



**ОСОБЛИВОСТІ
ДЕПЕРСОНАЛІЗАЦІЙНО-
ДЕРЕАЛІЗАЦІЙНОГО РОЗЛАДУ
У ЧОЛОВІКІВ** 5

**КОМОРБІДНІСТЬ ДЕПРЕСІЇ
ТА САМОДЕСТРУКТИВНОЇ
ПОВЕДІНКИ В ПІДЛІТКОВОМУ
ВІЦІ: ПОРІВНЯЛЬНИЙ СТАТЕВИЙ
АНАЛІЗ КЛІНІЧНИХ ВИПАДКІВ** 24

**РАННІ ТА ВІДДАЛЕНІ РЕЗУЛЬТАТИ
ВІДКРИТИХ УРЕТРОПЛАСТИК
ТА ЗМІНИ ХІРУРГІЧНИХ ПІДХОДІВ
ДО ВИБОРУ МЕТОДИК
ХІРУРГІЧНОГО ВТРУЧАННЯ:
18-РІЧНИЙ ДОСВІД** 35

**УРОЛОГІЧНІ ПОРУШЕННЯ
У ХВОРИХ ІЗ СПІНАЛЬНИМИ
ДУРАЛЬНИМИ
АРТЕРІОВЕНОЗНИМИ
ФІСТУЛАМИ** 41

D₃ Декрістол®

НІМЕЦЬКИЙ
ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ
20 000 МО

*Вігтменер лише
1 капсула на тиждень!**

Зручні правила прийому:

**ПРОФІЛАКТИКА ДЕФІЦИТУ
ВІТАМІНУ D***

1 капсула
на тиждень

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



1 упаковка
на 5 місяців

**ЛІКУВАННЯ ДЕФІЦИТУ
ВІТАМІНУ D***

2 капсули
на тиждень

(протягом 6–12 тижнів)

потім

1 капсула
на тиждень

(протягом періоду до 6 місяців)



2 упаковки
для подолання
дефіциту

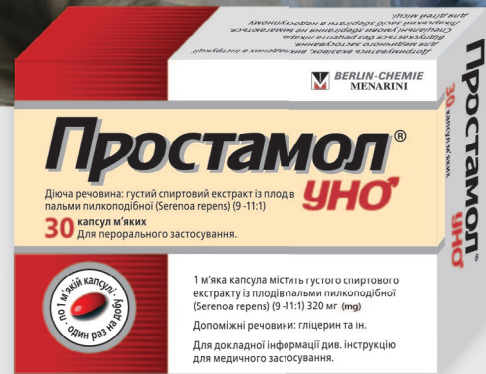
1 000 МО 2 000 МО 4 000 МО 5 600 МО 20 000 МО

* 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 холекальциферолу 20,0 мкг, що відповідає 0,5 мкг або 20 000 МО вітаміну D₃. Показання: Лікування клінічно підтвердженого дефіциту вітаміну D₃ у дорослих; профілактика дефіциту вітаміну D₃ у пацієнтів з високим ризиком, як доповнення до специфічної терапії остеопорозу у пацієнтів із дефіцитом вітаміну D₃ або з високим ризиком нестачі вітаміну D₃. Протипоказання: Підвищена чутливість до активної речовини, арахісу, сої або будь-яких інших допоміжних речовин, що містяться в лікарському засобі. Гіперкальціємія. Гіперкальціурія. Гіпернатріємія. Гіпернатріємія. Псевдогіпонатріємія. Нефролітаз. Ниркова недостатність. Сиркоподіб. туберкульоз. Додатковий прийом вітаміну D₃. Побічні реакції зафіксовані на тлі прийому. Нецукровий діабет. Інформація про можливі побічні реакції міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Дата останнього перегляду інструкції – 30.07.2021 р. Категорія відрізуку: За рецептом. Certificate of Free Sale Декрістол D₃ – 1000 МО, 18 грудня 2017 р.; 2000 МО, 14 серпня 2017 р.; 4000 МО, 4 грудня 2017 р.; 5600 МО, 14 серпня 2017 р.



Виробник: mibe GmbH Arzneimittel, Німеччина
www.dekristol.com.ua
Представник в Україні: ТОВ «МІБЕ УКРАЇНА»
01021, м. Київ, Криволинійна вулиця, 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 з медичної тематики.



Флосін®

тамсулозину гідрохлориду 0,4 мг

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

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

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

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

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

¹Обов'язково уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу ФЛОСІН®, затвердженою наказом МОЗ України № 1787 від 03.10.2022, а саме з повним переліком побічних ефектів, особливостей застосування, способом застосування та дозами.

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ФЛОСІН®, затверджена наказом МОЗ України № 1787 від 03.10.2022, Р.П. № UA/8350/01/01. **2.** Lepor H. Phase III multicenter placebo-controlled study of tamsulosin in benign prostatic hyperplasia. Tamsulosin Investigator Group//Urology. 1998. Jun; 51(6):892-900. **3.** Lowe FC. Summary of Clinical Experiences With Tamsulosin for the Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia. Reviews in Urology. 2005;7(Suppl 4):S13-S21. **4.** Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ПРОСТАМОЛ® УНО, затверджена наказом МОЗ України № 2374 від 28.10.2021, Р.П. № UA/10417/01/01.

*Фармакологічні властивості.

За додатковою інформацією щодо лікарських засобів звертатися до Представництва «Берлін-Хемі / А. Менаріні Україна ГмбХ». м. Київ, 02098, вул. Березняківська, 29. Тел.: +38 (044) 494 33 88.

Інформація про лікарські засоби. Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. UA-Pro-21-2022-V1-Press. Останній перегляд 28.10.2022.

Простамол® UNO

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

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

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

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

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

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

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



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

ЗДОРОВ'Я ЧОЛОВІКА 4 (87)/2023

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

Затверджено до публікації вченою радою НУОЗ України імені П. Л. Шупика – Протокол №10 від 13.12.2023»

Підписано до друку 28.12.2023.

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 КОРЕСПОНДЕНЦІЙ, 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

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, 2023
- © ДУ «Інститут урології імені академіка О.Ф. Возіанова Національної академії медичних наук України», 2023
- © ГО «Всеукраїнська асоціація безперервної професійної освіти лікарів та фармацевтів», 2023
- © ВГО «Асоціація сексологів та андрологів України», 2023
- © Professional-Event, 2023

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

Почесний президент видання

С. О. Возіанов – академік НАМН України, доктор мед. наук, професор, директор ДУ «Інститут урології імені академіка О. Ф. Возіанова НАМН України», зав. кафедри урології НУОЗ України імені П. Л. Шупика

Головний редактор

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

Заступники головного редактора

К. Р. Нуріманов – канд. мед. наук, старший науковий співробітник відділу сексопатології та андрології ДУ «Інститут урології ім. акад. О. Ф. Возіанова НАМН України»

О. С. Щербінська – доктор мед. наук, доцент, професор кафедри акушерства, гінекології та медицини плода НУОЗ України імені П. Л. Шупика, президент Всеукраїнської Асоціації безперервної професійної освіти лікарів та фармацевтів

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

П. -А. Абрахамсон
М. Гурженко
Р. Джинович
Р. О. Данилець
М. О. Колесник
Ф. І. Костев
Г. С. Кочарян
В. М. Лісовий
О. Д. Нікітін
С. П. Пасечніков
Т. В. Порошина
Х. П. Редорта
А. І. Сагалевич
В. П. Стусь
О. С. Федорук
Д. Г. Хатціхрісту
А. Чхотуа
О. В. Шуляк

ДИРЕКТОР ПРОЄКТУ

О. С. Щербінська

ДИРЕКТОР З РЕКЛАМИ

І. М. Лукавенко

ВІДПОВІДАЛЬНИЙ СЕКРЕТАР

О. О. Попільнюк

РЕДАКЦІЙНА РАДА

Голова ради – **С. О. Возіанов**

Б. М. Ворник
С. В. Головки
А. Г. Драннік
В. Є. Дріянська
Н. М. Жердьова
С. В. Кушніренко
З. С. Маршанія
В. В. Спиридоненко
О. Хелая
Д. Чен
В. В. Черненко
С. М. Шамраєв
Ю. В. Щербакова
О. О. Хаустова

РЕКЛАМА

О. М. Бондар
В. М. Коршук
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 Shupyk National Healthcare University of Ukraine. Protocol №10 from 13.12.2023

Passed for printing 28.12.2023.

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

Editorial opinion may not coincide with the opinion of the authors of the publication. Reprinting material only with the written permission of the publisher.

