS, Wing KW, Patel K, Solanki R, Desai J. Ultramini-percutaneous nephrolithotomy versus retrograde intrarenal surgery in the treatment of 10-30 mm calculi: a randomized controlled trial. *Urolith.* 2022;50(3):361-7. doi: 10.1007/s00240-022-01304-7.
17. Zeng G, Cai C, Duan X, Xu X, Mao H, Li X, et al. Mini Percutaneous Nephrolithotomy Is a Noninferior Modality to Standard Percutaneous Nephrolithotomy for the Management of 20 - 40 mm Renal Calculi: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Eur. Urol.* 2021;79(1):114-21. doi: 10.1016/j.eururo.2020.09.026.
18. Kamal W, Kallidonis P, Kyriazis I, Liatsikos E. Miniaturized Percutaneous Nephrolithotomy: What Does It Mean? *Urolith.* 2016;44(3):195-201. doi: 10.1007/s00240-016-0881-x.
19. Stepanova N. Hyperoxaluria; a risk factor or a consequence of recurrent pyelonephritis? *J Nephropathol.* 2020;10(4):e36. doi: 10.34172/jnp.2021.36.
20. Jiao B, Luo Z, Huang T, Zhang G, Yu J. A systematic review and meta-analysis of minimally invasive vs. standard percutaneous nephrolithotomy in the surgical management of renal stones. *Exp Ther.* 2021;21(3):213. doi: 10.3892/etm.2021.9645.
21. Zhong W, Zeng G, Wu W, Chen W, Wu K. Minimally invasive percutaneous nephrolithotomy with multiple mini tracts in a single session in treating staghorn calculi. *Urol Res.* 2011;39(2):117-22. doi: 10.1007/s00240-010-0308-z.
22. Deng J, Li J, Wang L, Hong Y, Zheng L, Hu J, et al. Standard versus Mini-Percutaneous Nephrolithotomy for Renal Stones: A Meta-Analysis. *Scand J Surg.* 2021 Sep;110(3):301-11. doi: 10.1177/1457496920920474.
23. Feng D, Hu X, Tang Y, Han P, Wei X. The efficacy and safety of miniaturized percutaneous nephrolithotomy versus standard percutaneous nephrolithotomy: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Investig Clin Urol.* 2020;61(2):115-26. doi: 10.4111/icu.2020.61.2.115.
24. Khadgi S, El-Nahas AR, Darrad M, Al-Terki A. Safety and efficacy of a single middle calyx access (MCA) in mini-PCNL. *Urolithiasis.* 2020;48(6):541-6. doi: 10.1007/s00240-019-01176-4.
25. Ganpule AP, Naveen Kumar Reddy M, Sudharsan SB, Shah SB, Sabnis RB, Desai MR. Multittract percutaneous nephrolithotomy in staghorn calculus. *Asian J Urol.* 2020;7(2):94-101. doi:10.1016/j.ajur.2019.10.001.
26. Ng FC, Yam WL, Lim TYB, Teo JK, Ng KK, Lim SK. Ultrasound-guided percutaneous nephrolithotomy: advantages and limitations. *Investig Clin Urol.* 2017;58(5):346-52. doi: 10.4111/icu.2017.58.5.346.
27. Tokas T, Skolarikos A, Herrmann TRW, Udo N. Pressure matters 2: intrarenal pressure ranges during upper-tract endourological procedures. *World J Urol* 2019;37(1):133-42. doi: 10.1007/s00345-018-2379-3.
28. Sagalevich AI, Vozianov SA, Juran BV, Kogut WV, Gaysenyuk FZ, Marinechenko MV. Drainless transcutaneous nephrolithotripsy. Our first experience. *Klin Khir.* 2016;(9):43-6.
29. Fared R, Shamim H, Kumar AB. Tubeless percutaneous nephrolithotomy (PCNL) as a standard treatment: observations from a tertiary care hospital. *Int J of Surg Sci.* 2021;5(1):277-80. doi. org/10.33545/surgery.2021.v5.i1e.623.
30. Vozianov SO, Sahalevych AI, Boiko AI, Haiseniuk FZ, Kohut W, Dzhuran BV, et al. A modern view on tubeless percutaneous nephrolithotomy. *Zaporozh Med J.* 2021;23(4):575-82. doi: 10.14739/2310-1210.2021.4.226895.

*Стаття надійшла до редакції 21.09.2022. – Дата першого рішення 26.09.2022. – Стаття подана до друку 07.11.2022*



# The problem of pyelonephritis in terms of medical and social significance

**N.O. Saidakova**, **S.P. Pasiechnicov**, **O.V. Shulyak**, **A.L. Klius**, **G.E. Kononova**, **Y.N. Melnichuk**  
SI «Academician O.F. Vozianov Institute of Urology to NAMS of Ukraine», Kyiv

Chronic pyelonephritis (CP) is known for the frequency of visits, hospitalizations, adverse effects. Over time, significant advances in diagnosis and treatment have made the study of medical and social issues relevant.

**The objective:** the above determined the purpose of the study: to assess the features of epidemiological changes in chronic pyelonephritis among different segments of the adult population in the regions of Ukraine and to identify the dynamics of key performance indicators of specialized care for such patients.

**Materials and methods.** The official sources of reporting for 2013 - 2020 in Ukraine as a whole in Ukraine and its administrative territories are analyzed, taking into account different segments of the population. The data are statistically processed according to the classical estimation of variation series and comparison of statistical values.

**Results.** A typical sign is a decrease in registered and newly diagnosed patients with CP. Dominated by people of working age and urban population. Areas where the corresponding indicators are below average, average and above them have been identified. Against the background of a widespread decrease in hospitalizations (by 21.3% in Ukraine) its duration (by 12.7%), mortality doubled to 3.49%. It was confirmed that CP is the second leading cause of chronic kidney disease stage III and IV (21.2% and 20.8% in 2020), with stage V – third (14.04%), in the regions the percentage reached 50–85% at III, 30–48% – IV and 20–33% – V stages. There was a positive decrease (from 27.5% to 20.0%) in cases of primary disability due to pathology.

**Conclusions.** The peculiarities of the prevalence, incidence of CP in the regions and oblasts of Ukraine among all segments of the population, the nature of changes in the main indicators of inpatient treatment and the dynamics of the effectiveness of specialized care were displayed.

Areas have been identified that require the attention of health authorities, specialists (nephrologists, urologists) in order to develop effective clinical and organizational measures based on an in-depth study of the causes of the situation.

**Keywords:** chronic pyelonephritis, adult population, regions, prevalence, morbidity, hospitalization, mortality, disability.

## Проблема пієлонефриту з точки зору медико-соціального значення

**Н.О. Сайдакова**, **С.П. Пасечніков**, **О.В. Шуляк**, **А.Л. Ключ**, **Г.Є. Кононова**, **Я.М. Мельничук**

Хронічний пієлонефрит (ХП) відомий за частотою звернень, госпіталізацій, несприятливими наслідками. Суттєві досягнення в діагностиці та лікуванні актуалізували вивчення медичних та соціальних питань.

**Мета дослідження:** оцінювання особливостей епідеміологічних змін хронічного пієлонефриту серед різних верств дорослого населення в регіонах України та виявлення динаміки основних показників результативності надання спеціалізованої допомоги таким хворим.

**Матеріали та методи.** Проаналізовано офіційні джерела звітності за 2013–2020 рр. загалом по Україні та її адміністративним територіям з урахуванням різних верств населення. Дані статистично опрацьовані за класичною оцінкою варіаційних рядів та порівнянням статистичних величин.

**Результати.** Простежена типова ознака – зменшення зареєстрованих та вперше виявлених хворих на ХП. Серед хворих на ХП переважали особи працездатного віку та міське населення. Проаналізовані області, де відповідні показники нижче середніх, середні та вищі за них. На тлі зменшення госпіталізацій (на 21,3% в Україні) та її тривалості (на 12,7%) удвічі зросла летальність (до 3,49%). Підтверджено, що ХП посідає друге місце серед причин розвитку хронічної хвороби нирок III та IV стадії (21,2% та 20,8% відповідно у 2020 р.), третє місце – при V стадії (14,04%), по областях відсоток досягав 50–85% при III стадії, 30–48% – при IV стадії, 20–33% – при V стадії. Позитивним було зменшення (з 27,5% до 20,0%) випадків первинної інвалідності внаслідок патології.

**Висновки.** Виявлені особливості поширеності, захворюваності ХП в регіонах та областях України серед усіх верств населення, характеру змін основних показників стаціонарного лікування та динаміки результативності спеціалізованої допомоги.

Виявлено території, що потребують за величиною відповідних показників прицільної уваги органів охорони здоров'я, фахівців (нефрологів, урологів) з метою розроблення дієвих клініко-організаційних заходів на підставі поглибленого вивчення причин ситуації.

**Ключові слова:** хронічний пієлонефрит, доросле населення, регіони, поширеність, захворюваність, госпіталізація, летальність, інвалідність.

It is generally accepted and proven by many authors that pyelonephritis is one of the most common diagnoses in nephrology and urology [1, 2]. According to modern estimates, the share of acute and chronic types of its course

is 60-70% of the total flow of appeals to specialists in this field [3, 4]. It should be noted that in reality it is difficult to obtain absolute information about the incidence and prevalence of the pathology, as not all patients consider it

necessary to seek help with asymptomatic manifestations. In addition, there is a fact that in most (over 80% of cases) pyelonephritis can complicate any infectious and most somatic diseases and is registered as a concomitant diagnosis [5, 6]. It is also worth noting the complex existing problem of lifelong diagnosis associated with pathomorphosis, when there are changes in the typical clinic due to the 10-year course of the disease.

Today, the symptoms of the acute period are often nonspecific. According to statistics from postmortem studies, 8-10% of autopsies and twice as often among the elderly died of pyelonephritis were not diagnosed in life [7, 8]. A number of authors acknowledge that up to 80% of cases of pyelonephritis remain unrecognized, and the rate of misdiagnosis reaches 30-50%. This trend is global [9, 10]. The average epidemiological estimates published in the literature show that about 1% of the world's population suffers from pyelonephritis each year, amounting to about 72 million people.

In the total number of taken into account urogenital infections more than half (53%) are chronic pyelonephritis, 13-14% – acute [11, 12]. Despite the fact that at present practical medicine has sufficient experience and a wide arsenal of modern methods of diagnosis, treatment regimens, the problem of specialized care for such patients is not less. Among the main reasons are untimely treatment, widespread self-medication, the frequency of antibiotic resistance. Increasing inflammation in the kidney with the development of intoxication, and over time - the activation of the process leads to loss of organ function.

That is, a chronic kidney disease develops that requires replacement therapy and is one of the leading causes of disability and mortality [13, 14, 15]. This reveals the essence of the problem, emphasizes its medical and social significance. Under such conditions, the first place in the health care system traditionally belongs to the prevention of relapses while maintaining the key provisions of timely diagnosis and adequate treatment.

Emphasizing the active monitoring, it is necessary to recognize the obvious need to be aware of the prevalence of chronic pyelonephritis in the country, and in the regional aspect, as there is now the opportunity to make local decisions through decentralization, taking into account the specific situation in each.

**The objective:** the above determined the purpose of the study: to assess the features of epidemiological changes in chronic pyelonephritis among different segments of the adult population in the regions of Ukraine and to identify the dynamics of key performance indicators of specialized care for such patients.

## MATERIALS AND METHODS

The data of state and branch statistics are used in the work: «Report on the network and activity of medical institutions» (F. №47), «Report on the number of diseases registered in patients living in the service area of the medical institution» (F. №17), «Report of the treatment and prevention institution» (F. №20). The study period with comparative, analytical-synthetic analysis was 2013–2017 and 2020.

The limitation of data on disability due to diseases of the genitourinary system has led to the involvement of two

sources of information. One of them was the information of the reporting forms №14 «Report on the causes of disability, indications for medical, professional and social rehabilitation», approved by the Order of the Ministry of Health of Ukraine on July 10, 2007 №378. Of the eight sections, in accordance with the research task, section 4 «Distribution of first-time disabled people by disease classes and individual nosological forms» and chapter 5 «With the total number of first-time disabled people» were considered. The second - were the statistical collections of the State Institution «Ukrainian State Research Institute of Medical and Social Problems of Disability of the Ministry of Health of Ukraine» for 2016, 2020 [16, 17, 18]. In addition, the data of the National Register of Patients with Chronic Kidney Disease and Patients with Acute Kidney Damage for 2020 were used [19, 20, 21].

Absolute, relative values and intensive coefficients were analyzed in the work. Variation series were processed using generally accepted methods (absolute increase / decrease; increase / decrease rate). In cases of distribution of regions by levels of morbidity, prevalence of chronic pyelonephritis among the adult population, a known criterion of difference of  $\pm 13.0\%$  relative to the average values in Ukraine as a whole was also used [22, 23, 24].

For generalization and in order to compare the data, the average values and their errors were calculated. When it was necessary to determine the reliability of the difference between two statistical populations, the classical Student's t test was calculated.

## RESULTS AND THEIR DISCUSSION

According to the comparative analysis, it was found that during the study period (2013–2017) in Ukraine there was a 3.4% less patients who were registered for chronic pyelonephritis. In 2017, there were 546,704 people, which was about 1.5% of the adult population.

The vast majority of them were of working age ( $52.6 \pm 0.06\%$  against  $47.4 \pm 0.06\%$  older than them) and urban residents – 77.8%. The regional distribution of patients taking into account the age category, place of residence, features of their dynamics can be traced according to Table 1.

As can be seen from table 1, the largest number of patients with chronic pyelonephritis (CP) is registered in the South-Eastern region (35.8%), followed by the Western and Central regions with almost the same percentage (16.7% and 16.9%, respectively); together they accounted for 69–88%. The next two places belonged to the South (13.6%) and the North-East (11.8%), the latter to the city of Kyiv (5.1%). The structure of the regional distribution was similar for five years in a row. In addition, the positive dynamics of almost universal reduction of patients with higher intensity in the South-Eastern region and the city of Kyiv (by 8.2% and 3.5%, respectively) was general.

The age-specific feature of the distribution of patients by administrative territories over the years remains. Among the able-bodied population, the leading places belonged to the South-Eastern, Western, and the third divided the South from the Central regions; among the elderly, the South-East was followed by the Central and the South. The peculiarity was that among the former

**Number of registered patients with chronic pyelonephritis in the regional aspect, taking into account age, place of residence (2017)**

Regions	Population 18 years and older			Workable			Older able-bodied			Urban		
	n	%	T p/z*	n	%	T p/z*	n	%	T p/z*	n	%	T p/z*
Western	91591	16,7	-1,3	61778	21,4	-10,3	29803	11,5	+2,8	35308	8,3	-35,3
Central	92735	16,9	-0,8	38052	13,2	-12,6	54683	21,1	+25,3	55344	13,0	-5,0
Northeast	64436	11,8	-1,1	33047	11,5	-6,5	31389	12,1	+11,7	48290	11,6	-0,1
Southeast	195928	35,8	-8,2	103358	36,0	-6,2	92570	35,7	+6,8	226747	53,3	-0,4
South	77309	13,6	-	38435	13,3	-7,2	35874	13,8	-1,2	30368	7,1	-53,4
Kyiv	27705	5,1	-3,5	12675	4,4	+1,1	15030	5,8	-7,1	29139	6,8	-3,7
Ukraine	546704	100,0	-3,4	287345	100,0	-12,8	259359	100,0	+8,1	425196	100,0	-12,0

Note: \* – T p/z – growth / decrease rate compared to 2013.

there was a decrease in patients with the highest rate in the Central (by 12.6%) and Western (by 10.3%), and among the latter - their increase (by 8.1%), and with a greater pace in the Central region (by 25.3%).

As a result, in 2017, a total of 287,345 patients with CP were registered in Ukraine of working age, which is 12.8% less than five years ago, and 259,359 in retirement age with an increase of 8.1%. With a predominance among all registered urban patients with CP, their percentage decreased (84.8% in 2013, 77.8% in 2017), as well as the number (42 5196 vs. 48 2643 in 2013), the rate of decline was 12.0%. At the same time, the number of patients living in rural areas has increased. In 2017, this was one in five, with a total of 121,508 against 116,740 (by 4.0%). More than half of them are in the South-Eastern and Western regions.

In Ukraine, an average of 46,600±1,886.5 cases with a newly diagnosed CP are detected annually among the adult population (43,178 patients in 2017). Among them, people of working age always prevailed – 27,895, which is 64.6% of the total, as well as urban residents – 34,757 (80.5%). In fact, this category affects the nature of change in the country as a whole.

Their positive dynamics was manifested by a decrease in patients by 13.7%, able-bodied – by 15.7%, incapacitated – by 14.3%, urban – by 13.6%, rural – by 21.2%. The

higher value of these indicators compared to similar in prevalence, indicates the accumulation of patients with CP who need treatment and active supervision. Regional features can be traced according to Table 2.

According to the analysis of table 2 we can draw the following conclusions. First, a decrease in newly detected cases was observed in four regions (Western, Central, Northeastern, Southeastern), an increase – in the South and Kyiv. In the structure of the distribution, the first three places were occupied by the South-East (39.0%), the West (17.3%), the third by the Central and the South (15.6% and 15.2%, respectively). These regions coincide with those where the largest number of patients are registered.

In each region there are areas in which both registered and newly diagnosed patients with CP are most concentrated. As for the former, in the Western region, out of 7 oblasts, 36.0% were in Lviv and Rivne oblasts; in the Central of 5 oblasts – 44.4% in Vinnytsia and Cherkasy; in the North-East from 3 – 42.0% in Poltava; in the South-East from 6 to 73.0% in Dnipropetrovsk and Kharkiv; in the South from 3 – 51.3% to Odessa and the capital should be singled out (27705 cases). Among the first patients in the Western region (41.2%) are Lviv and Ternopil; in the Central (42.1%) Kyiv and Khmelnytsky; in the North-East (44.4%) Poltava; in the South-East

Table 2

**Dynamics of newly diagnosed patients with chronic pyelonephritis among the adult population of Ukraine in the regional aspect**

Regions	Adult population				T p/z	Including								T p/z	
	2013		2017			Workable				T p/z	Urban				
	n	%	n	%		2013		2017			2013		2017		
	n	%	n	%		n	%	n	%	n	%	n	%		
Western	9426	18,8	7461	17,3	-20,8	6544	19,7	5436	19,5	-17,0	4925	12,2	4103	11,8	-16,7
Central	7530	15,0	6740	15,6	-10,5	4890	14,7	4156	14,9	-15,0	4642	11,5	3731	10,7	-19,6
Northeast	4198	8,4	3289	7,6	-21,6	2701	8,2	2120	7,6	-21,5	3097	7,7	2544	7,3	-17,8
Southeast	21878	43,7	16834	39,0	-23,0	13864	42,0	10764	38,6	-22,4	20244	50,3	16498	47,5	-18,5
South	4804	9,6	6546	15,2	+36,3	4005	12,0	4245	15,2	+6,0	4996	12,4	5471	15,7	+9,5
Kyiv	2189	4,4	2307	5,3	+5,4	1084	3,3	1174	4,2	+8,3	2326	5,8	2410	7,0	+3,6
Ukraine	50925	100,0	43178	100,0	-13,7	33088	100,0	27895	100,0	-15,7	40230	100,0	34757	100,0	-13,6

**Dynamics of levels of prevalence of chronic pyelonephritis among different segments of the population (per 100 thousand of the population); 2017**

Regions	Population 18 years and older		Working population		Urban population		Rural population	
	Total	T p/z*	Total	T p/z*	Total	T p/z*	Total	T p/z*
Western	1336,6	-1,0	1241,0	-0,1	1085,6	-7,1	1029,7	+0,5
Central	1645,7	+6,0	1175,0	-0,1	1428,8	-3,4	1396,5	+5,0
Northeast	2163,3	+5,0	1637,2	-1,4	2104,4	+2,0	1528,6	+5,0
Southeast	1695,3	+3,4	1226,2	-4,0	1543,7	-2,2	1251,8	+3,5
South	2014,5	+2,8	1496,3	+3,7	1956,4	+0,1	1184,2	+3,7
Kyiv	1174,4	-4,5	745,8	+3,8	1010,2	-6,4	-	-
Ukraine	1571,0	-6,6	1186,4	-7,7	1454,0	-10,4	1198,0	+1,8

Note: \* – T p/z – growth / decrease rate compared to 2013.

(78.0%) Dnipropetrovsk and Kharkiv; in the capital – 2307 people. Of the 56.7% of registered and 53% of newly diagnosed patients, 8 oblasts and the city of Kyiv were.

According to the further analysis of indicators per 100 thousand of the corresponding population (further on the text we give for convenience only concrete values) the received data are similar on character of changes of absolute sizes.

In the table 3 the levels of prevalence of CP among different segments of the population in the regional aspect are presented.

As can be seen from table 3, the indicators became less than 5 years among the adult population by 6.6% to 1571.0 in 2017 due to urban residents (by 10.4% to 1454.0) and people of working age (by 7.7% to 1186.4 in 2017). The North-East, South and South-East regions are distinguished by the size of indicators among all contingents. Among people older than working age, the levels are much higher - in 2017 they reached 2386.9 and tended to increase over a larger area.

Data on the prevalence of CP in some areas are important for health authorities (Table 4).

The Table 4 shows that equally in each of the 8 oblasts the indicators were higher than average, medium and lower than them, the latter included Kyiv. The presence of significant fluctuations in values, even within the presented distribution of regions (2, 1.1 and 2.4 times, respectively)

indicates a wide range of problematic issues in the system of specialized care for patients with CP and its organization.

This is especially relevant as a result of a similar distribution of regions according to the level of prevalence of the disease among the working age population (Table 5).

The results of the comparison of table 4 and 5 show that the average prevalence of CP among able-bodied people was lower in five oblasts and the city of Kyiv, and they are exactly the same as those among the population aged 18 and over. Such cooperation was observed in 5 out of 10 oblasts with an average level, which included Zakarpattia, Ivano-Frankivsk, Kirovohrad, Cherkasy, Kharkiv, as well as in 4 of 9 oblasts with an above-average level, which were joined by Rivne, Ternopil, Khmelnytsky, Chernihiv, Chernivtsi.

Data from the analysis of absolute and relative values of the incidence of CP also confirm the similarity of their dynamics. Levels of morbidity in the regional aspect in terms of different categories of the population are presented in Table 6.

According to table 6 there is a clear trend of declining morbidity among all segments of the population. Thus, in 2017 the indicator among the adult population was 124.1, which is 10.0% less than in 2013, among urban by 10.5% (up to 118.9) and rural by 11.8% (up to 99. 1), of working age – by 9% (up to 115.2), older than working age – by 12.7% (up to 146.4).

Table 4

**Distribution of administrative territories of Ukraine according to the prevalence of chronic pyelonephritis among the adult population (per 100 thousand adult population); 2017**

Below average	Per 100 thousand	Average	Per 100 thousand	Above average	Per 100 thousand
Oblasts		Oblasts		Oblasts	
Volyn	875,0	Vinnytsia	1625,6	Dnipropetrovsk	3748,8
Transcarpathian	1306,7	Zhytomyr	1776,9	Odesa	1990,8
Zaporizhzhia	624,9	Donetsk	1734,7	Poltava	2284,3
Ivano-Frankivsk	1209,5	Mykolayiv	1723,0	Rivne	1871,9
Kyiv oblasts	1115,7	Ternopil	1565,2	Kharkiv	1937,9
Kirovohrad	1352,0	Khmelnytsky	1740,3	Kherson	2329,7
Luhansk	773,7	Chernivtsi	1722,0	Cherkasy	1970,0
Lviv	806,0	Sumy	1744,0	Chernihiv	2460,7
Kyiv city	1174,4				
Ukraine	1571,0				



Table 5

**Distribution of administrative territories of Ukraine by prevalence of chronic pyelonephritis among the working population (per 100 thousand adult population); 2017**

Below average Oblasts	Per 100 thousand	Average Oblasts	Per 100 thousand	Above average Oblasts	Per 100 thousand
Volyn	803,9	Transcarpathian	1226,5	Rivne	1629,6
Lviv	675,0	Ivano-Frankivsk	1087,9	Ternopil	1461,9
Kyiv oblasts	869,3	Vinnitsia	1127,7	Poltava	1835,7
Zaporizhzhia	422,3	Zhytomyr	1247,8	Dnipropetrovsk	2769,2
Luhansk	596,8	Cherkasy	1299,8	Chernivtsi	1802,4
Kyiv city	745,8	Sumy	1232,2	Khmelnysky	1330,4
		Donetsk	1182,6	Chernihiv	1843,8
		Kirovohrad	1163,4	Odesa	1419,9
		Kharkiv	1222,7	Kherson	1830,4
		Mykolayiv	1238,6		
Ukraine	1186,4				

Table 6

**Dynamics of incidence rates of chronic pyelonephritis among the adult population of Ukraine, taking into account age, place of residence (per 100 thousand of the relevant population); 2017**

Regions	Population 18 years and older		Working population		Urban population		Rural population	
	Total	T p/z*	Total	T p/z*	Total	T p/z*	Total	T p/z*
Western	101,8	-11,2	104,1	-16,3	115,5	+5,8	93,0	-15,5
Central	113,0	-12,2	105,0	-12,3	100,8	-14,4	113,2	-5,4
Northeast	109,0	-19,4	96,6	-22,8	112,1	-14,8	81,0	-25,2
Southeast	141,3	-6,0	131,1	-7,1	120,0	-8,1	101,0	-16,0
South	191,5	+11,8	175,1	+18,3	192,6	+18,3	98,4	-14,6
Kyiv	90,4	-1,5	69,1	+11,3	83,6	+0,7	-	-
Ukraine	124,1	-10,0	115,2	-9,0	118,9	-10,5	99,1	-11,8

Note: \* – T p/z – growth / decrease rate compared to 2013.