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

EDITORIAL OFFICES ADDRESS AND TELEPHONE OF PUBLISHERS

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

OUR SUBSCRIPTION INDEX: 01666

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

Circulation – 3000 copies
Periodicity – 4 issues per year

Certificate of Registration
№25253-15193IIP from 07.10.2022

Imagesetter 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, 2023

© SI «Acad. O.F. Vozianov institute of urology NAMS of Ukraine», 2023

© PO «All-ukrainian Association of continuing professional education of doctors and pharmacists», 2023

© PO «Association of sexologists and andrologists of Ukraine», 2023

© Professional-Event, 2023

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

Honourable president of the publication

S. O. Vozianov – academician of the NAMS of Ukraine, Dr. med. Sciences, professor, director SI «Academician O.F. Vozianov Institute of Urology of NAMS of Ukraine», head department of urology of Shupyk National Healthcare University of Ukraine

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»

Deputy of chief editor

K. R. Nurimanov – MD, PhD, senior researcher, department of sexopathology and andrology SI «Academician O. F. Vozianov Institute of Urology of NAMS of Ukraine»

O. S. Shcherbinska – Dr. med. Sciences, professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Fetal Medicine of Shupyk National Healthcare University of Ukraine, President All-Ukrainian Association of Continuing Professional Education of Doctors and Pharmacists

EDITORIAL BOARD

Per-Anders Abrahamsson
Yuriy Gurzhenko
Rados Djinovic
Rostyslav Danylets
Mykola Kolesnyk
Fedir Kostiev
Garnik Kocharyan
Volodymyr Lisovyi
Oleh Nikitin
Sergiy Pasechnikov
Tatiana Poroshina
Juan Palou Redorta
Andriy Sagalevich
Viktor Stus
Olexandr Fedoruk
Dimitrios G. Hatzichristou
Archil Chkhotua
Oleksandr Shulyak

EDITORIAL COUNCIL

Head of Council – Sergi Vozianov

Borys Vornyk
Serhii Golovko
Anna Drannik
Victoria Driyanska
Nadiia Zherdova
Stella Kushnirenko
Zurab S. Marshaniia
Volod ymyr Spyrudonenko
Alexander Khelaia
Olena Khaustova
Juza Chen
Vasyl Chernenko
Sergiy Shamraev
Yuliia Shcherbakova

PROJECT DIRECTOR

O. S. Shcherbinska

ADVERTISING DIRECTOR

I. M. Lukavenko

RESPONSIBLE SECRETARY

O. O. Popilniuk

ADVERTISING

O. M. Bondar
V. M. Korshuk
K. O. Panova

LITERARY EDITOR

L. V. Sukhykh

DESIGN AND LAYOUT

A. O. Bondarenko

TABLE OF CONTENTS №4 (87)/2023

TOPICAL ISSUES

Depersonalization-derealization disorder in men

O. M. Kobzar, G. Ya. Pyliagina..... 5

The role of bioimpedance analysis of body composition in the diagnosis of metabolic disorders in patients with obesity of the 1st degree

N. M. Zherdova, I. I. Todurov 11

Modified acceptance and commitment psychotherapy in in complex treatment of comorbidity of post-traumatic stress disorder and mild traumatic brain injury

O. Ye. Smashna 16

Comorbidity depression and self-destructive behavior in adolescence: comparative sex analysis of clinical cases

B. A. Pukhovskiy, G. Ya. Pyliagina..... 24

UROLOGY

Early and long-term results of open urethroplasty and changes in surgical approaches to the choice of surgical techniques: an 18-year experience

S. O. Vozianov, S. M. Shamrayev, M. A. Ridchenko,
A. P. Kazmyrchuk, D. M. Shamraieva 35

Urological disturbances in patients with the spinal dural arteriovenous fistulas

D. V. Shcheglov, O. Ye. Svyrydiuk, O. V. Slobodian,
Yu. M. Samonenko, M. S. Gudym, M. B. Vyval 41

Enzymological studies of the functional state of the kidney parenchyma in children of the younger age group with congenital megaureter

L. Ya. Myhal, H. H. Nikulina, V. F. Petersburgsky, O. A. Kalishchuk,
I. Ye. Serbina 49

FOR PRACTICING PHYSICIANS

New horizons for the role of fosfomicin in the era of multi-drug resistant urinary tract infections

M. V. Shostak, F. I. Kostyev, L. I. Kraslyuk, Yu. Yu. Petrovskiy..... 54

Analysis of bone mineral density, bone tissue quality index (TBS) and salt transport in patients with nephrolithiasis

O. D. Nikitin, S. P. Pasiechnikov, S. V. Golovko, I. A. Kordubailo,
O. I. Nishkumay 67

ЗМІСТ №4 (87)/2023

АКТУАЛЬНІ ТЕМИ

- Особливості деперсоналізаційно-дереалізаційного розладу у чоловіків**
О. М. Кобзар, Г. Я. Пилягіна 5
- Роль біоімпедансного аналізу складу тіла в діагностиці метаболічних порушень пацієнтів з ожирінням 1-го ступеня**
Н. М. Жердьова, І. І. Тодуров..... 11
- Modified acceptance and commitment psychotherapy in in complex treatment of comorbidity of post-traumatic stress disorder and mild traumatic brain injury**
О. Ye. Smashna 16
- Коморбідність депресії та самодеструктивної поведінки в підлітковому віці: порівняльний статевий аналіз клінічних випадків**
Б. А. Пуховський, Г. Я. Пилягіна 24

УРОЛОГІЯ

- Ранні та віддалені результати відкритих уретропластик та зміни хірургічних підходів до вибору методик хірургічного втручання: 18-річний досвід**
С. О. Возіанов, С. М. Шамраєв, М. А. Рідченко, А. П. Казмирчук, Д. М. Шамраєва..... 35
- Урологічні порушення у хворих із спінальними дуральними артеріовенозними фістулами**
Д. В. Щеглов, О. Є. Свиридюк, О. В. Слободян, Ю. М. Самоненко, М. С. Гудим, М. Б. Виваль..... 41
- Ензимологічні дослідження функціонального стану паренхіми нирок у дітей молодшої вікової групи із вродженим мегауретером**
Л. Я. Мигаль, Г. Г. Нікуліна, В. Ф. Петербургський, О. А. Каліщук, І. Є. Сербіна 49

НА ДОПОМОГУ ЛІКАРЮ-ПРАКТИКУ

- Новий погляд на роль фосфоміцину в епоху мультирезистентності збудників інфекцій сечової системи**
М. В. Шостак, Ф. І. Костєв, Л. І. Красилюк, Ю. Ю. Петровський 54
- Аналіз показників мінеральної щільності кісткової тканини, показника якості кісткової тканини (TBS) та транспорту солей у пацієнтів з нефролітіазом**
О. Д. Нікітін, С. П. Пасєчніков, С. В. Головка, І. А. Кордубайло, О. І. Нішкумай..... 67

Depersonalization-derealization disorder in men

O. M. Kobzar, G. Ya. Pyliagina

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

The objective: to analyze the features of the course of depersonalization-derealization disorder (DDD) in men on the example of a clinical case.

Materials and methods. The pilot study included 51 individuals, namely: 8 (15.7%) men and 43 (84.3%) women, with average age 21 years (SD=3.66) and 23.86 years (SD=6.88), respectively. Study participants had criteria for DDD according to the International Classification of Diseases for Mortality and Morbidity Statistics 10th revision (ICD-10). The following tests were used in the research, such as the Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A), the Beck Hopelessness Questionnaire (BHI), the Sheehan Patient Rated Anxiety Scale (SPRAS), the Cambridge Depersonalization Scale (CDS), and the Dissociative Experiences Scale (DES).

Statistical data analysis was carried out using the IBM SPSS Statistics program.

Results. Depending on comorbid pathology, three groups of participants were formed: 1) without comorbid pathology; 2) with comorbid depressive disorders; 3) with anxiety disorders. Two men were found to have cannabis-induced DDD. The article presents one typical case of cannabis-induced DDD.

A statistically significant difference was determined between men and women who have higher scores on the Dissociative Experiences Scale DES ($p=0.032$). Several correlations between the CDS and Beck tests, as well as the Beck and Hamilton tests (men $T_p=0.571$; $p=0.01$) were found only in men.

Conclusions. These cases have a high comorbidity, especially with anxiety disorders. Further research is needed to confirm this correlation. The specific weight of depersonalization-derealization symptoms according to the DES scale is significantly higher in men. Cannabis-induced DDD is more common in men than women. At the same time, no socio-demographic differences between the sexes were found.

Keywords: diagnosis of mental disorders, depersonalization, derealization, dissociation, depressive disorders, men's health, mental health assessment.

Depersonalization and derealization disorder (DDD) belongs to the group of dissociative disorders and occurs with a frequency of 1.8–2% in the general population [1, 2]. Despite the previously held belief that dissociative manifestations are more common in women, men and women are equally susceptible to developing DDD [3]. DDD most often affects young people, with an average age of onset of 16 years [4, 5].

Given the significant bias in the study of dissociative phenomena toward women, men's characteristics have hardly been studied.

Before the late 19th century and early 20th century, dissociative phenomena were attributed only to women and called «hysteria». Separately described cases of dissociative manifestations in men were ignored by the medical community [6]. Jean-Martin Charcot and his student Sigmund Freud were not the first who questioned the established views that hysteria is an exclusively female disease, but they made a significant contribution to the revision of this issue [7]. In the 20th century, hysteria began to be associated with traumatic experiences, and there were so many cases of dissociation in men, especially soldiers on the battlefield, that the issue was no longer in doubt [8].

From modern achievements, we know that male gender is one of the risk factors for posttraumatic stress disorder with dissociation symptoms [9]. A study on the gender difference in peritraumatic dissociation and distress and the prediction of acute stress disorder among victims of violent crime found that high levels of peritraumatic dis-

tress and traumatic experiences in the past are risk factors for the development of this disturbances in men [10].

Considering DDD, the etiological causes are still unknown [11]. There are three main models that explain the emergence of dissociative disorders, including DDD: the post-traumatic model, the socio-cognitive model, and the transtheoretical framework [12, 13].

We have already mentioned the post-traumatic model above; it was substantiated in the 20th century and for a long time was the only explanation. Despite of the fact that correlation between dissociation and trauma is strong, the post-traumatic model still has serious gaps [14–16].

In the 1980s, in contrast to the post-traumatic model, the socio-cognitive, iatrogenic and fantasy models emerged, denying the existence of dissociative processes as such and explaining this by the hypnotic nature of patients, their tendency to fantasies on socio-cultural influences, since at that time and still today, dissociative disorders are the subject of many stories in the media [17]. The transtheoretical framework considers dissociation as a disruption of normally adaptive systems and functions, and takes into account potentially interacting variables: sleep disturbances; impaired self-regulation and inhibition of negative cognitions and affects; hyperassociations and recruitment shifts; and deficits in testing reality [18, 19].

In addition, depersonalization/derealization can be artificially induced by the use of dissociative drugs – NMDA receptor blockers, such as ketamine, dextromethorphan or phencyclidine [20]. There are many cases of DDD induced by certain medications and recreational drugs, most

Table 1

Profile of the Participants and Gender Differences

Research criteria	Men, n=8	Women, n=43
Age (mean, SD)	21 (SD=3.66)	23,86 (SD=6.88)
Marital Status, n (%)		
Lonely	4 (50)	18 (41.86)
Single Married /In a Relationship	4 (50)	24 (55.81)
Separated /Divorced/Widowed	-	1 (2.33)
Special high school, n (%)		
Basic high school	1 (12.5)	2 (4.65)
Middle high school	2 (25)	11 (25.58)
Post-Secondary	5 (62.5)	30 (69.77)
Employment Status, n (%)		
Employed	4 (50)	19 (44.2)
Studying	4 (50)	21 (48.84)
Unemployed	-	3 (6.98)
Comorbid diagnosis, n (%)		
Anxiety disorder	4 (50)*	6 (13.95)
Depressive disorder	1 (12.5)	17 (39.53)
Isolated DDD	3 (37.5)	20 (46.5)

Note. * – p<0.05.

Table 2

Difference in depersonalization subscale of DES

Indexes	Men, n=8	Women, n=43	Total, n=51
Mean	60.20	23.86*	29.56
Std. Deviation	12.237	6.878	15.454

Note. * – The mean difference in male versus female score was statistically significant (p=0.032).

often cannabis [21, 22]. Cannabis-induced DDR is most common in males and adolescents, especially those with a history of anxiety disorders [23].

Given the significant bias in the study of dissociative phenomena towards women, the peculiarities in men have hardly been studied.

The objective: to analyze the features of the course of DDD in men on the example of a clinical case.

MATERIALS AND METHODS

We performed a pilot study with 51 outpatients at the Department of Psychiatry, Psychotherapy and Medical Psychology of Shupyk National Healthcare University of Ukraine in 2023. These included 8 (15.7%) men and 43 (84.3%) women; all participants were young Ukrainian civilians (18–44 years old).

In order to participate in the study, participants had to meet the following criteria (a) have a high score on the Cambridge Dissociative Disorder Scale (cut-off ≥ 70); (b) be over the age of 18; (c) have symptoms that met the criteria for DDR according to the International Classification of Diseases for Mortality and Morbidity Statistics, 10th Revision (ICD-10). They were excluded if they had a past or present psychotic episode, organic brain disorder, substance use less than 3 months before participation in the study, or traumatic brain injury.

In addition to the socio-demographic study and diagnosis according to the ICD-10 criteria, patients' mental state was assessed using the following: Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A), Beck Hopelessness Inventory (BHI), Sheehan Self-Rating Anxiety Scale (SPRAS), Cambridge Depersonalization Inventory (CDS), Dissociation Scale (DES). Statistical analysis of the data was performed using IBM SPSS Statistics.

RESULTS AND DISCUSSION

Descriptive analyses were first performed using mean scores and standard deviations (SD) (Table 1).

It is important to emphasize that two of the 8 men had cannabis-induced DDD, while no women attributed the onset of DDD to psychoactive use.

According to Shapiro-Wilk test ratios scales do not correspond to the normal distribution of data. Nonparametric tests were used for calculation: Kruskal-Wallis and Kendall's Tau correlation. Statistical significance was established at p<0.05.

There is statistically significant difference between the men and women having higher scores in dissociative subscale of DES (p=0.032) (Table 2). There are no significant differences in other tests score between the sexes.

Significant positive correlation was established in both male and female samples between:

1) DES scores and CDS scores (male $T_b=0.643$; $p=0.02$; female $T_b=0.638$; $p<0.001$);

2) HAM-A and Sheehan tests scores (male $T_b=0.643$; $p=0.004$; female $T_b=0.195$; $p=0.043$).

Also there is significant negative correlation between DES scores and age (male $T_b = -0.617$; $p=0.002$; female $T_b = -0.209$; $p=0.047$). Also correlation between HAM-A and BHI tests scores in men is found ($T_b=0.571$; $p=0.01$), but isn't detected in women.

Here presented the clinical case as an illustration of several tendencies that were identified in the study. It's an example of cannabis-induced DDR and panic disorder in a man of working age:

Clinical case

A, 22 years old man, asked for help due to periodic panic attacks and a constant feeling of unreality of the world around him. Since the age of 20, he had been using marijuana from time to time, and in the last year almost daily. Against the background of constant use of cannabinoids, A. began to notice transient changes in consciousness that lasted several minutes and occurred in response to any external stimulation: excessively sweet or strong tea, cigarette smoking, intense physical activity, lack of sleep. These feelings were not intense and long-lasting, so they did not cause discomfort.

The transient states of depersonalization lasted for several months until the patient experienced a panic attack induced by marijuana use: he was afraid of the state of altered consciousness; he thought he was «losing his mind». After this episode, the depersonaliza-

tion\derealization became constant and frightening. A. also had occasional panic attacks when depersonalization and derealization feelings intensified, and felt as if he was losing control of his consciousness.

Test evaluation shows: DES score – 18.57 (normal, cut-off ≥ 30); depersonalization subscale of DES – 60 (cut-off ≥ 30); CDS – 75 (cut-off ≥ 70); BHI – 24 (moderate depression); HAM-A – 15 (normal); SPARS – 35 (clinical anxiety). The state of depersonalization and anxiety disorder had a significant impact on the quality of life: the patient stopped going to the gym, his academic performance deteriorated, and he gave up his romantic relationship with his girlfriend.

Because of pilot version of this study the male group isn't big enough. Moreover, the low representation of men in this study can be explained by the general tendency of men under 50 to visit medical specialists less often than women of the same age group [24–26].

All subjects were divided into three groups: those with isolated DDD, comorbid DDD with anxiety disorder or depressive disorder. Men most often fell into the group of DDD with comorbid anxiety disorder, while in women this group is the smallest.

CONCLUSIONS

Men with DDD seem to be less likely to seek medical help, of all the respondents, the proportion of men is 18.6%. Detected cases in men are highly comorbid, especially with anxiety disorders. Longitudinal assessment is necessary to confirm this correlation. The specific weight of depersonalization-derealization symptoms in the DES scale is significantly higher in men.

Cannabis-induced DDD is more common in men rather than in women. None social-demographic difference between sexes was found.

Conflict of interests: none declared.

Information about the authors

Kobzar Oksana M. – MD, PhD-student, Department of Psychiatry, Psychotherapy and Medical Psychology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (044) 463-68-11. *E-mail: 040716avic@gmail.com*
ORCID:0000-0002-1827-1189

Pyliagina Galyna Y. – MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Psychiatry, Psychotherapy and Medical Psychology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (044) 463-68-11. *E-mail: gpil.doctor@gmail.com*
ORCID: 0000-0003-0169-1256

Особливості деперсоналізаційно-дереалізаційного розладу у чоловіків

О. М. Кобзар, Г. Я. Пилягіна

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

Мета дослідження: аналіз особливостей перебігу деперсоналізаційно-дереалізаційного розладу (ДДР) у чоловіків на прикладі клінічного випадку.

Матеріали та методи. У пілотне дослідження включено 51 особу, а саме: 8 (15,7%) чоловіків і 43 (84,3%) жінки, середній вік яких становив 21 рік ($SD=3,66$) і 23,86 року ($SD=6,88$) відповідно. Учасники дослідження відповідали критеріям ДДР згідно з Міжнародною класифікацією хвороб для статистики смертності та захворюваності 10-го перегляду (МКХ-10). Під час дослідження застосовували такі тести, як Шкала оцінки тривожності Гамільтона (HAM-A), опитувальник безнадійності Бека (BHI), шкала самооцінки тривожності Шихана (SPRAS), Кембріджський опитувальник деперсоналізації (CDS), шкала дисоціації (DES).

Статистичний аналіз даних проводили за допомогою програми IBM SPSS Statistics.

Результати. Залежно від коморбідної патології було сформовано три групи учасників: 1) без коморбідної патології; 2) з коморбідними депресивними розладами; 3) з тривожними розладами. У двох чоловіків було виявлено випадки канабіс-індукованого ДДР. У статті наведено один типовий випадок ДДР, спричинений канабісом.

Визначено статистично значущу різницю між чоловіками та жінками, які мають вищі показники за дисоціативною субшкалою DES ($p=0,032$). Зафіксовано наявність декількох кореляцій між показниками CDS та тестів Бека, а також показниками тестів Бека та Гамільтона ($T_b=0,571$; $p=0,01$) лише у чоловіків.

Висновки. Наведені випадки мають високу коморбідність, особливо з тривожними розладами. Для підтвердження цієї кореляції необхідні подальші дослідження. Питома вага симптомів деперсоналізації-дереалізації за шкалою DES значно вища у чоловіків. Канабіс-індукований ДДР частіше діагностують у чоловіків, ніж у жінок. Водночас соціально-демографічних відмінностей між статями не виявлено.