Table 7

**Distribution of administrative territories of Ukraine by incidence of chronic pyelonephritis among the adult population (2017)**

Below average Oblasts	Per 100 thousand	Average Oblasts	Per 100 thousand	Above average Oblasts	Per 100 thousand
Vinnitsia	103,4	Donetsk	132,7	Dnipropetrovsk	219,0
Volyn	76,1	Zhytomyr	126,1	Mykolayiv	241,1
Transcarpathian	108,5	Poltava	123,4	Odesa	143,9
Zaporizhzhia	39,3	Cherkasy	123,3	Kharkiv	147,5
Ivano-Frankivsk	98,0	Sumy	112,9	Kherson	189,6
Kirovohrad	115,9	Ternopil	131,7		
Kyiv oblasts	102,7				
Lviv	95,8				
Luhansk	43,6				
Rivne	120,8				
Khmelnysky	109,1				
Chernivtsi	81,9				
Chernihiv	90,4				
Kyiv city	90,4				
Ukraine	124,1				

**Dynamics of treated patients with chronic pyelonephritis in inpatient conditions in the regional aspect**

Regions	2013		2017		T p/z	2020		T p/z*
	n	%	n	%		n	%	
Western	9844	24,7	8020	25,6	-18,5	3640	22,6	-54,6
Central	8162	20,5	7090	22,7	-13,1	3400	21,1	-52,0
Northeast	3986	10,0	3327	10,6	-16,5	1855	11,5	-44,2
Southeast	13336	33,5	9527	30,4	-28,6	5267	32,7	-44,7
South	3533	8,9	2712	8,7	-23,2	1621	10,0	-40,2
Kyiv	897	2,3	624	2,0	-30,0	315	2,0	-49,5
Ukraine	39758	100,0	31300	100,0	-21,3	16098	100,0	-48,6

Note: \* – T p/z – growth rate (decrease) until 2017.

Indicators among the urban population in the vast majority of oblasts are higher than among rural residents, and among those older than working age than able-bodied. Among others, the Southern and South-Eastern regions stand out. This echoes the data on the distribution of areas. Above average indicators are found in 5 areas (Dnipropetrovsk, Kharkiv, Nikolaev, Odesa, Kherson) which are a part of them (Table 7).

Oblasts with higher than average levels of morbidity and prevalence coincide (see Table 4), which warns and justifies the need for more detailed study of the situation based on expert assessment of the quality of diagnosis and treatment of patients with CP with subsequent adoption of clinical and organizational management measures. However, in most oblasts (13), Kyiv, the indicators are below average, and in 5 – close to average.

Thus, in Ukraine for 2013–2017, the number of registered and newly detected cases of CP decreased in almost all segments of the adult population, the vast majority of them were of working age and urban residents. The regional structure of their distribution is revealed and the peculiarities in the dynamics are traced, as well as the areas that stand out among others and that actually shape the situation are identified.

According to the indicators calculated per 100 thousand of the relevant population, the data obtained, which are consistent with the above in nature. The incidence and prevalence of pathology are higher among people of retirement age and urban population.

Since the analysis of the incidence and prevalence of CP among different segments of the population of Ukraine used official statistics, and special epidemiological studies could not be found, we note only that in all publications on various aspects of pathology, the authors note the relevance of issues, referring to prevalence comparing it with that of acute respiratory diseases [25, 26, 27].

Of interest in the aspect of discussion of the work, in some way, is the number of treated patients in an inpatient setting, as well as some indicators of the effectiveness of specialized care. According to statistics, the general tendency to reduce the number of hospitalized is the opposite; specific information for its characteristics are given in Table 8.

According to the analysis, the table 8 clearly shows the intensity of the process over the years. Thus, in 2020, 1,698 people received inpatient care, which is 2.5 and 2.0 times less than in 2013 and 2017, respectively. Their share among all registered patients also decreased (from 7.0% to 5.7%). The identified situation in general deserves a

positive assessment, if we assume the actualization of medical care in outpatient settings.

However, the reduction in the number of treated patients in 2020 may also be partly due to a reduction in bed stock, and due to coronavirus (Covid-19). During the years of follow-up, the South-Eastern, Western and Central regions ranked first three months in the percentage of inpatients. Simultaneously with the decrease in the number of patients who received specialized treatment in the hospital, its duration decreases (Table 9).

This feature, which is specific to each region and more pronounced with each year of study, should be considered positive and logically justified given the achievements in the diagnosis and treatment of pathology due to the development of the pharmaceutical industry and the associated emergence of new, improved treatment regimens.

Apparently, the spread of family medicine is important when the next supervision under the supervision of family physicians is provided in compliance with the provided recommendations and the possibility of adjusting the tactics of such patients in consultation with nephrologists (urologists). And most importantly – they prevent recurrences, complications.

At the same time, the fact of a significant increase in mortality is alarming (Table 10).

As can be seen from Table 10, in 2017 the mortality rates are higher than in 2013 in all regions; in Ukraine as a whole, they were 1.73% versus 1.54%, respectively. In 2020, the mortality rate reached 3.19% and was 2 times higher than in 2013 and 1.8 times higher in 2017.

Table 9

**Dynamics of the average bed / day of inpatient treatment for chronic pyelonephritis in the regional aspect; M ± m**

Regions	2013	2017	2020
	1	2	3
Western	11,35±1,0	10,49±0,55	9,59±0,5Δ*
Central	10,16±0,8	9,89±0,76	8,69±0,3*
Northeast	11,57±0,8	11,11±0,72	10,5±0,9
Southeast	11,33±0,9	11,05±0,69	10,23±0,71
South	11,72±0,6	10,8±0,58	9,75±0,71Δ
Kyiv	10,90	10,34	10,88
Ukraine	11,32	10,76	9,88

Note: \* – the difference is significant P 1-3; 2-3 (p<0.05); Δ / P 1-3.

**Table 10**  
**Dynamics of mortality from chronic pyelonephritis in the regional aspect; M±m**

Regions	2013	2017	2020
	1	2	3
Western	0,66±0,2	0,66±0,3	4,27±1,8*
Central	0,93±0,7	1,27±0,8	2,72±0,9
Northeast	1,22±0,8	1,37±0,7	1,74±0,9
Southeast	1,96±0,7	1,78±0,5	3,62±1,1*
South	2,05±0,9	3,31±1,1	4,68±2,3
Kyiv	5,88	8,50	16,22
Ukraine	1,54	1,73	3,19

Note: \* – reliable values of P 2-3 (p <0,05).

Significant changes have been observed in recent years, the difference has reached significant changes in the West (from 0.66±0.3% in 2017 to 4.27±1.8% in 2020) and the North-East (from 1.28±0.5% to 3.6±1.1%, respectively).

The importance of the problem of providing medical care to patients with CP is growing due to its negative impact on public health and quality of life. It manifests itself as a reason for disability due to the development

of chronic kidney disease (CKD), especially stages IV, V, when special methods of replacement therapy, organ transplantation are required. It should be noted that in the whole country in 2020 among the causes of CKD III, IV stages of pathology is second only to nephropathy, their percentage was respectively 21.20%, 20.18% vs. 38.62% and 34.92%), in stage V – third: 14.04% against chronic glomerulonephritis (36.70%) and diabetic nephropathy (18.75%).

Mykolayiv, Odesa, Zhytomyr, Kherson, Luhansk, and Dnipropetrovsk oblasts stand out among the oblasts with high rates of this reason, with values reaching 50-85% in stage III, 30–48.1% in stage IV, and 20–33.2% in stage V.

According to official data, chronic glomerulonephritis and chronic pyelonephritis are distinguished in the structure of the causes of primary disability of the adult population according to certain nosological forms of the genitourinary system (Table 11).

According to the analysis of table. 11 shows that over the years the number of people recognized as disabled for the first time decreases from 1795 in 2016 to 1549 in 2020 (by 13.7%), with significant fluctuations in the area. Over 5 years, the proportion of chronic glomerulonephritis significantly increased (from 33.5±1.5% to 43.8±1.9%)

**Table 11**

**Primary disability of the adult population by certain forms of diseases in terms of regions of Ukraine**

Regions	2016						2020					
	abs. number	10 thousand population	including glomerulonephritis		including pyelonephritis		abs. number	10 thousand population	including glomerulonephritis		including pyelonephritis	
			n	10 thousand	n	10 thousand			n	10 thousand	n	10 thousand
Vinnitsia	80	0,6	29	0,2	17	0,1	71	0,6	30	0,2	8	0,1
Volyn	38	0,5	8	0,1	2	0,02	43	0,5	18	0,2	3	0,04
Dnipropetrovsk	158	0,6	52	0,2	74	0,3	124	0,5	48	0,2	47	0,2
Donetsk	80	0,5	28	0,2	20	0,1	68	0,4	38	0,2	12	0,1
Zhytomyr	47	0,5	26	0,3	13	0,1	43	0,4	17	0,2	7	0,1
Transcarpathian	56	0,6	9	0,1	7	0,1	28	0,3	15	0,2	2	0,02
Zaporizhzhia	68	0,5	30	0,2	9	0,1	71	0,5	31	0,2	7	0,1
Ivano-Frankivsk	73	0,7	32	0,3	15	0,1	75	0,7	24	0,2	18	0,2
Kyiv oblasts	72	0,5	26	0,2	13	0,1	78	0,5	13	0,1	17	0,1
Kirovograd	46	0,6	7	0,1	7	0,1	37	0,5	9	0,1	5	0,1
Luhansk	30	0,5	2	0,03	2	0,03	19	0,3	2	0,03	-	-
Lviv	201	1,0	75	0,4	82	0,4	224	1,1	135	0,7	43	0,2
Mykolayiv	40	0,4	14	0,1	8	0,1	29	0,3	16	0,2	5	0,1
Odesa	101	0,5	33	0,2	28	0,1	110	0,6	56	0,3	27	0,1
Poltava	53	0,4	21	0,2	16	0,1	50	0,4	21	0,2	11	0,1
Rivne	46	0,5	18	0,2	5	0,1	46	0,5	12	0,1	6	0,1
Sumy	52	0,6	24	0,3	10	0,1	38	0,4	13	0,1	6	0,1
Ternopil	48	0,5	16	0,2	14	0,2	36	0,4	20	0,2	9	0,1
Kharkiv	120	0,5	58	0,3	36	0,2	66	0,3	32	0,1	11	0,05
Kherson	43	0,5	18	0,2	15	0,2	22	0,3	18	0,2	3	0,04
Khmelnitsky	64	0,6	17	0,2	10	0,1	52	0,5	21	0,2	8	0,1
Cherkasy	67	0,6	23	0,2	25	0,2	57	0,6	23	0,2	9	0,1
Chernivtsi	43	0,6	1	0,01	30	0,4	27	0,4	3	0,04	15	0,2
Chernihiv	45	0,5	18	0,2	11	0,1	27	0,3	15	0,2	3	0,04
Kyiv city	124	0,5	17	0,1	25	0,1	108	0,5	49	0,2	26	0,1
Ukraine	1795	0,6	602	0,2	494	0,2	1549	0,5	679	0,2	309	0,1

and became significantly lower in chronic pyelonephritis (from 27.5±2.0% to 20.0±2.2%).

That is, in the latter case, the changes were positive in the administrative territories. Exceptions were 5 oblasts (Volyn, Zaporizhia, Ivano-Frankivsk, Kyiv, Rivne), where there was an increase in cases of CP as a cause of primary disability; the increase in them was in the range of 20–50%. It should be noted that 46.3% in 2020 among cases of disability due to CP (309) – accounted for Dnipropetrovsk, Lviv, Mykolaiv oblasts and Kyiv. Per 10,000 population, the figure decreased in the country from 0.2 in 2016 to 0.1 in 2020, it increased in Volyn and Ivano-Frankivsk oblasts.

Thus, the study identified the prevalence, incidence of CP among different segments of the adult population of Ukraine and their differences in the regions and oblasts that make them up. The nature of changes in the main indicators of the effectiveness of specialized care for such patients is traced. Regions that need the attention of health authorities have been identified due to the greater concentration of patients in reducing their inpatient treatment with longer duration, mortality, development of CPP and primary disability (Southeast, South and West).

### CONCLUSIONS

A typical for all regions decrease was stated in registered patients with chronic pyelonephritis (CP) for 5 years in Ukraine by 3.4% to 546704 in 2017, which amounted to about 1.5% of the adult population. A significant majority of them were of working age (52.6 ± 0.06% against 47.4±0.06% older than them) and urban residents (77.8%); which decreased by 12.8% and 12.0%, respectively, while in the retirement period and among rural residents increased by 8.1% and 4.0%, respectively. In the distribution structure, 69.4% fell on the South-Eastern, Western and Central regions.