Ключові слова: діагностика психічних розладів, деперсоналізація, дереалізація, дисоціація, депресивні розлади, чоловіче здоров'я, оцінка психічного здоров'я.

На сьогодні актуальним є дослідження особливостей деперсоналізаційно-дереалізаційного розладу (ДДР) у чоловіків. ДДР належить до групи дисоціативних та зустрічається з частотою 1,8–2% серед загальної популяції [1, 2]. Незважаючи на поширену раніше думку про те, що дисоціативні прояви більш характерні для жінок, чоловіки і жінки однаково схильні до ризику розвитку ДДР [3]. На ДДР найчастіше страждають люди молодого віку, середній вік початку розладу – 16 років [4, 5].

Враховуючи значну упередженість у вивченні дисоціативних подій у бік жінок, особливості у чоловіків майже не вивчалися.

До кінця XIX – початку XX століття дисоціативні явища приписували лише жінкам і називали «истерією». Особливо описані випадки дисоціативних проявів у чоловіків ігнорувалися медичною спільнотою [6]. Жан-Мартен Шарко та його учень Зигмунд Фрейд не перші піддали сумніву усталені погляди, що істерія – це виключно жіноча хвороба, але вони зробили значний внесок у перегляді цього питання [7]. Починаючи з XX століття істерію почали пов'язувати з травматичним досвідом, а випадків дисоціації у чоловіків, особливо солдатів на полі бою, стало так багато, що це питання більше не викликало сумнівів [8].

Результати сучасних досліджень свідчать, що чоловіча стать є одним з факторів ризику виникнення посттравматичного стресового розладу (ПТСР) із симптомами дисоціації [9]. Дослідження з гендерної відмінності перитравматичної дисоціації та дистресу і прогнозування гострого стресового розладу (ГСР) серед жертв насильницьких злочинів виявило, що високий рівень перитравматичного дистресу та травматичний досвід у минулому є фактором ризику розвитку ГСР у чоловіків [10].

Етіологічні причини цього розладу дотепер невідомі [11]. На сьогодні існують три основні моделі, які пояснюють розвиток дисоціативних розладів, зокрема і ДДР:

- посттравматична модель,
- соціально-когнітивна модель,
- транстеоретична модель [12, 13].

Посттравматична модель була обґрунтована у XX столітті і тривалий час була єдиним поясненням.

Незважаючи на те, що кореляція між дисоціацією і травмою сильна, посттравматична модель все ще має серйозні прогалини [14–16].

У 80-х роках XX століття на противагу посттравматичній моделі виникли соціально-когнітивна, ятрогенна та фантазійна моделі, які заперечували наявність дисоціативних процесів як таких і пояснювали це гіпнабельністю пацієнтів, схильністю до фантазування на соціокультурну тематику, оскільки в той час і сьогодні дисоціативні розлади є предметом багатьох сюжетних історій у мас-медіа [17].

Транстеоретична модель розглядає дисоціацію як порушення нормально адаптивних систем і функцій, враховує потенційно взаємодіючі змінні, а саме:

- порушення сну;
- порушення саморегуляції та гальмування негативних когніцій та афектів;

- гіперасоціації;
- недоліки в тестуванні реальності [18, 19].

Окрім того, деперсоналізація (дереалізація) може бути штучно спричинена застосуванням дисоціативних наркотичних засобів – блокаторів рецепторів NMDA, таких, як кетамін, декстрометорфан або фенциклідин [20]. Описано багато випадків ДДР, спричинених певними медичними препаратами і рекреаційними наркотиками, найчастіше канабісом [21, 22]. Це найбільш характерно для чоловіків, підлітків, особливо у тих, у кого в анамнезі були наявні тривожні розлади [23].

Мета дослідження: аналіз особливостей перебігу ДДР у чоловіків на прикладі клінічного випадку.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

На кафедрі психіатрії, психотерапії та медичної психології Національного університету охорони здоров'я імені П. Л. Шупика у 2023 році було проведено пілотне дослідження за участю 51 амбулаторного пацієнта – 8 (15,7%) чоловіків та 43 (84,3%) жінок. Усі пацієнти були віком від 18 до 44 років.

Критерії включення:

- наявність високого бала за Кембриджською шкалою дисоціативних розладів (порогове значення ≥ 70);
- вік старше 18 років;
- наявність симптомів, що відповідають критеріям ДДР згідно з Міжнародною класифікацією хвороб для статистики смертності та захворюваності 10-го перегляду (МКХ-10).

Критерії виключення:

- наявність в анамнезі психотичного епізоду у минулому або сьогодні,
- органічні розлади мозку,
- вживання психоактивних речовин менш ніж за 3 міс до участі в дослідженні,
- наявність черепно-мозкової травми.

Крім соціально-демографічного дослідження та діагностики згідно з критеріями МКХ-10 було проведено оцінювання стану за: шкалою Гамільтона для оцінки тривоги (HAM-A), шкалою безнадійності Бека (BHI), шкалою самооцінки тривоги Шихана (SPRAS), Кембриджським деперсоналізаційним опитувальником (CDS), Шкалою дисоціації (DES).

Статистичний аналіз даних проводили за допомогою програми IBM SPSS Statistics.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Було проведено описовий аналіз з використанням середніх балів та стандартних відхилень (SD) (табл. 1).

Слід підкреслити, що у двох із 8 чоловіків виявлено ДДР, спричинений вживанням канабісу, тоді як жодна жінка не пов'язувала початок ДДР із вживанням психоактивних речовин.

Згідно з тестом Шапіро-Уїлка, шкали не відповідають нормальному розподілу даних, тому для розрахунків були використані непараметричні критерії Крускала-Уолліса та тау-коефіцієнт Кендалла. Статистичну значущість встановлювали на рівні $p < 0,05$.

Таблиця 1

Профіль учасників та гендерні відмінності

Показник	Чоловіки, n=8	Жінки, n=43
Вік (середній, SD)	21 (SD=3.66)	23,86 (SD=6.88)
Сімейний стан, n (%)		
Одинаки	4 (50)	18 (41.86)
Одружений/у стосунках	4 (50)	24 (55.81)
Розлучений/розлучена/вдова	-	1 (2.33)
Освіта, n (%)		
Базова середня школа	1 (12.5)	2 (4.65)
Середня спеціальна школа	2 (25)	11 (25.58)
Вища	5 (62.5)	30 (69.77)
Статус зайнятості, n (%)		
Працюють	4 (50)	19 (44.2)
Навчаються	4 (50)	21 (48.84)
Не працюють, не навчаються	-	3 (6.98)
Коморбідні діагнози, n (%)		
Тривожний розлад	4 (50)*	6 (13.95)
Депресивний розлад	1 (12.5)	17 (39.53)
Ізольований ДДР	3 (37.5)	20 (46.5)

Примітка. * – p<0,05.

Таблиця 2

Відмінності за субшкалою деперсоналізації DES

Показник	Чоловіки, n=8	Жінки, n=43	Усього, n=51
Середнє значення	60,20	23,86*	29,56
Стандартне відхилення (SD)	12,237	6,878	15,454

Примітка. * – Середня різниця показників чоловіків і жінок була статистично значущою (p=0,032).

Усі досліджувані були розподілені на три групи: з ізольованим ДДР, з ДДР коморбідним з тривожним розладом або депресивним розладом. Водночас чоловіки найчастіше потрапляли в групу ДДР з коморбідним тривожним розладом, тоді як у жінок ця група є найменшою.

ВИСНОВКИ

Чоловіки з ДДР рідше звертаються по медичну допомогу, серед усіх респондентів частка чоловіків становить 18,6%. Випадки захворювання у чоловіків мають високу коморбідність, особливо з тривожними розладами, поте для підтвердження цієї кореляції необхідно проводити подальше дослідження. Питома вага симптомів деперсоналізації-дереалізації за шкалою DES значно вища у чоловіків. Канабіс-індукований ДДР частіше зустрічається у чоловіків, ніж у жінок. Соціально-демографічних відмінностей між статями не виявлено.

Конфлікт інтересів: не заявлено.

Існує статистично значуща різниця між чоловіками та жінками, які мають вищі показники за дисоціативною субшкалою DES (p=0,032). В інших тестах суттєвих відмінностей між статями не виявлено (табл. 2).

Як у чоловічій, так і в жіночій вибірках було встановлено значущу позитивну кореляцію між:

1) показниками DES та CDS (чоловіки $T_b=0,643$; $p=0,02$; жінки $T_b=0,638$; $p<0,001$);

2) показниками тестів Гамільтона та Шихана (чоловіки $T_b=0,643$; $p=0,004$; жінки $T_b=0,195$; $p=0,043$).

Також виявлено достовірний негативний кореляційний зв'язок між показниками DES та віком (чоловіки $T_b=-0,617$, $p=0,002$; жінки $T_b=-0,209$, $p=0,047$).

Виявлено декілька кореляцій між показниками CDS і теста Бека та показниками тестів Бека та Гамільтона (чоловіки $T_b=0,571$; $p=0,01$), проте у жінок не зафіксовано.

Наведено клінічний випадок як ілюстрація кількох тенденцій, які були виявлені в дослідженні. Це приклад канабіс-індукованого ДДР та панічного розладу у чоловіка працездатного віку.