It is established that on average in Ukraine there are 46,600 ± 1886 cases with the first diagnosis of CP (43178 in 2017, which is 13.7% less than in 2013), among them 64.6% and 80.5 % were of working age and urban residents, respectively; for 5 years the rate of decline of the former – 15.7%, the latter – 13.6%, people older than working age – 14.2%, rural residents – 21.2%. Of the total

number of patients, 72.0% are concentrated in the South-Eastern, Western and Central regions.

The levels of prevalence and morbidity (per 100 thousand population) have decreased since 2013 among the adult population of Ukraine by 6.6% and 10.0% to 1571.0 and 124.1 in 2017, respectively. In the first case, the trend was among the able-bodied and older (by 7.7% and 8.1% to 1186 and 2386.9, respectively), urban residents (by 10.4 to 1454.0), with the exception of growth by 1.8% among rural residents (up to 1198.0). Morbidity rates decreased among all segments of the population by 9.0% and 12.7%, respectively (to 115.2 and 146.4; by 10.5% and 11.8% to 118.9 and 99.1).

The distribution of oblasts by prevalence with lower than average, medium and higher than average levels revealed that the latter include 8 (Dnipropetrovsk, Odesa, Poltava, Rivne, Kharkiv, Kherson, Cherkasy, Chernihiv); by morbidity – 5 (Dnipropetrovsk, Kharkiv, Mykolaiv, Odesa, Kherson).

There was a decrease in hospitalized for CP, for 5 years by 21.3% to 31,300 cases in 2017. Further, the process was more intensive and amounted to 48.6% in 2020 compared to 2017 (16098), most of them accounted for the South-Eastern, Western, Central regions, in the latter two the decline exceeded 50%. At the same time, the bed-day became smaller: the national average was 11.32; 10.76 and 9.88 in 2013, 2017 and 2020, respectively. In the South and West it was the longest, which differed significantly. However, the mortality rate increased 2 and 1.8 times in 2020 compared to 2013 and 2027. and was 3.49% versus 1.84% and 1.73%, in the West, South and South-East was higher than in other regions.

It is confirmed that CP is the second leading cause of CKD stage III and IV in 2020 – 21.2%, 20.8% vs. 38.62% and 34.92% in 2016, with stage V – third (14.04%). Mykolaiv, Odesa, Zhytomyr, Kherson, Luhansk, and Dnipropetrovsk oblasts are distinguished by indicators where the values reach 50–85% in stage III, 30–48% in IV and 20–33.25 in V.

Accordingly, this affected the indicators of primary disability. As its cause, the pathology ranks second after chronic glomerulonephritis; among the total number (1795 and 1549 cases in 2016 and 2020, respectively), their percentage decreased from 27.5% to 20.0%, about 50% accounted for Dnipropetrovsk, Lviv, Mykolaiv oblasts.

### Відомості про авторів

**Сайдакова Наталія Олександрівна** – ДУ «Інститут урології імені академіка О.Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ

**Пасечніков Сергій Петрович** – ДУ «Інститут урології імені академіка О.Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ; тел.: (067) 4017761. *E-mail: uroprof1@gmail.com*  
ORCID:0000-0003-1416-1262

**Шуляк Олександр Владиславович** – ДУ «Інститут урології імені академіка О.Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ; тел.: (093) 287-08-85. *E-mail: avshulyak@hotmail.com*  
ORCID: 0000-0002-6920-2212

**Клюс Андрій Леонідович** – ДУ «Інститут урології імені академіка О.Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ; тел.: (067) 398-72-21. *E-mail: klus\_a@ukr.net*  
ORCID: 000-0002-5001-2574

**Кононова Галина Євгенівна** – ДУ «Інститут урології імені академіка О.Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ; тел.: (066) 040-91-92. *E-mail: urol.epid@gmail.com*  
ORCID: 0000-0003-3284-3419

**Мельничук Ярослав Миколайович** – ДУ «Інститут урології імені академіка О.Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ; тел.: (097) 755-73-15. *E-mail: problem-net@bigmir.net*



## Information about the authors

- Saidakova Nataliya O.** – SI «Academician O.F. Vozianov Institute of Urology to NAMS of Ukraine», Kyiv  
**Pasiechnicov Serhii P.** – SI «Academician O.F. Vozianov Institute of Urology to NAMS of Ukraine», Kyiv;  
 tel.: (067) 401-77-61. *E-mail:* uroprof1@gmail.com  
 ORCID:0000-0003-1416-1262
- Shulyak Olexandr V.** – SI «Academician O.F. Vozianov Institute of Urology to NAMS of Ukraine», Kyiv;  
 tel.: (093) 287-08-85. *E-mail:* avshulyak@hotmail.com  
 ORCID: 0000-0002-6920-2212
- Klius Andrii L.** – SI «Academician O.F. Vozianov Institute of Urology to NAMS of Ukraine», Kyiv; tel.: (067) 398-72-21. *E-mail:* klius\_a@ukr.net  
 ORCID: 000-0002-5001-2574
- Kononova Galyna E.** – SI «Academician O.F. Vozianov Institute of Urology to NAMS of Ukraine», Kyiv;  
 tel.: (066) 040-91-92. *E-mail:* urol.epid@gmail.com  
 ORCID: 0000-0003-3284-3419
- Melnichuk Yaroslav M.** – SI «Academician O.F. Vozianov Institute of Urology to NAMS of Ukraine», Kyiv;  
 tel.: (097) 755-73-15. *E-mail:* problem-net@bigmir.net

## REFERENCES

- Anumudu S, Eknoyan G. Pyelonephritis: A Historical Reappraisal. *J Am Soc Nephrol.* 2019;30(6):914-7. doi: 10.1681/ASN.2019010017.
- EAU Guidelines. In: 36th Annual EAU Congress [Internet]. 2021 March 19-23; Milan. Amsterdam: EAU; 2021. Available from: <https://www.cancer.eu/EAU-21thumb/>.
- Lisovsky VM, editor. Chronic pyelonephritis: method. decree. for students and interns. Kharkiv: KNMU; 2018. 20 p.
- Mykhaylovska NS, editor. Algorithm of activity of the family doctor at the basic diseases of urinary system: teaching method way to practice classes and independent work of VI year students in the discipline. General practice - family medicine. Zaporizhzhya: ZDMU; 2018. 148 p.
- Shulyak OV. Infektsiyni sechostateyvykh shlyakhiv: piyelonefryt. *Ukr med chasopys.* 2014;4(102):32-41.
- Abolghasemi S, Sali S, Mobasher Aghdam A, Shahrbaft MA. Anti-tuberculosis Induced Stevens - Johnson syndrome Due to Misdiagnosis of Mycobacterium abscessus Urinary Tract Infection as Tuberculosis. *Iran J Kidney Dis.* 2021;15(3):235-7.
- Miftode IL, Nastase EV, Miftode RS, Miftode EG, Iancu LS, Luncă C, et al. Insights into multidrug-resistant *K. pneumoniae* urinary tract infections: From susceptibility to mortality. *Exp Ther Med.* 2021;22(4):1086. doi: 10.3892/etm.2021.10520.
- Peck J, Shepherd JP. Recurrent Urinary Tract Infections: Diagnosis, Treatment, and Prevention. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2021;48(3):501-13. doi: 10.1016/j.ogc.2021.05.005.
- Batirel A, Regmi SK, Singh P, Murt A, Konety BR, Kumar R. Urological infections in the developing world: an increasing problem in developed countries. *World J Urol.* 2020;38(11):2681-91. doi: 10.1007/s00345-020-03120-3.
- Hudson C, Mortimore G. The diagnosis and management of a patient with acute pyelonephritis. *Br J Nurs.* 2020;29(3):144-50. doi: 10.12968/bjon.2020.29.3.144.
- Chang UI, Kim HW, Noh YS, Wie SH. A comparison of the clinical characteristics of elderly and non-elderly women with community-onset, non-obstructive acute pyelonephritis. *Korean J Int Med.* 2015;30(3):372-83. doi: 10.3904/kjim.2015.30.3.372.
- Herness J, Buttolph A, Hammer NC. Acute Pyelonephritis in Adults: Rapid Evidence Review. *Am Fam Physician.* 2020;102(3):173-80.
- Bordino V, Vicentini C, D'Ambrosio A, Quattrocchio F; Collaborating Group, Zotti CM. Burden of healthcare-associated infections in Italy: incidence, attributable mortality and disability-adjusted life years (DALYs) from a nationwide study, 2016. *J Hosp Infect.* 2021;113:164-71. doi: 10.1016/j.jhin.2021.04.023.
- Chernyak SI, editor. Osnovni pokaznyky invalidnosti ta diyalnosti medyko-sotsialnykh ekspertnykh komisii Ukrainy za 2016 rik: analityko-informatsiynyy dovidnyk. Dnipropetrovsk: Aktsent PP; 2017. 168 p.
- Perepelychna RYA, editor. Osnovni pokaznyky invalidnosti ta diyalnosti medyko-sotsialnykh ekspertnykh komisii Ukrainy za 2020 rik: analityko-informatsiynyy dovidnyk. Dnipropetrovsk: Aktsent PP; 2021. 188 p.
- Kolesnyk MO, editor. Natsionalnyi reiestr khvorykh na khronichnu khvorobu nyrok ta patsientiv z hostryim poshkodzhenniam nyrok: 2017 rik. Kyiv: DU «Instytut nefrolohii NAMN Ukrainy; 2018. 183 p.
- Kolesnyk MO, editor. Natsionalnyi reiestr khvorykh na khronichnu khvorobu nyrok ta patsientiv z hostryim poshkodzhenniam nyrok: 2019 rik. Kyiv: DU «Instytut nefrolohii NAMN Ukrainy; 2020. 179 p.
- Arefieva M, Hrytsulya M. Management tactics of patients with asymptomatic bacteria, cystitis and pyelonephritis: Recommendations of the European Association of Urology 2019. *Med aspects of Women's Health.* 2020;(1):45-53.
- Johnson JR. Acute Pyelonephritis in Adults. *N Engl J Med.* 2018;378:48-59. doi: 10.1056/NEJMc1702758.
- El-Ghar MA, Farg H, Sharaf DE, El-Diasty T. CT and MRI in Urinary Tract Infections: A Spectrum of Different Imaging Findings. *Medicina (Kaunas).* 2021;57(1):32. doi: 10.3390/medicina57010032.
- Jang YR, Won J, Han J, Chung W, Ahn SJ. Comparison of antimicrobial resistance in patients with obstructive pyelonephritis associated with ureteral stones and uncomplicated pyelonephritis. *Medicine (Baltimore).* 2022;101(34):e30376. doi: 10.1097/MD.00000000000030376.
- Sundquist K, Li X, Jansäker F. Sociodemographic factors and uncomplicated pyelonephritis in women aged 15-50 years: a nationwide Swedish cohort register study (1997-2018). *Int J Infect Dis.* 2021;111:117-23. doi: 10.1016/j.ijid.2021.08.009.
- Sułkowska K, Palczewski P, Furmańczyk-Zawiska A, Perkowski-Płasińska A, Wójcik D, Szeszowski W, et al. Diffusion Weighted Magnetic Resonance Imaging in the Assessment of Renal Function and Parenchymal Changes in Chronic Kidney Disease: A Preliminary Study. *Ann Transplant.* 2020;25:e920232. doi: 10.12659/AOT.920232.
- Vernuccio F, Patti D, Cannella R, Salvaggio G, Midiri M. CT imaging of acute and chronic pyelonephritis: a practical guide for emergency radiologists. *Emerg Radiol.* 2020;27(5):561-7. doi: 10.1007/s10140-020-01788-z.
- Saidakova NO, editor. The main indicators of urological care in Ukraine for 2016-2017: departmental publication. Kyiv: Polym; 2018. 216 p.
- Saidakova NO, editor. The main indicators of urological care in Ukraine for 2019-2020: departmental publication. Kyiv: Polym; 2021: 123 s.
- Anumudu S, Eknoyan G. Pyelonephritis: A Historical Reappraisal. *J Am Soc Nephrol.* 2019;30(6):914-7. doi: 10.1681/ASN.2019010017.

Стаття надійшла до редакції 03.10.2022. – Дата першого рішення 06.10.2022. – Стаття подана до друку 10.11.2022

# Гіперкристалурія як фактор розвитку сечокам'яної хвороби, діагностика та напрямки лікування

**В.В. Черненко, Д.В. Черненко, Н.І. Желтовська, В.Й. Савчук, Ю.М. Бондаренко, А.Л. Ключ, Е.В. Пилипенко**

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

Під дією екзогенних, андрогенних, генетично-наслідкових факторів формуються порушення метаболізму каменеутворюючих солей кальцію, фосфору, магнію, оксалатів, сечової кислоти в сироватці крові і активне виділення їх нирками до стану гіперсатурації (перенасичення) сечі. При порушенні рівня інгібіторів кристалізації, сатурований розчин солі кристалізується з утворенням мікролітів. Утворення каменя нирки можливе тільки за наявності «будівельного матеріалу» – пересиченої сатурованої сечі, тому гіпероксалурія є передкам'яним станом. Лікувальні заходи повинні бути направлені на корекцію мінерального обміну в організмі після встановлення типу гіперкристалурії лабораторними тестами: транспорт солей, навантаження кальцієм, дієтичний тест – низькокальцієва дієта, тiazидний тест та визначення мінерального складу видаленого каменя чи каменя, що відійшов самостійно.