Клінічний випадок

Пацієнт А., 22 роки, звернувся по допомогу у зв'язку з постійним відчуттям нереальності оточуючого світу, яке його лякало, та періодичними панічними атаками. З 20 років періодично вживав марихуану, в останній рік – майже щоденно. На тлі постійного вживання канабіноїдів А. відзначив транзиторні зміни свідомості, які тривали по кілька хвилин і виникали на будь-яку зовнішню стимуляцію: солодкий чай, куріння, інтенсивне фізичне навантаження, недосипання. Ці відчуття не були інтенсивними і тривалими, тому дискомфорт не викликали. Транзиторні стани деперсоналізації тривали кілька місяців, доки пацієнт не пережив панічну атаку, індуковану вживанням марихуани: злякався стану зміненої свідомості, йому здавалося що він «втрачає розум». Після цього епізоду деперсоналізація стала постійною і такою, що лякає. Також приєдналися нечасті панічні атаки під час посилення деперсоналізаційно-дереалізаційних відчуттів, у А. з'являлися відчуття, що він втрачає контроль над свідомістю.

Оцінка за тестом: DES – 18,57 (норма, поріг ≥ 30); субшкала деперсоналізації DES - 60 (поріг ≥ 30); CDS – 75 (поріг ≥ 70); BHI – 24 (помірна депресія); HAM-A – 15 (норма); SPARS – 35 (клінічна тривожність).

Стан деперсоналізації та тривожний розлад значно впливали на якість життя: пацієнт перестав ходити в спортивний зал, погіршилась успішність у навчанні, відмовився від романтичних стосунків з дівчиною.

У пілотній версії цього дослідження група чоловіків є недостатньо великою. Крім того, малу кількість чоловіків у цьому дослідженні можна пояснити загальною тенденцією, що чоловіки до 50 років рідше звертаються до медичних фахівців, ніж жінки такого самого віку [24–26].

Відомості про авторів

Кобзар Оксана Миколаївна – аспірантка, кафедра психіатрії, психотерапії та медичної психології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (044) 463-68-11. *E-mail: 040716avic@gmail.com*
ORCID:0000-0002-1827-1189

Пілягіна Галина Яківна – д-р мед. наук, проф., завідувачка, кафедра психіатрії, психотерапії та медичної психології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (044) 463-68-11. *E-mail: gpil.doctor@gmail.com*
ORCID: 0000-0003-0169-1256

REFERENCES / ПОСИЛАННЯ

1. Michal M, Wiltink J, Subic-Wrana C, Zwerenz R, Tuin I, Lichy M, et al. Prevalence, correlates, and predictors of depersonalization experiences in the German general population. *J Nerv Ment Dis.* 2009;197(7):499-506. doi: 10.1097/NMD.0b013e3181aacd94.
2. Yang J, Millman LSM, David AS, Hunter ECM. The Prevalence of Depersonalization-Derealization Disorder: A Systematic Review. *J Trauma Dissociation.* 2023;24(1):8-41. doi: 10.1080/15299732.2022.2079796.
3. Simeon D, Abugel J. Feeling Unreal: Depersonalization Disorder and the Loss of the Self. New York: Oxford University Press; 2006. 242 pp.
4. Baker D, Hunter E, Lawrence E, Medford N, Patel M, Senior C, et al. Depersonalisation disorder: clinical features of 204 cases. *Br J Psychiatry.* 2003;182:428-33.
5. Simeon D, Knutelska M, Nelson D, Guralnik O. Feeling unreal: a depersonalization disorder update of 117 cases. *J Clin Psychiatry.* 2003;64(9):990-7. doi: 10.4088/jcp.v64n0903.
6. Libbrecht K, Quackelbeen J. On the early history of male hysteria and psychic trauma. Charcot's influence on Freudian thought. *J Hist Behav Sci.* 1995;31(4):370-84. doi: 10.1002/1520-6696(199510)31:4<370::aid-jhbs2300310404>3.0.co;2-6.
7. Freud S. Observation of a severe case of hemianesthesia in a hysterical male. *Standard Edition 1. Vol 18. Gesammelte Werke;* 1886. 54 p.
8. Loewenstein RJ, Frewen PA, Lewis-Fernández R. Dissociative Disorders. Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. 10th ed. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer / Lippincott Williams & Wilkins; 2017, p. 1866-952.
9. Stein DJ, Koenen KC, Friedman MJ, Hill E, McLaughlin KA, Petukhova M, et al. Dissociation in posttraumatic stress disorder: evidence from the world mental health surveys. *Biol Psychiatry.* 2013;73(4):302-12. doi: 10.1016/j.biopsych.2012.08.022.
10. Boisclair DJ, Fortin C, D'Antono B, Guay S. Gender Differences in the Prediction of Acute Stress Disorder From Peritraumatic Dissociation and Distress Among Victims of Violent Crimes. *J Interpers Violence.* 2020;35(5-6):1229-50. doi: 10.1177/0886260517693000.
11. Watson O. Embodying the (Dis) embodiment: Narrating Depersonalization-Derealization Disorder. *Qual Health Res.* 2022;32(12):1858-64. doi: 10.1177/10497323221123763.
12. Lynn SJ, Polizzi C, Merckelbach H, Chiu CD, Maxwell R, van Heugten D, et al. Dissociation and Dissociative Disorders Reconsidered: Beyond Sociocognitive and Trauma Models Toward a Trans-theoretical Framework. *Annu Rev Clin Psychol.* 2022;18:259-89. doi: 10.1146/annurev-clinpsy-081219-102424.
13. Loewenstein RJ. Dissociation debates: everything you know is wrong. *Dialogues Clin Neurosci.* 2018;20(3):229-42. doi: 10.31887/DCNS.2018.20.3/rlowenstein.
14. Fani N, King TZ, Powers A, Hardy RA, Siegle GJ, Blair RJ, et al. Cognitive and neural facets of dissociation in a traumatized population. *Emotion.* 2019;19(5):863-75. doi: 10.1037/emo000466.
15. Möller A, Søndergaard HP, Helström L. Tonic immobility during sexual assault – a common reaction predicting post-traumatic stress disorder and severe depression. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2017;96(8):932-8. doi: 10.1111/aogs.13174.
16. Lebois LAM, Kumar P, Palermo CA, Lambros AM, O'Connor L, Wolff JD, et al. Deconstructing dissociation: a triple network model of trauma-related dissociation and its subtypes. *Neuropsychopharmacology.* 2022;47(13):2261-70. doi: 10.1038/s41386-022-01468-1.
17. Gleaves DH, May MC, Cardeña E. An examination of the diagnostic validity of dissociative identity disorder. *Clin Psychol Rev.* 2001;21(4):577-608. doi: 10.1016/s0272-7358(99)00073-2.
18. Ashton JE, Harrington MO, Langthorne D, Ngo HV, Cairney SA. Sleep deprivation induces fragmented memory loss. *Learn Mem.* 2020;27(4):130-5. doi: 10.1101/lm.050757.119.
19. Merckelbach H, Otgaar H, Lynn SJ. Empirical research on fantasy proneness and its correlates 2000–2018: A meta-analysis. *Psychol Consciousness: Theory, Res, Pract.* 2022;9(1):2-26. doi: 10.1037/cns0000272.
20. Pikwer A. Depersonalization disorder may be related to glutamate receptor activation imbalance. *Med Hypotheses.* 2011;77(4):593-4. doi: 10.1016/j.mehy.2011.06.041.
21. Shamout Y, Sigal A, Litvinov IV. Minocycline-induced transient depersonalization: A case report. *SAGE Open Med Case Rep.* 2019;7:2050313X18823827. doi: 10.1177/2050313X18823827.
22. Hürlimann F, Kupferschmid S, Simon AE. Cannabis-induced depersonalization disorder in adolescence. *Neuropsychobiology.* 2012;65(3):141-6. doi: 10.1159/000334605.
23. Madden S, Einhorn P. Cannabis-Induced Depersonalization-Derealization Disorder. *Am J Psych Residents' J.* 2018;13:3-6. doi: 10.1176/appi.ajpr-j.2018.130202.
24. Australian Bureau of Statistics. Patient Experiences [Internet]. Canberra: ABS; 2022. Available from: <https://www.abs.gov.au/statistics/health/health-services/patient-experiences/latest-release>.
25. Hansen AH, Høyе A. Gender differences in the use of psychiatric outpatient specialist services in Tromsø, Norway are dependent on age: a population-based cross-sectional survey. *BMC Health Serv Res.* 2015;15:477. doi: 10.1186/s12913-015-1146-z.
26. Kate MA, Hopwood T, Jamieson G. The prevalence of Dissociative Disorders and dissociative experiences in college populations: a meta-analysis of 98 studies. *J Trauma Dissociation.* 2020;21(1):16-61. doi: 10.1080/15299732.2019.1647915.

Стаття надійшла до редакції 16.11.2023. – Дата першого рішення 21.11.2023. – Стаття подана до друку 19.12.2023

Роль біоімпедансного аналізу складу тіла в діагностиці метаболічних порушень пацієнтів з ожирінням 1-го ступеня

Н. М. Жердьова, І. І. Тодуров

ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», м. Київ

Ожиріння та надмірна маса тіла стали поширеними явищами у нинішніх реаліях. Ступінь ожиріння дозволяє лише визначити наявність надмірної маси тіла, проте не оцінює реальний стан проблеми. Надлишок вісцеральної жирової тканини є основним фактором ризику розвитку метаболічних розладів і порушення функцій усіх органів і систем органів людини. Найбільшу увагу лікарів привертає механізм розвитку ожиріння й інсулінорезистентності.