Генетично-наслідкові стани (10–15%) нараховують біля 30 різновидів, за яких головною ознакою чи симптомом у прояві хвороби є уролітіаз. На жаль, вроджені тубулопатії недостатньо вивчені, тому лікування носить симптоматичний характер, у деяких випадках можливі варіанти одночасної трансплантації нирок та печінки.

Клінічно виділено чотири основні форми гіперкристалурії: гіперкальціурія, гіпероксалурія, гіперурикурія, фосфатурія та змішані форми кристалурій.

Основний клінічний інтерес представляють набуті форми гіперкристалурій, із них абсорбтивні (кишкова гіперабсорбція II типу – абсорбтивна гіперкальціурія та абсорбтивна гіпероксалурія), що характерно для перебігу кальцій-оксалатного уролітіазу. На підставі цих даних формується метафілактика кальцій-оксалатного уролітіазу.

**Ключові слова:** сечокам'яна хвороба, гіперкристалурія, оксалурія, фосфатурія, уратурія.

## Hypercrystalluria as a factor in the development of urine stone disease, diagnosis and directions of treatment

**V.V. Chernenko, D.V. Chernenko, N.I. Hzeltovska, V.J. Savchuk, Yu.M. Bondarenko, A.L. Klus, Ye.V. Pilipenko**

Under the action of exogenous, androgenic, genetically determined factors, the metabolism of stone-forming salts of calcium, phosphorus, magnesium, oxalates, uric acid in the blood serum and their active excretion by the kidneys to the state of supersaturation (oversaturation) is disturbed. When the level of crystallization inhibitors is disturbed, a saturated salt solution crystallizes with the formation of microliths. The formation of stones in the kidneys is possible only in the presence of «building material» - supersaturated saturated urine, therefore, hyperoxaluria is a pre-stone condition. Treatment measures should be aimed at correcting mineral metabolism in the body after establishing the type of hyperoxaluria using laboratory tests: salt transport, calcium load, dietary test - low-calcium diet, thiazide test and determination of the mineral composition of the removed (removed) stone.

Genetically consequential conditions (10–15%) count about 30 varieties in which the main sign or symptom in the manifestation of the disease is urolithiasis. Unfortunately, congenital tubulopathies are not sufficiently studied, so the treatment is symptomatic, in some cases simultaneous kidney and liver transplantation options are possible.

Clinically, 4 main forms of hypercrystalluria are distinguished: hypercalciuria, hyperoxaluria, hyperuricuria, phosphaturia and mixed forms of crystalluria. Acquired forms of hypercrystalluria, of which they are absorptive (type II intestinal hyperabsorption - absorptive hypercalciuria and absorptive hyperoxaluria), are of main clinical interest, which is characteristic of the course of calcium-oxalate urolithiasis. Metaphylaxis of calcium-oxalate urolithiasis is formed on the basis of these data.

**Keywords:** urolithiasis, hypercrystalluria, oxaluria, phosphaturia, uraturia.

Головна функція нирки – секреція кінцевих продуктів обміну токсичних речовин, зокрема сечовини і креатиніну. Клубочки нирки є основними функціональними одиницями. Проходження крові через капілярну сітку клубочка пов'язано з ультрафільтратом (первинним утворенням сечі), який із капілярного простору клубочка переходить в початкову частину

капілярів першого порядку. Ендотелій капілярів має властивість високої проникливості (більше ніж у 25 разів) порівняно з іншими капілярами в організмі. Через цей фільтр можуть проходити частки радіусом не більше 15 Ангстремів, білок плазми крові практично не фільтрується, проте існує мінімальна кількість альбуміну. Первинна сеча – це практично плазма крові, але

рівень неіонізованих кристаліодів (глюкоза, сечовина, креатинін) у ній вищий на 4%, ніж у плазмі крові.

Основна функція ниркових каналців – це секреція і реабсорбція. Секреція в просвіт каналців речовин, які розташовані в перитубулярних каналцях. Ці процеси проходять під контролем нервових, гормональних, гуморальних факторів. Важливим у процесі реабсорбції є функція проксимальних каналців: глюкоза і білки реабсорбуються повністю,  $\text{Na}$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{HCO}_3^-$ ,  $\text{NH}_4^+$ , вітамін С – до 25%. Резорбція  $\text{Ca}^{++}$  відбувається по всій довжині нефрону, і біля 70% води, резорбція сульфатів ( $-\text{SO}_4$ ) повністю в проксимальних каналцях, фосфати – залежать від рівня гормонів парацитоподібних залоз. Резорбція 15%  $\text{Na}$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  проходить в дистальних каналцях нирки.

Під дією різних екзогенних, ендогенних та генетичних факторів спостерігається порушення метаболізму в біологічних середовищах, що супроводжується підвищенням рівня каменеутворювальних речовин за рахунок підвищення  $\text{Ca}$ ,  $\text{P}$ ,  $\text{Mg}$ , оксалатів, сечової кислоти в сироватці крові. Це призводить до перенасичення сечі солями та збільшення їх виділення нирками як основного органа в підтриманні гомеостазу. Перенасиченість сечі при порушенні рівня інгібіторів кристалізації (цитрат, магній, цинк, неорганічний пірофосфат, нефрокальцін, білок Тамма-Хорсфалла та мукополісахаридів) призводить до утворення кристалів – гіперкристалурії, агрегації та утворення мікролітів.

Найбільш важливим станом у формуванні кристалів і мікролітів є сатурація сечі. Сатурація – це стан, що виникає за умови неможливості подальшого розчинення солей (сатурований розчин). Хімічні процеси в чистому розчині відрізняються від процесів у сечі. Сеча – біологічно активне середовище, яке має інгібітори кристалізації та агрегації. Низькомолекулярні інгібітори в сечі інгібують агрегацію. Суперсатурація є надлишком вільної енергії (так звана термодинамічна сила), яка необхідна для формування кристала.

Гіперкристалурія на сьогодні асоціюється з передкам'яним станом, особливо в патогенезі рецидивного каменеутворення у пацієнтів із сечокам'яною хворобою. Згідно із сучасними даними, серед причин, що викликають порушення ниркової фільтрації і виділення неповноцінної сечі з виникненням гіперкристалурії і нефролітазу, значну роль відіграють вроджені патологічні стани в нирках – ферментопатії (тубулопатії), за яких уражені проксимальні чи дистальні каналці нирок. Тубулопатії – порушення обмінних процесів в організмі чи функції ниркових каналців у результаті недостатності або відсутності певного ферменту.

Генетично обумовлені тубулопатії – це вроджені «помилки» метаболізму:

- оксалурія,
- уратурія,
- цистинурія,
- аміноацидурія,
- галактоземія,
- фруктоземія,
- лактоземія.

Необхідно констатувати, що оксалурія, уратурія, цистинурія, аміноацидурія можуть бути і набутими. Вони виникають після перенесених захворювань: хво-

роб нирок (пієлонефрит, гломерулонефрит), хвороб кишечника, печінки (холецистит, гепатит) у зв'язку з порушенням їхньої функції.

### Генетичні розлади і гіперкристалурія

У генетичному каталозі McKusick On-Line Mendelian Inheritance in Man (OMIM) виявлено біля 30 станів, за яких уролітіаз є головною ознакою чи симптомом у загальному прояві хвороби (гетерогенні стани з різними клінічними, біохімічними і генетичними проявами).

Хвороби, що супроводжують гіперкристалурію з утворенням каменів у нирках, перераховані в каталозі. Деякі з них глибоко вивчені і зрозумілі (первинна гіпероксалурія), інші значно поширені, проте мало вивчені (сімейна ідіопатична гіперкальціурія).

Усі стани можна розподілити на декілька груп:

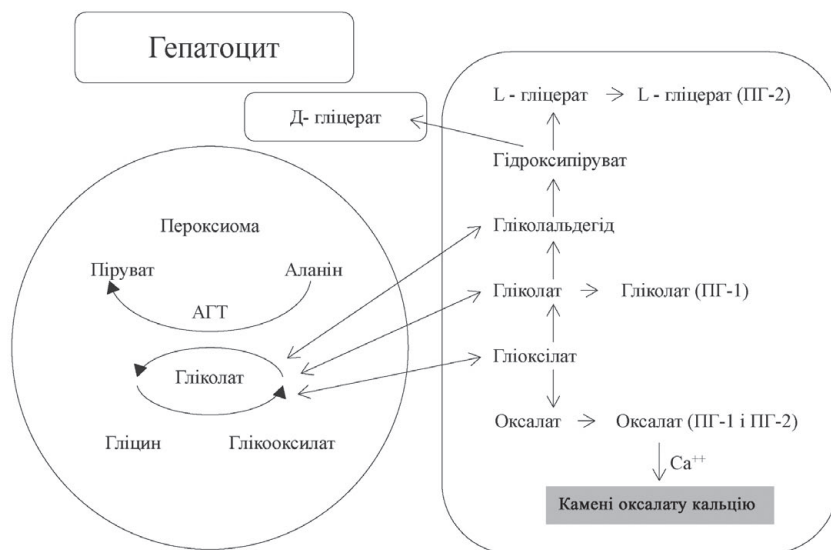
1. Стани, за яких були очевидні наслідкові форми, гени були клоновані, мутації ідентифіковані і встановлені причинні зв'язки між генотипом та фенотипом.
2. Стани, коли наслідкові прояви прослідковуються, генетичні основи їх не встановлені і орієнтація тільки на сімейний стан (анамнез).
3. Певна група моногенних захворювань – автономних X-взаємопов'язаних, рецесивних і домінантних станів. Відомо, що моногенні захворювання супроводжуються стабільною гіперкристалурією і більшістю типів сечових каменів: оксалат кальцію, оксалат кальцію у комбінації з кальцій-фосфатом, сечова кислота і пуринові камені, цистинурія і цистинові камені.

Встановлення генетичного внеску в уролітіаз значно утруднено за рахунок його багатофакторної природи, особливо при утворенні каменів повністю чи частково із оксалату кальцію. Існує значна кількість параметрів, які спрямовані на кристалізацію оксалату кальцію у нирках, а саме: – висока сечова концентрація оксалату кальцію разом із промоторами кристалізації (урати, сечова кислота) та низька концентрація інгібіторів кристалізації (цитрат, уромодулін, остеопонін, нефрокальцін) генетично детерміновані види нефролітазу. Зрозуміло, що без гіперкристалурії («будівельного матеріалу») не може бути конкременту.

### Типи гіперкристалурії

*Первинна гіпероксалурія типу 1 (ПГ-1)* – це аутосомно-рецесивне порушення метаболізму гліюксилату, яке спричинює недостатність у печінці проміжного метаболічного ферменту аланін-гліюксилат амінотрансферази. Описано також часткову мутацію, котра призводить не до зниження активності, а до зменшення компартименталізації ферменту в мітохондріях замість пероксисом. Множинні інші специфічні мутації також ідентифіковані, їх широке різнобарв'я змінило тактику клінічних підходів, особливо при перинатальній діагностиці.

Клінічно ПГ-1 характеризується підвищенням рівня екскреції оксалату і гліюксилату та хронічним накопиченням оксалату кальцію в сечовому тракті з утворенням каменів в нирковій паренхімі (нефрокальциноз). ПГ-1 високо гетерогенне захворювання на клінічному та молекулярному рівні. Клінічний рівень – це захво-



**Рис. 1. Механізм патогенезу ПГ-1 на рівні пероксисом гепатоцитів**

рювання нирок, молекулярний – захворювання печінки (рис. 1, 2).

Клінічно фенотип хвороби гетерогенний. Деякі автори виділяють клінічно неонатальні, дитячі, дорослі форми, що вірогідно є перебігом хвороби по термінам і тяжкості маніфестацій клінічних форм. Перебіг стану проявляється від 1 і до 7 років, але у більшості – до 5 років. Хвороба маніфестує нирковими кольками, гематурією. На фоні нефрокальцинозу прогресує ниркова недостатність, уремія і летальний стан до 20 років у 80%. На цьому фоні оксалат кальцію накопичується в багатьох тканинах організму (системний оксалоз). Патогенетичним методом лікування є пересадка печінки з ураженими нирками, заміна біохімічно та патофізіологічно дефектних органів одночасно.

В урології відомо понад 100 таких пересадок одночасно з приводу ПГ-1. Слід зазначити, що часткова трансплантація печінки чи нирки неефективні.