Мета дослідження: вивчення впливу відсотка вісцерального жиру на стан метаболічних показників у пацієнтів з ожирінням 1-го ступеня.

Матеріали та методи. У дослідження увійшли 70 пацієнтів (44 жінки та 26 чоловіків) з індексом маси тіла (ІМТ) 30–35 кг/м². Середній вік учасників дослідження становив 47,1±1,65 року.

За допомогою технології аналізу біоелектричного опору визначали ступінь ожиріння, жирову масу тіла, відсоток жиру в організмі, метаболічний вік, показники вісцерального ожиріння. Усім пацієнтам було визначено рівень глюкози у плазмі натщесерце (ГПН), загального холестерину, холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХЛПНЦ). Для отримання демографічних даних було проведено описову статистику.

Результати. Визначено позитивний взаємозв'язок між рівнем вісцерального ожиріння та ІМТ, уповільненням загального обміну, збільшенням метаболічного віку пацієнтів.

Також було зареєстровано позитивний зв'язок між метаболічним віком та ГПН (ДІ 95%) = 1,70(0,33/3,07), p=0,01; між різницею у віці та рівнем ХЛПНЦ (ДІ 95%) = 1,12 (0,36/3,88), p=0,02.

Висновки. Ожиріння – це серйозне захворювання, що вимагає пильної уваги й особливого підходу до лікування. Оцінювання рівня вісцерального ожиріння та метаболічного віку дає змогу отримувати більш корисну інформацію для лікарів щодо пошуку нових підходів до лікування ожиріння.

Ключові слова: ожиріння, метаболічний вік, біоімпедансний аналіз.

The role of bioimpedance analysis of body composition in the diagnosis of metabolic disorders in patients with obesity of the 1st degree

N. M. Zherdova, I. I. Todurov

Obesity and overweight have become common phenomena in today's realities. The degree of obesity only allows to determine the presence of excessive body weight, but does not assess the real state of the problem. An excess of visceral adipose tissue is the main risk factor for the development of metabolic disorders and dysfunction of all human organs and systems. The mechanism of development of obesity and insulin resistance attracts the greatest attention of doctors.

The objective: to study the influence of the percentage of visceral fat on the state of metabolic indicators in patients with obesity of the 1st degree.

Materials and methods. The study included 70 patients (44 women and 26 men) with a body mass index (BMI) 30–35 kg/m². The average age of the study participants was 47.1±1.65 years old.

The degree of obesity, body fat mass, percentage of fat in the body, metabolic age, indicators of visceral obesity were determined using bioelectrical resistance analysis technology. Fasting plasma glucose (FPG), total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) were determined in all patients. Descriptive statistics were conducted to obtain demographic data.

Results. A positive relationship was determined between the level of visceral obesity and BMI, slowing down of the general metabolism, and increasing the metabolic age of patients.

A positive relationship between metabolic age and FPG was also registered (CI 95%) = 1.70(0.33/3.07), p=0.01; between age difference and LDL-C level (CI 95%) = 1.12 (0.36/3.88), p=0.02.

Conclusions. Obesity is a serious disease that requires great attention and a special treatment approach. Assessing the level of visceral adiposity and metabolic age provides more useful information for physicians to find new approaches to obesity treatment.

Keywords: obesity, metabolic age, bioimpedance analysis.

Метаболічний синдром (МС) – поширений стан серед людей середнього та літнього віку. МС включає п'ять основних компонентів, а саме:

- центральне ожиріння,
- підвищений рівень тригліцеридів (ТГ),
- низький рівень холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХЛПВЩ),
- підвищений артеріальний тиск,
- підвищений рівень глюкози у плазмі натщесерце (ГПН) [1, 2].

Центральне ожиріння [2] і резистентність до інсуліну вважають основними причинами патогенезу МС, тоді як хронічне запалення [3, 4] і реакція на стрес [5] також відіграють важливу роль. Різні патологічні uszkodження, такі як дисфункція глюкози та ліпідів у печінці, вивільнення вільних жирних кислот (ВЖК) із жирової тканини, порушення поглинання глюкози м'язами та недостатня секреція інсуліну в підшлунковій залозі можуть призвести до центрального ожиріння або резистентності до інсуліну.

Водночас хронічне запалення і стресові реакції також відіграють важливу роль у цьому процесі. Вже не викликає сумніву, що жирова тканина окрім функції тепло- й енергообміну та захисту від механічних зовнішніх дій бере безпосередню участь у забезпеченні ендокринної регуляції організму [6]. Ризик розвитку метаболічних процесів при ожирінні залежить від топографії надлишкової жирової тканини, яка бере участь у процесах синтезу, накопичення та метаболізму гормонів [7]. Тому кількісні зміни жирової тканини, тип розподілу її в організмі викликає гормональні розлади, і навпаки. Так, біла жирова тканина виконує теплоізолюючу, опорну функції й захищає внутрішні органи від uszkodжень, забезпечує енергоємність, депонує жиророзчинні вітаміни (А, D, Е, К) і деякі гормони, тобто виконує ендокринну функцію.

Жирова тканина – це метаболічно активний ендокринний орган [8, 9]. Маючи паракринний, аутокринний та ендокринний механізми дії, гормоноподібні речовини, які виробляються жировою тканиною, впливають на метаболізм ліпідів, гомеостаз глюкози, процеси згортання крові, ангиогенезу, утворення кісткової тканини, процеси запалення, пухлинного росту тощо [9]. Бежева жирова тканина посідає проміжне положення між білою й бурою.

Жирова тканина виробляє гормони, що регулюють відчуття ситості, підтримують постійність енергетичного обміну, беруть участь у регуляції чутливості до інсуліну, імунної відповіді, у розвитку ендотеліальних та васкулярних патологій, секретує лептин, адипсин, ангіотензин II, простагландини, адипонектин, резистин, фактор некрозу пухлин, фактор, що інгібує міграцію макрофагів, остеоонектин, рецептори, що активують проліферацію пероксисом, ангіопоетин, фактор, що викликає відчуття голоду, інтерлейкін-6, секретує ще й ліпопротеїнову ліпазу, білок, що переносить ефіри холестерину, аполіпопротеїн Е, білок, що стимулює ацетилювання, білок, що зв'язує ретинол, пантофізин, резистин, вісфатин, адипсин тощо. І це далеко не повний список похідних жирової тканини [8–12].

Найбільшу увагу привертає механізм розвитку ожиріння й інсулінорезистентності. Зрілий адипоцит відповідає на сигнали інсуліну, поглинає глюкозу, синтезує, депонує та гідролізує ТГ з вивільненням ВЖК. Проте при порушенні рецепторного апарату клітини розпізнавання інсуліну не відбувається і транспорт глюкози в клітину порушується. Розвивається гіперглікемія [12–14]. Для її запобігання організм метаболізує глюкозу в жирні кислоти з наступним синтезом жиру та відкладенням його в адипоцитах. Тобто ожиріння є не що інше, як резервний енергетичний запас глюкози при порушенні рецепції інсуліну.

Інтраперитонеальна жирова тканина відома також під назвою «біла вісцеральна жирова тканина». Саме вона відіграє провідну роль у метаболізмі жирів і вуглеводів. При збільшенні її кількості спостерігають компенсаторні процеси у вигляді гіперінсулінемії, що є захисною реакцією від розвитку надмірної маси тіла [13]. У здорових людей вісцеральний жир становить лише 10% від загальної маси жирової тканини. При збільшенні маси абдомінального жиру величина пулу ВЖК зростає аж до розвитку жирового гепатозу печінки, що є причиною цілого комплексу метаболічних розладів з формуванням МС. У міру старіння організму змінюється співвідношення жирової маси: кількості підшкірного жиру зменшується, а вісцерального – збільшується, що спричиняє розвиток цілої низки захворювань (серцево-судинні захворювання, атеросклероз, цукровий діабет – ЦД), які насправді є наслідком не загального старіння організму, а порушенням функції жирової тканини, а саме – патологічного впливу надлишку вісцерального жиру [14–18].

З віком замість зрілих адипоцитів у жировій тканині починають переважати преадипоцити, які не здатні відповідати на зовнішню стимуляцію, наслідком чого є розвиток безповоротної резистентності до інсуліну в жировій тканині й порушення його основних функцій – транспорту глюкози всередину клітини та каталізації ліполізу, тобто гідролізу ТГ з вивільненням ВЖК. Інсулінорезистентність загрозлива тим, що в результаті неможливості зв'язування інсуліну клітинними рецепторами у крові рівень інсуліну збільшується, а надлишок інсуліну є незалежним чинником ризику розвитку серцево-судинних захворювань [19].

Гіпертрофія вісцеральної жирової тканини зумовлює розвиток вторинної, адаптивної резистентності до інсуліну [16, 17], основним біологічним значенням якої є припинення неконтрольованого розростання жирової тканини, а побічним – формування у вигляді інсулінорезистентності, ЦД, формування МС. Крім того, чинником надлишку ВЖК є ожиріння внаслідок переїдання й гіподинамії.

У звичайних умовах практично всі насичені жирні кислоти, що надійшли в клітину, окислюються в мітохондріях. Але при їх внутрішньоклітинному надлишку вони спочатку акумулюються у фосфоліпідах і тільки потім у ТГ. У вісцеральній жировій тканині здійснюється гідроліз ТГ, а їх надлишок надходить у печінку, що секретує ці жирні кислоти (ЖК) у кров у вигляді ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ). Гідроліз ТГ у ЛПДНЩ призводить до того, що рівень ВЖК у крові залишається високим, і вони починають акумулюватися в неживих тканинах, які не мають ферментних систем мобілізації внутрішньоклітинних жирів включень. ЖК починають окислюватися не в мітохондріях, а в пероксисомах, унаслідок чого утворюється велика кількість продуктів недостатнього окислення ЖК і розвивається стан ліпотоксичності. Це призводить до розвитку ендотеліозу, атеросклерозу, ЦД, гіпертензії та їхнього поєднання у формі МС [17].

Мета дослідження: оцінювання впливу відсотка вісцерального жиру на стан метаболічних показників у пацієнтів з ожирінням 1-го ступеня.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Таблиця 1

Метаболічні показники у пацієнтів з ожирінням 1-го ступеня залежно від відсотка вісцерального жиру, M±m

Показник	Вісцеральний жир <10%, n=38	Вісцеральний жир >10%, n=32
Вік, років	46,6±2,38	51,2±2,05*
ІМТ, кг/м ²	32,5±0,27	33,4±0,36*
Загальний жир, %	48,5±10,2	33,1±1,16
М'язова маса, %	58,2±0,61	63,5±1,10*
Загальний обмін, ккал	1663,8±27,13	2011,7±63,74*
Метаболічний вік, років	53,8±1,71	62,2±1,88*
ГПН, ммоль/л	6,20±0,40	6,73±0,44
ЗХ, ммоль/л	5,1±0,23	5,6±0,20
ХЛПНЩ, ммоль/л	3,22±0,33	3,23±0,30

Примітка. * – Різниця показників вірогідна між групами (p<0,05).

Таблиця 2

Взаємозв'язок між метаболічними показниками та рівнем вісцерального жиру у пацієнтів з ожирінням 1-го ступеня

Показник	B (ДІ 95%)	p
Вік, років	0,96(0,42/0,14)	0,01
ІМТ, кг/м ²	0,68(0,30/1,06)	0,01
Загальний жир, %	-0,005(-0,02/0,12)	0,52
М'язова маса, %	0,23(0,10/0,36)	0,01
Загальний обмін, ккал	0,006(0,005/0,008)	0,00
Метаболічний вік, років	0,15(0,09/0,21)	0,00
ГПН, ммоль/л	0,17(-0,21/0,56)	0,37
ЗХ, ммоль/л	0,83(-0,17/1,83)	0,10
ХЛПНЩ, ммоль/л	-0,03(-1,32/1,27)	0,96

Примітки: B – коефіцієнт регресії, ДІ – довірчий інтервал, ІМТ – індекс маси тіла, ГПН – глікемія плазми натще, ЗХ – загальний холестерин, ХЛПНЩ – холестерин ліпопротеїдів низької щільності.

Дослідження затверджене лікувальною етичною комісією ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України». У дослідження було включено 70 пацієнтів з індексом маси тіла (ІМТ) 30–35 кг/м², з них 44 жінки та 26 чоловіків. Середній вік пацієнтів становив 47,1±1,65 року. Усім пацієнтам було визначено рівень ГПН, загального холестерину (ЗХ), холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХЛПНЩ) на автоматичному біохімічному аналізаторі BS 430 Mindray (Shenzen Mindray Bio-Medical electronics CO., LTD, Китай).

Ступінь ожиріння, жирову масу тіла, відсоток жиру в організмі, метаболічний вік, показники вісцерального ожиріння реєстрували за допомогою моніторингу складу тіла на основі лінійної аналізу біоелектричного опору (аналізатор складу тіла Tanita SC-330, Tanita Corp., Токіо, Японія). Окремо розраховували різницю у віці (РВ), а саме різницю між паспортним та метаболічним віком.

Статистичне оброблення результатів дослідження проводили за допомогою програми SPSS версія 26 для Windows. Описова статистика була проведена для отримання демографічних даних. Демографічні дані представлені як середнє значення ± середня похибка. Для визначення взаємозв'язку між показниками використовували аналіз лінійної регресії та подані дані у вигляді нестандартизованого коефіцієнту (B) та 95% довірчого інтервалу для B (95% ДІ). Різниця вважалась статистично значущою при p<0,05. Загальну лінійну модель (UNIANOVA) використовували для порівняння показників груп. Вибіркові параметри, наведені у таблицях і тексті: M – вибіркова середня, m – середня похибка, n – об'єм вибірки (чисельність групи, яка аналізується), p – досягнутий рівень статистичної значущості.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У пацієнтів із рівнем вісцерального жиру ≥10% ІМТ, маса м'язової тканини, загальний обмін, метаболічний вік були статистично вищі порівняно з групою пацієнтів, де відсоток вісцерального жиру був у межах нормальних значень (табл. 1). Щодо показників рівня ГПН, ЗХ та ХЛПНЩ різниці не було виявлено.

Знайдено позитивний взаємозв'язок між наявністю вісцерального ожиріння та ІМТ, уповільненням загального обміну та збільшенням метаболічного віку пацієнтів (табл. 2).

Метаболічний вік відображає фізичне здоров'я людини та розраховується на основі базової швидкості метаболізму [20]. У наших пацієнтів різниця між фактичним та метаболічним віком становить 10,60±0,95 року, у бік збільшення саме метаболічного віку, що є негативним фактором ризику порушення вуглеводного обміну, а саме – збільшення рівня глікемії натще (рис. 1).

Що стосується РВ, то збільшення цього показника чинить негативний вплив на порушення ліпідного обміну за показниками ХЛПНЩ (рис. 2). Отже, метаболічний вік і РВ є негативними фактором ризику

розвитку вуглеводних та ліпідних порушень, що співпадає з даними інших досліджень. Так, С. Andersen та інші у своєму дослідженні продемонстрували, що особи з молодшим відносним метаболічним віком мали в середньому значно нижчу масу тіла, індекс маси тіла, масу жиру в організмі та окружність талії. Систолічний кров'яний тиск був додатково нижчим у суб'єктів з молодшим відносним метаболічним віком [20]. S. Vázquez-Alvarez та інші зазначили, що збільшення метаболічного віку пов'язане зі збільшенням тяжкості МС незалежно від хронологічного віку людини [18].

Вік – параметр, який викликає занепокоєння в рамках наукової літератури. Існують дослідження, що оцінюють вплив хронологічного, біологічного та/або метаболічного віку на різні параметри в клінічній медицині [18]. Хронологічний вік – найбільш часто досліджуваний тип віку і саме за ним було рекомендовано оцінювати показники ожиріння [21].

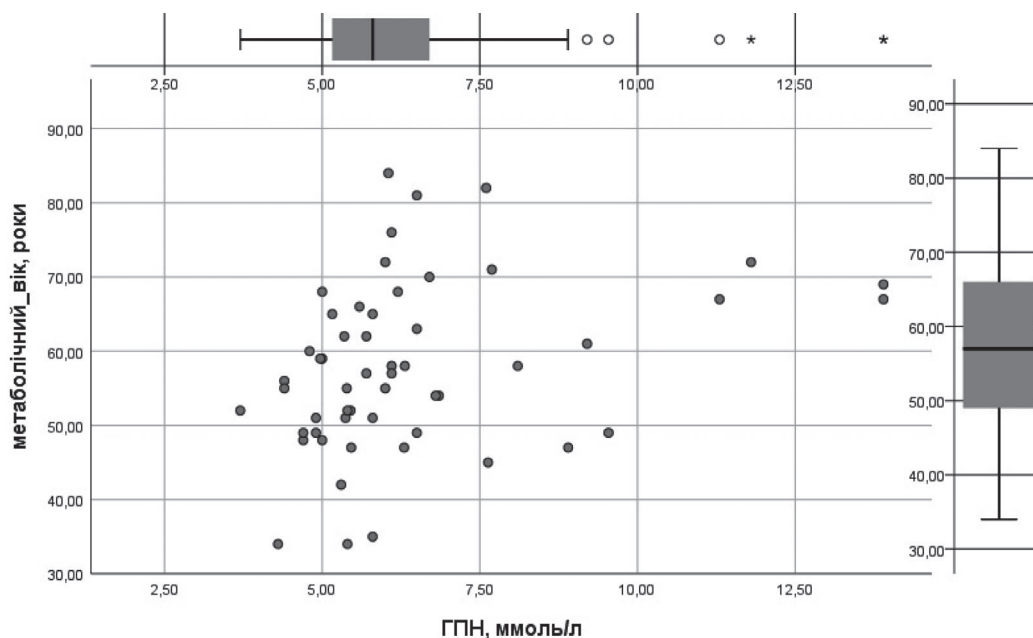


Рис. 1. Взаємозв'язок між метаболічним віком та ГПН у пацієнтів з ожирінням 1-го ступеня – В (ДІ 95%) = 1,70 (0,33/3,07), $p=0,01$