*Первинна гіпероксалурія типу 2 (ПГ-2)* – аутосомно-рецесивне захворювання на біохімічному рівні. Виникає на фоні недостатньо проміжного ферменту гліоксилатредуктази. В організмі людини гліоксилатредуктаза сприяє перетворенню гліоксилату в гліколат. У разі недостатності гліоксилатредуктази значна кількість гліоксилату метаболізується в оксалат. Гліоксилат токсичний для тканин і викликає низку ферментативних порушень, а гліколат не токсичний. Клінічно перебіг схожий з ПГ-1, багато спільних симптомів, але перебіг менш виражений. У певних обставинах хворі також потрапляють до термінальної ХНН. У подальшому проводять каузальну терапію (хронічний гемодіаліз, трансплантація).

#### **Х-зчеплений рецесивний нефролітіаз**

*Хвороба Дента (можливо тип III)* – гіпофосфатемічний рахіт. Це алейні варіанти Х-специфічного ниркового порушення з характерною протеїнурією (низькомолекулярний білок), вираженою гіперкальціурією, фосфатурією, нефрокальцинозом, нефролі-

тіазом та нирковою недостатністю. За хімічною будовою ниркові камені складаються з фосфату кальцію, оксалату кальцію.

*Синдром Леша-Ніхана* – Х-зчеплене рецесивне захворювання, що розвивається в результаті дефіциту ферменту гіпоксантигуанінфосфорібозилтрансферази. Виділяють три клінічні форми:

- класична хвороба Леша-Ніхана,
- атипова без ураження ЦНС,
- атипова з ураженням ЦНС.

Разом із затримкою розумового розвитку і неврологічного стану у хворих розвивається нефролітіаз на фоні високого синтезу та екскреції сечової кислоти – стійка гіперурикемія. Під час лікування рекомендують застосування аллопуринолу, який інгібує ксантиноксидазу

і знижує рівень урикемії, а також нейротрансмітерів (L-5-гідрокситріптофан, карти ДОПА, Лева ДОПА, тетрабеназин).

*Синдром де Тоні-Дебре-Фанконі* – порушення кальцій-фосфатного обміну (рахітоподібні захворювання) наслідкова тубулопатія з порушенням реабсорбції фосфатів, аміно-рецесивне захворювання, при якому підвищується сечова екскреція ксантину і, меншою мірою, гіпоксантину. Хворіють частіше чоловіки. Причина – дефіцит ферменту ксантиноксидази (ксантиндегідрогенази), який каталізує перетворення гіпоксантину в ксантин і далі в сечову кислоту.

*Цистинурія* – спадкове захворювання нирок, при якому підвищується сечова секреція цистину, лізину, аргініну і орнітину. Цистин погано розчиняється і тому спричинює каменеутворення. З генетичної точки зору цистинурія є гетерогенним захворюванням. З лікувальною метою рекомендовано залуження сечі до рН >7 (цитратні суміші, водний режим – діурез >2 л).

*Уратурія* – виникає внаслідок порушення синтезу пуринового обміну. Виділяється в процесі клубочкової фільтрації і кальцієвої секреції та реабсорбції. Підвищення рівня сечової кислоти відбувається у всіх випадках розпаду нуклеотидів, зокрема і при пієлонефриті: 97% каменів (за хімічним аналізом) складаються із сечової кислоти і 3% – з солей уратів. У лікуванні рекомендовано аллопуринол 100 мг тричі на добу, аденурик 80–120 мг, молочно-рослинну дієту, водний режим.

*Галактоземія і фруктоземія* – вроджені порушення вуглеводного обміну, які виявляють у 12–13% хворих на нефролітіаз. Галактоземія виникає в результаті порушення перетворення галактози в глюкозу в результаті дефіциту ферменту галактозо-1-фосфатуридилтрансферази в печінці та еритроцитах. Надходження в клубочковий фільтрат значної кількості галактози зумовлює розвиток галактозурії і втрату амінокислот. Галактоза токсична і спричинює порушення функцій печінки, нирок, рогівки очей. Рекомендовано: дієтотерапія, симптоматичне лікування.



Фруктоземія – непереносимість хворими фруктози через недостатність ферменту фруктозо-1-фосфаталядолази в печінці, нирках, слизовій оболонці кишечника. Розвивається фруктозурія, що супроводжується протейнурією; аміноацидурією, в крові накопичується фруктоза, яка має токсичні властивості. Рекомендовано: дієтотерапія, симптоматичне лікування.

### Ниркова форма первинного гіперпаратиреоїдизму

Ниркова форма первинного гіперпаратиреоїдизму (ПГ) зумовлена первинною світлоклітинною гіперплазією з аденоматозом чи без нього парашитоподібної залози. Відбувається підвищення в крові рівня паратгормону, який токсично діє на епітелій клубочкових канальців з подальшою їх дистрофією і гіперкальціурією на фоні гіпомагнійурії. Рекомендовано: спостереження та лікування в ендокринолога.

Поряд із вродженими табулопатіями, які супроводжуються різними формами гіперкальціурії, значну частку випадків становлять набуті форми гіперкальціурії.

#### Порушення обміну в організмі вітаміну D

Недостатня кількість в організмі вітаміну D призводить до гіперкальціурії, а в певних випадках – до розвитку сечокам'яної хвороби. Перенасиченість вітаміну D при його лікувальному призначенні – передозування чинить токсичну дію на ниркову паренхіму, зумовлюючи порушення функції канальців, нефрокальциноз і камені нирок.

#### Порушення обміну вітаміну B<sub>6</sub> (піридоксин)

Піридоксин, як і вітамін D, метаболізується печінкою у важливий кофактор для АТГ. Токсичний фактор вітаміну B<sub>6</sub> не з'ясований. Дефіцит АТГ проявляється в гепатоцитах. Дія піридоксину в гепатоцитах вивчена недостатньо. Найбільш вірогідно, що вітамін B<sub>6</sub> змінює стабільність АТГ шляхом покращення транспортування піридоксину у вигляді піридоксальфосфату в мітохондріях. Вітамін B<sub>6</sub> в організмі фосфорилується в піридоксин-5-фосфат і входить до складу ферментів, виконує декарбоксілювання, трасамінування і рацемізацію амінокислот, сприяє обміну триптофану і біосинтезу серотоніну. Піридоксин рекомендовано застосовувати при гіперкальціурії, оксалурії та у хворих після видалення каменів (Са Ох) із сечовивідних шляхів з метою вторинної профілактики. Підвищену екскрецію кальцію реєструють при системних захворюваннях скелета, а саме: остеомієліт, саркоїдоз, туберкульоз, акромегалія, тяжкі травми скелета, суглобів, порушення відтоку сечі при аномаліях розвитку сечовидільної системи, сечоміхурової обструкції. Встановлено, що гіподинамія супроводжується підвищеною екскрецією кальцію.

**Синдром Бернетта (Milk-alkali-syndrome).** Утворення лужних каменів у нирках у пацієнтів з виразковою хворобою на тлі гіперацидного гастриту при довготривалому вживанні молока і лужних ліків.

#### Екзогенні фактори гіперкальціурії

Значну роль у порушенні колоїдного стану сечі відіграють екзогенні фактори:

- питна вода,
- харчові продукти,

- зовнішнє середовище,
- дисбаланс мікроелементів.

Важливе значення має харчування, позаяк переважання в раціоні кислих та м'ясних продуктів супроводжується збільшенням в організмі пуринів, закисленням сечі з утворенням сечокиислої гіперкристалурії і сечокиислою нефролітіазу.

Такі лікарські препарати, як сульфаніламід, тетрацикліни, антикоагулянти, аспірин, метоксифлюран, вітаміни D і С, глюкокортикостероїди, нітрофурані, деякі антибіотики та інші, також зумовлюють розвиток гіперкальціурії.

У виникненні гіперкальціурії велику роль відіграють супутні захворювання: тbc, онкозахворювання, подагра, поліартрит, патологія крові, променева терапія. При подагрі 90% сечової кислоти обумовлено гіперсекрецією нирками.

#### Типи гіперкальціурії

Гіперкальціурія має велику різноманітність. В її основі лежать різні патогенетичні механізми (таблиця).

**Абсорбтивна гіперкальціурія** – в її основі лежить підвищена абсорбція кальцію з кишечника у результаті високої концентрації вітаміну D, надмірного вживання продуктів з високим вмістом кальцію. Як результат – гіперкальціємія і гіперкальціурія.

Виділяють чотири типи абсорбтивної гіперкальціурії.

I тип зустрічається відносно рідко (10–15%) і є найбільш тяжким варіантом перебігу хвороби, основою патологічних порушень є вроджені тубулопатії з раннім нефрокальцинозом.

II тип найбільш розповсюджений, його діагностика доступна навіть в амбулаторних умовах. Хворому призначають безкальцієву дієту протягом 3 діб, при цьому відзначається зниження або нормалізація рівня кальціурії. Цей тест широко використовують при лікуванні гіперкальціурії та метафілактиці кальцій-оксалатного нефролітіазу.

III тип доволі рідкісний (5–8%). В його основі лежить втрата фосфатів нирками в результаті ферментного дефіциту і гіпофосфатемії. Гіпофосфатемія активує вітамін D<sub>3</sub>, який стимулює абсорбцію фосфору з кишечника і паралельно гіперабсорбцію кальцію, що призводить до гіперкальціурії.

IV тип пов'язаний з ідіопатичною гіперпродукцією вітаміну D<sub>3</sub>, який посилює всмоктування кальцію з кишечника і викликає гіперкальціурію.

**Ренальна гіперкальціурія** виникає в результаті порушення реабсорбції кальцію в ниркових канальцях, підвищення рівня кальцію в сечі і виникнення вторинного гіперпаратиреозу. Водночас рівень кальцію в крові залишається в нормі, позаяк його втрата компенсується підвищеною реабсорбцією кальцію з кишечника і кісток скелета.

**Резорбтивна гіперкальціурія** найбільш часто зустрічається в комплексі з первинним гіперпаратиреозом. Літогенний синдром виникає внаслідок втрати кальцію при резорбції з кісткової тканини. У більшості хворих резорбтивна гіперкальціурія проявляється як гіперкальціємія, так і гіперкальціурія.

**Нирковий каналцевий ацидоз** – клінічний синдром, пов'язаний з метаболічним окисленням у результаті

порушення секреції  $H^+$  в ниркових каналцях і закиснення сечі, що призводить до виникнення гіперкальціурії. Порушується реабсорбція бікарбонатів, які потрібні для утримання буферної ємності. На цьому фоні нирки екскретують надлишок кислот після розпаду вуглеводів, жирів, білків, втрачаючи можливість реабсорбувати бікарбонати та екскретувати в сечу іони  $H^+$ , що спричинює розвиток метаболічного ацидозу. Реабсорбція в каналцях зменшується, розвивається гіперкальціурія.

### Клінічні форми гіперкристалурії

Допоміжним методом у діагностиці порушень сольового обміну є лабораторне обстеження «транспорт солей». Обстеження можливо провести як амбулаторно, так і в умовах стаціонару. У добовій сечі, зібраній у звичайних умовах проживання, визначають рівень Са, Ох, Р, сечової кислоти і рН сечі. В аналізі крові також визначаються ці показники. Рівень порушень вказує на вид кристалурії і на шляхи їхньої корекції.

*Сечокисла гіперкристалурія (уратурія)* характеризується підвищенням рівня сечової кислоти в крові вище 360 мкмоль/л у чоловіків і 320 мкмоль/л – у жінок. Підвищення рівня сечової кислоти в сечі вище 0,4 ммоль/л свідчить про розвиток гіперурикурії. Важливим показником є кількість сечової кислоти в добовій сечі:

- кліренс сечової кислоти при сечокислій гіперкристалурії – вище 1200–1400 мг/добу;
- стійке закиснення сечі (рН сечі 4,2–5,5);
- в аналізі сечі – кристали сечової кислоти.

Клінічні прояви – дізуричні розлади, наявність кристалів сечової кислоти у відстояній сечі, явища піелонефриту.

*Гіперкальціурія* (в анамнезі – сечокам'яна хвороба у близьких родичів). Супутні захворювання, що провокують гіперкальціурію:

- захворювання травного тракту,
- перенесені травми, операції,
- хвороби нирок,
- онкологічні захворювання,
- стан питної води,
- порушення харчування.

Фіксують періодичні ниркові кольки, біль у спині, дізуричні розлади, можливі випадки підвищення температури тіла, відходження із сечею крупних кристалів, дрібних каменів. Лабораторні дані – в аналізі сечі кристали оксалатів, сечової кислоти, лейкоцитурія, мікрогематурія, білок; рН сечі 6,2–6,7 (слабокисла).

*Фосфатна гіперкристалурія*. В анамнезі хірургічні види видалення каменів сечовидільної системи, інші хірургічні втручання на органах сечовидільної системи, сечокам'яна хвороба у близьких родичів, запальні захворювання нирок та нижніх сечовидільних шляхів, захворювання паразитоподібних залоз, у харчуванні переважно молочно-рослинна їжа, лимони, цитрусові.

Клінічно-дізуричні розлади, мутна сеча часто з неприємним аміачним запахом. В аналізі сечі – значна кількість лейкоцитів, білку, рН сечі 7 і вище, при інфікуванні грамнегативною флорою типу протей – рН=8–9,5.

У практичній діяльності зазвичай фіксують змішані форми гіперкристалурії: сечова кислота та її солі і оксалат кальцію або фосфати і оксалат кальцію.

### Лікувальна тактика при гіперкристалурії

*Уратурія*. Рекомендовано зменшити в організм надходження білків тваринного походження. Виключити із продуктів харчування наваристі м'ясні та рибні бульйони, копченості, рибну ікру, потрохи – печінка, селезінка, мозок, язик, свинина, сало, овечий та яловичий жир, нирки, холодці.

Дієта – молочно-рослинна.

Мінеральні води – лужні. Показано лимони, цитрусові.

Корекцію рН сечі проводять за допомогою цитратних сумішей (6–7 ммоль цитрату кальцію або 9 ммоль цитрату натрію) 2–3 рази на добу під контролем рН сечі (6,2–6,8). Якщо рівень сечової кислоти підвищений у крові і сечі – слід доповнити в призначення 300 мг аллопуринолу або фебуксостат (аденурик) 80–120 мг/добу. Лікування проводиться курсами по 3 міс.

Одним із важливих профілактичних чинників утворення гіперурикурії і гіперурикемії є призначення молочно-рослинної дієти, вживання великої кількості рідини для забезпечення добового діурезу 2 л сечі та препарати, до складу яких входять висушені лікарські рослини.

*Фосфатурія*. Поряд із вродженими вадами обміну фосфатів у клінічній практиці значну роль відіграють набуті патологічні стани, за яких відбувається значне залуження сечі, виражена фосфатурія. Часто фосфатурія виникає у лежачих, спінальних хворих на фоні порушення відтоку сечі. Фосфати часто фіксують у складі змішаних кристалурій при сечокам'яній хворобі. Особливу увагу необхідно приділяти мікробному пейзажу сечі. За наявності уреазопродукуючої інфекції (*Proteus* та інші грамнегативні бактерії) першочергово призначають антибактеріальну терапію. Підвищену екскрецію фосфатів реєструють при первинному і вторинному гіперпаратиреозі, тубулопатіях, при гострому каналцієвому некрозі, трансплантації нирки.

Терапія направлена на підкислення рН сечі і включає фітопрепарати, марену красильну, сік обліпихи, журавлину. У деяких випадках призначають хіміопрепарати.

Рекомендовано кислі мінеральні води. Для дорослого пацієнта водний режим дорівнює 2–2,5 л рідини на добу. Дієта – м'ясна, не вживати лимони, молочні продукти.

*Кальційурія та оксалурія* – найбільш поширений вид гіперкристалурії. Фіксують у всіх вікових категорій людей. У дітей виділено групу з дизметаболічними нефропатіями, пов'язаними з порушенням метаболізму щавлевої кислоти і кальцію, пуринового обміну і метаболізму амінокислот. Внаслідок порушення обміну щавлевої кислоти утворюються нерозчинені солі з кальцієм з формуванням кристалів оксалата. Утворення крупних форм у 80% випадків травмує епітелій сечовивідних шляхів.

Діагностика в дитячому віці складна. Виявляють порушення в 3–4-річному віці у формі інтоксикації, вегетосудинні порушення, біль у животі, алергії, сип, прояви бронхіальної астми, лейкоцитурії, ніктурії, гіперстенурії (питома вага сечі сягає до 1030).

Причиною утворення оксалату кальцію ( $CaOx$ ) може бути надмірне надходження  $Ox$  з їжею, посилен-

## Види гіперкальціурії

Види гіперкальціурії	Патогенез		Лабораторні прояви
Абсорбтивна	I тип	Значна абсорбція Ca з травного тракту	Гіперкальціурія зберігається на фоні низькокальцієвої дієти
	II тип	Незначно підвищена абсорбція Ca з травного тракту	Гіперкальціурія зникає після застосування низькокальцієвої дієти
	III тип	Втрата фосфору із сечею, активізація вітаміну D	Гіпофосфатемія, гіперфосфатурія, на цьому фоні гіперкальціємія, гіперкальціурія
	IV тип	Ідіопатична гіперпродукція вітаміну D3	Висока концентрація вітаміну D3 в крові, гіперкальціємія, гіперкальціурія, низький рівень паратгормону
Ренальна	Порушення реабсорбції кальцію в ниркових канальцях, гіперкальціурія, вторинний гіперпаратиреоз – підвищена реабсорбція кальцію в кишечнику		Нормокальціємія. Високий рівень паратгормону, висока гіперкальціурія натще
Резорбтивна	Первинний гіперпаратиреоз, резорбція Ca з кісток, підвищений синтез вітаміну D		Підвищений рівень паратгормону сироватки крові, гіперкальціємія
Нирковий канальцевий ацидоз I типу	Помірна реабсорбція кальцію в ниркових канальцях внаслідок хронічного ацидозу		Гіперхлоремія, гіперкальціурія, гіперфосфатурія

ний синтез щавлевої кислоти в організмі, посилена проникність Ох у результаті дефіциту кальцію в кишечнику, надмірне вживання жирної їжі (жирні кислоти зв'язують Ca), недостатність надходження вітаміну А, В, D і особливо В<sub>6</sub> і магнію.

*Гіпероксалурія* – стан, коли за добу у людини із сечею екскретується більше 40 мг щавлевої кислоти. Зазвичай гіпероксалурія може бути первинна та вторинна. Первинна – це вроджені тубулопатії, вторинна зумовлена цілою низкою факторів, переважно харчовими чинниками. Гіпероксалурія в поєднанні з гіперкальціурією є основними факторами в утворенні CaOx нефролітіазу.

## Основи диференційної діагностики гіперкальціурії

Методи обстеження хворого з гіперкальціурією:

- біохімічні обстеження крові з визначенням рівнів креатиніну, сечовини, кальцію, сечової кислоти, фосфору, магнію, натрію, калію;
- біохімічні показники добової сечі з визначенням рівня екскреції кальцію, сечової кислоти, фосфору, оксалатів, цитрату, натрію, калію, креатиніну;
- визначення рН сечі добового діурезу;
- посів сечі на флору та чутливість до антибіотиків;
- визначення мінерального (хімічного) складу зібраних кристалів сечі.

За показаннями необхідно визначити рівень паратгормону та активної форми Vit D (D-250H) в крові та провести спеціальні проби для диференційної діагностики гіперкальціурії (обстеження екскреції кальцію після проведення низько-кальцієвих проб, навантаження кальцієм, тіазидна провокація).

*Низькокальцієва проба* – протягом 3 днів дотримуються картопляно-капустяної дієти. Слід виключити з раціону молоко, кефір, йогурт, сири, бринзу, м'який сир, каву, какао, шоколад, бобові, сметану, горіхи, фісташки, гірчицю, вівсянку, томати, салат, шпинат.

Проводиться забір добової сечі, транспорт солей при показниках гіперкальціурії менше 6,25 і 6,30 мм на добу для визначення абсорбтивної гіперкальціурії II типу.

Для підтвердження абсорбційної гіперкальціурії було запропоновано на-

## Гіперкристалурія

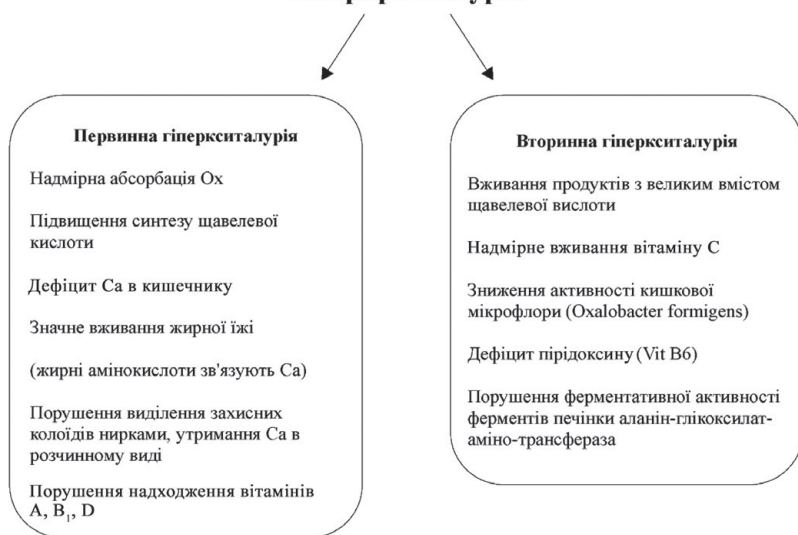


Рис. 2. Причинно-наслідковий зв'язок у формуванні кальцій-оксалатного нефролітіазу

вантаження кальцієм: глюконат кальцію 0,5 тричі на добу (добова доза становить 150 мг) протягом 3 днів. При зростанні рівня гіперкальціурії вище 6,25 мл/добу підтверджують абсорбційний тип гіперкальціурії.

**Тіазидна проба** – при завищених пробах паратгормону, гіперкальціурії та гіперурикемії (первинний гіперпаратиреоз) протягом 3–7 діб призначають тіазидні діуретики (гідрохлортіазид 50 мг двічі на добу) або хлорталідон 50 мг двічі на добу чи трихлортіазид 4 мг 1 раз на добу.

З визначенням рівня кальцію в крові і сечі при виражений гіперкальціемії діагностують резорбтивну форму гіперкальціурії. В лікувальному плані – резекція паращитоподібної залози, аналоги вітаміну D, кальциміметики.

Після проведення диференційної діагностики типів СаОх гіперкристалурії рекомендується обґрунтована терапія.

Лікувально-профілактичні заходи при кальцій-оксалатній гіперкристалурії вимагають:

1. Зниження високої насиченості (розведення) сечі солями СаОх за рахунок водного режиму 2–2,5 л рідини на добу у комбінації з фітопрепаратом.

2. Вживання вітаміну В<sub>6</sub> – 40 мг на добу

У випадках стійкої гіперкальціурії чи гіпероксалурії показано провести диференціальну діагностику типу гіперкристалурії з подальшим призначенням тіазидної терапії – трихлорметіазид 4 мг на добу.

У комплексі лікувальних заходів показана дієта-терапія. Безкальцієва або низькокальцієва дієта рекомендується при абсорбтивній гіперкальціурії II типу. При абсорбтивній гіпероксалурії II типу рекомендована дієта без обмеження кальцію в харчових продуктах. В окремих випадках стійкої оксалурії показані препарати Са (per oss) для зв'язування оксалату в кишечнику і зменшення його абсорбції.

## ВИСНОВКИ

1. Гіперкристалурія – метаболічний комплекс, характерний для багатьох захворювань чи станів.

2. Встановлено два види гіперкристалурії:

- наслідкові генетичні вади порушення мінерального обміну – тубулопатії, що становлять до 10%, маловивчені, часто супроводжуються іншими вродженими вадами, найбільш тяжка категорія хворих, лікування переважно симптоматичне, можливі варіанти одночасної трансплантації нирок та печінки;

- набуті порушення мінерального обміну, найбільш часті стани, пов'язані з хронічними хворобами травного тракту, крові, онкозахворювання, цукровий діабет, захворювання органів руху, вживання певних лікарських засобів тощо.

3. Важливим і необхідним у лікуванні порушень мінерального обміну є визначення типу гіперкристалурії із застосуванням лабораторних тестів: транспорт солей, кальцієве навантаження, дієтичний тест – безкальцієва дієта, тіазидна проба, за можливості – хімічний аналіз видаленого каменя чи каменя, що відійшов самостійно.

4. У результаті проведених лабораторних тестів встановлено наступні різновиди гіперкристалурії:

а) сечокисла гіперкристалурія (гіперурикурія) – 69%,

б) кальцієва (гіперкальціурія) – 43%,

в) оксалатна (гіпероксалурія) – 47%,

г) фосфатурія – 10%.

Основою набутих гіперкристалурій є абсорбтивна гіперкальціурія II типу (підвищена абсорбція кальцію чи оксалату із кишечника) у поєднанні з гіперурикемією.

5. У лікуванні набутих гіпероксалурій виділено два основних напрямки:

а) дієтометафілактика – у пацієнтів з гіперкальціурією, дієта низькокальцієва, рослинні препарати, вітамін В<sub>6</sub>,

б) тіазидна метафілактика, кальцієва дієта – без обмежень.

## Відомості про авторів

**Черненко Василь Васильович** – д-р мед. наук, проф., завідувач, відділ сечокам'яної хвороби, ДУ «Інститут урології імені академіка О.Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ

ORCID: 0000-0001-9804-3591

**Черненко Дмитро Васильович** – д-р мед. наук, ст. науковий співробітник, відділ сечокам'яної хвороби, ДУ «Інститут урології імені академіка О.Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ. *E-mail: dmitrochern173@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-8589-7600

**Желтовська Наталія Ігорівна** – канд. біол. наук, провідний науковий співробітник, відділ сечокам'яної хвороби, ДУ «Інститут урології імені академіка О.Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ

ORCID: 0000-0003-1274-9433

**Савчук Володимир Йосипович** – канд. мед. наук, старший науковий співробітник, відділ сечокам'яної хвороби, ДУ «Інститут урології імені академіка О.Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ

ORCID: 0000-0003-3001-4705

**Бондаренко Юрій Миколайович** – канд. мед. наук, старший науковий співробітник, відділ сечокам'яної хвороби, ДУ «Інститут урології імені академіка О.Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ

Orchid: 0000-0001-6460-1276

**Клюс Андрій Леонідович** – канд. мед. наук, лікар-уролог, II урологічне відділення, ДУ «Інститут урології імені академіка О.Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ

ORCID: 0000-0002-5001-2574

**Пилипенко Євгеній Віталійович** – лікар-уролог, II урологічне відділення, ДУ «Інститут урології імені академіка О.Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ

ORCID: 0000-0003-1985-9424



## Information about the authors

**Chernenko Vasyl V.** – MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of nephrolithiasis, SI «Academician O.F. Vozianov Institute of urology NAMS of Ukraine», Kyiv  
ORCID:0000-0001-9804-3591

**Chernenko Dmytro V.** – MD, PhD, DSc., Senior Research officer, Department of nephrolithiasis, SI «Academician O.F. Vozianov Institute of urology NAMS of Ukraine», Kyiv. *E-mail: dmitrochern173@gmail.com*  
ORCID: 0000-0001-8589-7600

**Zheltovsra Natalie I.** – PhD, Leading researcher, Department of nephrolithiasis, SI «Academician O.F. Vozianov Institute of urology NAMS of Ukraine», Kyiv  
ORCID: 0000-0003-1274-9433

**Savchuk Volodymyr J.** – MD, PhD, Senior Research officer, Department of nephrolithiasis, SI «Academician O.F. Vozianov Institute of urology NAMS of Ukraine», Kyiv  
ORCID: 0000-0003-3001-4705

**Bondarenko Yuriy M.** – MD, PhD, Senior Researcher, Department of nephrolithiasis, SI «Academician O.F. Vozianov Institute of Urology of the NAMS of Ukraine», Kyiv  
ORCID: 0000-0001-6460-1276

**Klius Andrii L.** – MD, PhD, Urologist of II urology department, SI «Academician O.F. Vozianov Institute of Urology of the NAMS of Ukraine», Kyiv  
ORCID: 0000-0002-5001-2574

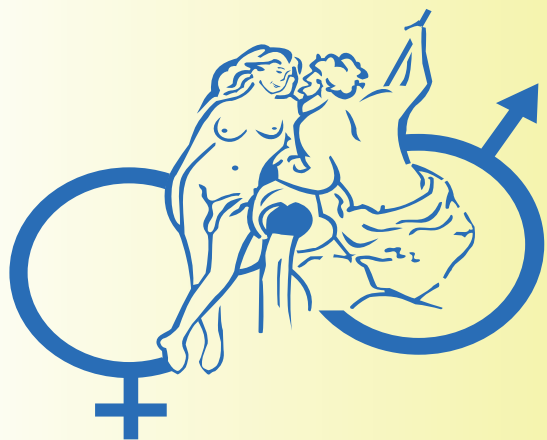
**Pylypenko Yevhenii V.** – Urologist of II urology department, SI «Academician O.F. Vozianov Institute of Urology of the NAMS of Ukraine», Kyiv  
ORCID: 0000-0003-1985-9424

## ПОСИЛАННЯ

1. Alyaev Yu.G. Egshatyan LV, Rapoport LM, Lartsova EV. Hormonal and metabolic disorders as a systemic factor in the formation of urinary stones. *Urol.* 2014;(5):35-9.
2. Apolikhin OI. Early diagnosis of the risk of developing calcium oxalate form of urolithiasis. *Urol.* 2017;(3):5-8.
3. Voshchula VI. Urolithiasis: etiopathogenesis, diagnosis, treatment and metaphylaxis: a guide. Minsk: Zimaletto; 2010. 220 p.
4. Hajiyev NK. Metaphylaxis of urolithiasis: a new look, modern approach, mobile implementation. *Urology.* 2017;(1):124-9.
5. Golovanov SA, Sivkov AV, Anokhin NV. Hypercalciuria: principles of differential diagnosis. *Man Medicine.* 2015;54:86-92.
6. Golovanov SA, Sivkov AV, Drozhzheva W, Anokhin NV. Metabolic risk factors and the formation of urinary stones. Study I: the effect of calciuria and uricuria. *Experimental wedge urol.* 2017;(1):52-7.
7. Derkach IA. The value of the intestine in the development of urolithiasis. *News of medicine and pharmacy. Gastroenterol.* 2015;527:33-7.
8. Derevyanko TI, Bobrovsky RN, Romanenko ES. On the issue of prevention of calcium oxalate urolithiasis. 2015. 84 p.
9. Dzeranov NK. Clinical and laboratory parameters in patients with urolithiasis in the presence and absence of primary hyperparathyroidism. *Urol.* 2013;(6):14-8.
10. Egshatyan LV, Mokrysheva NG, Huseyn RT. Calciuria is a metabolic marker for various conditions and diseases. *Urology.* 2017;(5):132-8.
11. Imamverdiev SB. The possibility of the influence of epidemiological risk factors in the formation of urolithiasis. *Therapeutic Archive.* 2016;88(3):68-72.
12. Bush AV. Mineralogical composition of stones, risk factors and metabolic disorders in patients with calcium oxalate urolithiasis. *Urol.* 2017;(4):22-6.
13. Paronnikov MV. Metaphylaxis of urolithiasis in metabolic syndrome [abstract]. St. Petersburg: VPO Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 2014. 27 p.
14. Shestaev AYU, Protoshchak W. Metaphylaxis of oxalate urolithiasis in patients with metabolic syndrome. *Experiment wedge urol.* 2014;(3):123-7.
15. Aggarwal KP, Narula S, Kakkar M, Tandon C. Nephrolithiasis: molecular mechanism of renal stone formation and the critical role played by modulators. *Biomed Res Int.* 2013;2013:292953. doi: 10.1155/2013/292953.
16. Assimos DG, Holmes RP. Role of diet in the therapy of urolithiasis. *Urol Clin North Am.* 2000;27(2):255-68. doi: 10.1016/s0094-0143(05)70255-x.
17. Bergsland KJ, Zisman AL, Asplin JR, Worcester EM, Coe FL. Evidence for net renal tubule oxalate secretion in patients with calcium kidney stones. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2011;300(2):F311-8. doi: 10.1152/ajprenal.00411.2010.
18. Cho ST, Jung SI, Myung SC, Kim TH. Correlation of metabolic syndrome with urinary stone composition. *Int J Urol.* 2013;20(2):208-13. doi: 10.1111/j.1442-2042.2012.03131.x.
19. Giardina S, Scilironi C, Michelotti A, Samuele A, Borella F, Daglia M, Marzatico F. In vitro anti-inflammatory activity of selected oxalate-degrading probiotic bacteria: potential applications in the prevention and treatment of hyperoxaluria. *J Food Sci.* 2014;79(3):384-90. doi: 10.1111/1750-3841.12344.
20. Grases F, Costa-Bauz A, Prieto RM, Conte A, Servera A. Renal papillary calcification and the development of calcium oxalate monohydrate papillary renal calculi: a case series study. *BMC Urol.* 2013;13:14. doi: 10.1186/1471-2490-13-14.
21. Lange JN, Wood KD, Wong H, Otto R, Mufarrij PW, Knight J, et al. Sensitivity of human strains of *Oxalobacter formigenes* to commonly prescribed antibiotics. *Urol.* 2012;79(6):1286-9. doi: 10.1016/j.urol.2011.11.017.
22. Milošević D, Batinić D, Turudić D, Batinić D, Topalović-Grković M, Gradiški IP. Demographic characteristics and metabolic risk factors in Croatian children with urolithiasis. *Eur J Pediatr.* 2014;173(3):353-9. doi: 10.1007/s00431-013-2165-6.
23. Ortiz-Alvarado O, Miyaoka R, Kriedberg C, Moeding A, Stessman M, Monga M. Pyridoxine and dietary counseling for the management of idiopathic hyperoxaluria in stone-forming patients. *Urol.* 2011;77(5):1054-8. doi: 10.1016/j.urol.2010.08.002.
24. Perinpan M, Ware EB, Smith JA, Turner ST, Kardia SL, Lieske JC. Effect of Demographics on Excretion of Key Urinary Factors Related to Kidney Stone Risk. *Urol.* 2015;86(4):690-6. doi: 10.1016/j.urol.2015.07.012.
25. Sakhaee K. Epidemiology and clinical pathophysiology of uric acid kidney stones. *J Nephrol.* 2014;27(3):241-5. doi: 10.1007/s40620-013-0034-z.
26. Schnedler N, Burckhardt G, Burckhardt BC. Glyoxylate is a substrate of the sulfate-oxalate exchanger, sat-1, and increases its expression in HepG2 cells. *J Hepatol.* 2011;54(3):513-20. doi: 10.1016/j.jhep.2010.07.036.
27. Shoaib J, Halpern J, Goldfarb DS, Eisner BH. Risk of chronic and end stage kidney disease in patients with nephrolithiasis. *J Urol.* 2014;192(5):1440-5. doi: 10.1016/j.juro.2014.05.117.
28. Skolarikos A, Straub M, Knoll T, Sarica K, Seitz C, Petřík A, et al. Metabolic evaluation and recurrence prevention for urinary stone patients: EAU guidelines. *Eur Urol.* 2015;67(4):750-63. doi: 10.1016/j.eururo.2014.10.029.
29. Tiselius HG. Metabolic risk-evaluation and prevention of recurrence in stone disease: does it make sense? *Urolithiasis.* 2016;44(1):91-100. doi: 10.1007/s00240-015-0840-y.

Стаття надійшла до редакції 26.10.2022. – Дата першого рішення 01.11.2022. – Стаття подана до друку 06.12.2022

# УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ СЕКСОЛОГІЇ ТА АНДРОЛОГІЇ



## СЕКСОЛОГІЯ АНДРОЛОГІЯ ГІНЕКОЛОГІЯ ХІРУРГІЯ УРОЛОГІЯ



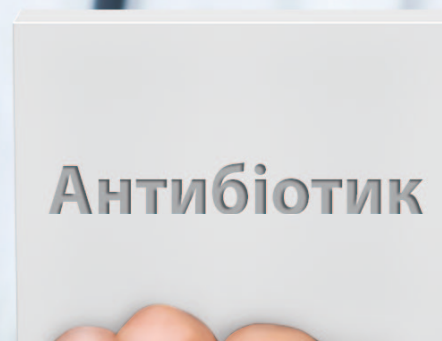
- сексуальні розлади у чоловіків та жінок
- захворювання статевої сфери у дітей
- хірургічне лікування порушень ерекції
- урологічні та андрологічні захворювання
- інфекції, що передаються статевим шляхом
- гінекологія: консервативне та хірургічне лікування
- безпліддя подружньої пари
- хірургічні хвороби 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](http://www.sexology.com.ua)  
e-mail: [sexology@sexology.com.ua](mailto:sexology@sexology.com.ua)

**(044) 486 5887**

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

Нове дослідження III фази:  
Канефрон® Н (BNO 1045)  
як монотерапія в лікуванні  
гострих неускладнених  
циститів



## Результати клінічного дослідження\*: Канефрон® Н (BNO 1045) за ефективністю порівняний з лікуванням антибіотиками

Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів у галузі охорони здоров'я.

**Канефрон® Н** Таблетки, вкриті оболонкою: 1 таблетка містить порошок висушених лікарських рослин: трави золототисячнику 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 золототисячнику 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. **Противпоказання.** Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Пептична виразка у стадії загострення. Краплі не слід застосовувати як монотерапію у випадках порушень функцій нирок. Не слід застосовувати **Канефрон® Н** для діуретичної терапії набряків, спричинених серцевою або нирковою недостатністю. Умови відпуску. Без рецепту.

\*Wagenlehner et al: Неантибактеріальна рослинна терапія (BNO 1045) в порівнянні з антибактеріальною терапією (фосфоміцину трометамол) при лікуванні гострих неускладнених інфекцій нижніх сечовивідних шляхів у жінок: подвійне сліпе, в паралельних групах, рандомізоване багатоцентрове дослідження неменшої ефективності фази III Urol Int. 2018; 101 (3): 327-336. doi: 10.1159 / 00049368. Epub 2018 вер.

**Канефрон® Н таблетки, вкриті оболонкою:** Р.П. № UA/4708/02/01 від 20.10.2021; **Канефрон® Н краплі оральні:** Р.П. UA/4708/01/01 від 20.10.2021.  
**Виробник:** Біонорика СЕ (Німеччина), ТОВ «Біонорика», 02095, м. Київ, вул. Княжий Затон, 9. тел.: (044) 594-66-88, e-mail: info@bionorica.ua.