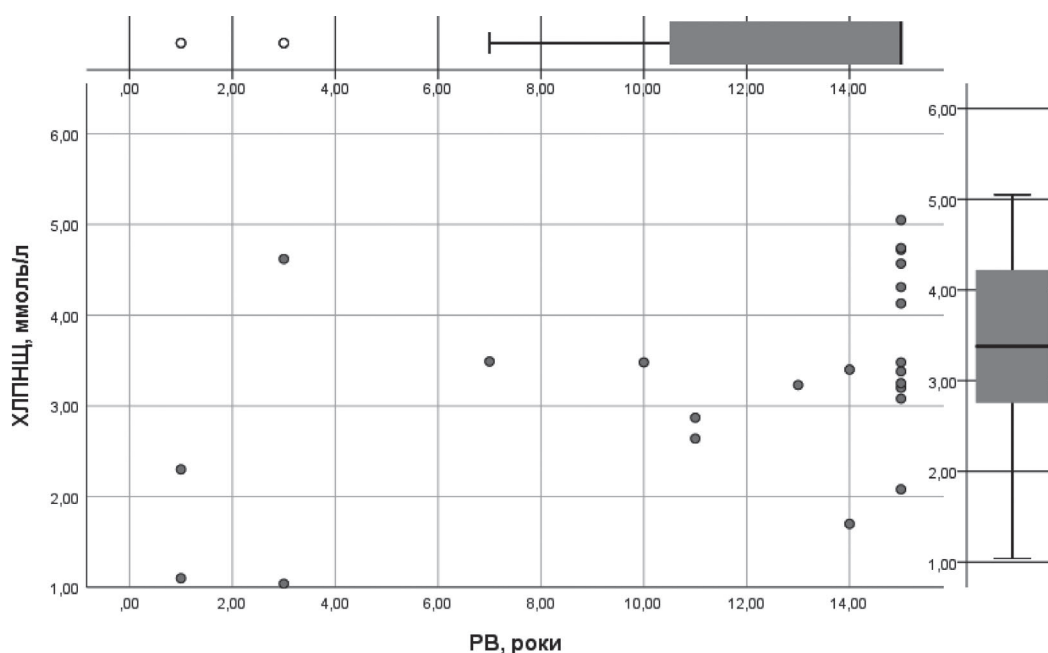


Рис. 2. Взаємозв'язок між РВ та ХЛПНЦ у пацієнтів з ожирінням 1-го ступеня – В (ДІ 95%)= 1,12 (0,36/3,88), $p=0,02$

З іншого боку, в деяких дослідженнях зазначено, що необхідно враховувати такий показник, як метаболічний вік. Як було показано у цьому дослідженні, метаболічний вік і РВ можуть бути факторами ризику розвитку вуглеводного та ліпідного порушень. Ступінь ожиріння слугує індексом для визначення ожиріння, але це не дозволяє оцінити реальний стан ожиріння, а лише дає змогу визначити, чи є у пацієнта надмірна маса тіла. Надлишок вісцеральної жирової тканини є основним фактором ризику метаболічних захворювань [22, 23].

У дослідженні було виявлено позитивний взаємозв'язок між ступенем ожиріння та вісцеральним ожирінням, що співпадає з даними інших авторів. Враховуючі отримані дані, окрім ІМТ, який найчастіше використовувався в рамках багатьох досліджень, проведених щодо різних захворювань дорослих, пов'язаних із ожирінням, оцінювання вісцерального ожиріння та метаболічного віку дає змогу отримувати більш детальну інформацію щодо пацієнта і може допомогти в підходах до лікування ожиріння.

ВИСНОВКИ

1. У пацієнтів з рівнем вісцерального ожиріння >10% вірогідно вище рівень ІМТ, відсоток м'язової тканини менше за відсоток загального жиру та вище метаболічний вік порівняно з особами що мали <10% вісцерального жиру.

2. Визначено позитивний зв'язок між вісцеральним ожирінням та віком пацієнта, метаболічним віком, ІМТ, м'язовою масою та загальним обміном.

3. За даними регресійного аналізу виявлено позитивний зв'язок між метаболічним віком та ГПН, між РВ та рівнем ХЛПНЩ.

4. Оцінювання вісцерального ожиріння дасть змогу отримувати більш повну інформацію, пов'язану з ожирінням пацієнта, та може бути додатковим інструментом у підходах до лікування.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Відомості про авторів

Жердьева Надія Миколаївна – проф., д-р мед. наук, завідувачка, відділ діагностики та лікування метаболічних захворювань, ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», м. Київ. *E-mail: nadejda05.1977@gmail.com*
ORCID: 0000-0003-2716-8447

Тодуров Іван Іванович – аспірант, кафедра загальної хірургії № 2, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ. *E-mail: todurovivan2@gmail.com*
ORCID: 0009-0000-2200-7789

Information about the authors

Zherdova Nadiia M. – MD, PhD, DSc, Professor, Head of Department of Diagnostic and Treatment of Metabolic Diseases, SSI «Center of Innovative Medical Technologies of the National Academy of Sciences of Ukraine», Kyiv. *E-mail: nadejda05.1977@gmail.com*
ORCID: 0000-0003-2716-8447

Todurov Ivan I. – MD, PhD-student, Department of General Surgery N 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv. *E-mail: todurovivan2@gmail.com*
ORCID: 0009-0000-2200-7789

ПОСИЛАННЯ

- Alberti KG, Zimmet P, Shaw J; IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet*. 2005;366(9491):1059-62. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67402-8.
- Zimmet P, Magliano D, Matsuzawa Y, Alberti G, Shaw J. The metabolic syndrome: a global public health problem and a new definition. *J Atheroscler Thromb*. 2005;12(6):295-300. doi: 10.5551/jat.12.295.
- Park K, Steffes M, Lee DH, Himes JH, Jacobs DR Jr. Association of inflammation with worsening HOMA-insulin resistance. *Diabetol*. 2009;52(11):2337-44. doi: 10.1007/s00125-009-1486-5.
- DeMarco VG, Johnson MS, Whaley-Connell AT, Sowers JR. Cytokine abnormalities in the etiology of the cardiometabolic syndrome. *Curr Hypertens Rep*. 2010;12(2):93-8. doi: 10.1007/s11906-010-0095-5.
- Grandl G, Wolfrum C. Hemostasis, endothelial stress, inflammation, and the metabolic syndrome. *Semin Immunopathol*. 2018;40(2):215-24. doi: 10.1007/s00281-017-0666-5.
- Harms M, Seale P. Brown and beige fat: development, function and therapeutic potential. *Nat Med*. 2013;19(10):1252-63. doi: 10.1038/nm.3361.
- Stepanchuk A. The structure of human adipose tissue. Actual problems of modern medicine: Bulletin of the Ukrainian Medical Stomatological Academy. 2020;20(2):171-5. doi: 10.31718/2077-1096.20.2.171.
- Michaud A, Boulet MM, Veilleux A, No I S, Paris G, Tchernof A. Abdominal subcutaneous and omental adipocyte morphology and its relation to gene expression, lipolysis and adipocytokine levels in women. *Metabolism*. 2014;63(3):372-81. doi: 10.1016/j.metabol.2013.11.007.
- Urbanovych AM. Hormones of adipose tissue and their clinical significance. *Endocrinol*. 2013;18(1):69-72.
- Kim S, Moustaid-Moussa N. Secretory, endocrine and autocrine/paracrine function of the adipocyte. *J Nutr*. 2000;130(12):3110-15. doi: 10.1093/jn/130.12.3110S.
- Kirkland JL, Dobson DE. Preadipocyte function and aging: links between age-related changes in cell dynamics and altered fat tissue function. *J Am Geriatr Soc*. 1997;45(8):959-67. doi: 10.1111/j.1532-5415.1997.tb02967.x.
- Kirkland JL, Tchkonina T, Pirtskhalava T, Han J, Karagiannides I. Adipogenesis and aging: does aging make fat go MAD? *Exp Gerontol*. 2002;37(6):757-67. doi: 10.1016/s0531-5565(02)00014-1.
- Morrison RF, Farmer SR. Hormonal signaling and transcriptional control of adipocyte differentiation. *J Nutr*. 2000;130(12):3116-21. doi: 10.1093/jn/130.12.3116S.
- Ye J. Mechanisms of insulin resistance in obesity. *Front Med*. 2013;7(1):14-24. doi: 10.1007/s11684-013-0262-6.
- Liu R, Pulliam DA, Liu Y, Salmon AB. Dynamic differences in oxidative stress and the regulation of metabolism with age in visceral versus subcutaneous adipose. *Redox Biol*. 2015;6:401-08. doi: 10.1016/j.redox.2015.07.014.
- Hirose H, Takayama M, Iwao Y, Kawabe H. Effects of Aging on Visceral and Subcutaneous Fat Areas and on Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance and Insulin Secretion Capacity in a Comprehensive Health Checkup. *J Atheroscler Thromb*. 2016;23(2):207-15. doi: 10.5551/jat.30700.
- Sell H, Habich C, Eckel J. Adaptive immunity in obesity and insulin resistance. *Nat Rev Endocrinol*. 2012;8:709-16. doi: 10.1038/nrendo.2012.114.
- Vásquez-Alvarez S, Bustamante-Villagomez SK, Vazquez-Marroquin G, Porchia LM, Perez-Fuentes R, Torres-Rasgado E, et al. Metabolic Age, an Index Based on Basal Metabolic Rate, Can Predict Individuals That are High Risk of Developing Metabolic Syndrome. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2021;28(3):263-70. doi: 10.1007/s40292-021-00441-1.
- Wondmknun YT. Obesity, Insulin Resistance, and Type 2 Diabetes: Associations and Therapeutic Implications. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2020;13:3611-16. doi: 10.2147/DMSO.S275898.
- Andersen C, Sloan A, Dupree L, Walker B. Younger Relative Metabolic Age Is Associated with a More Favorable Body Composition and Plant-based Dietary Pattern (P21-038-19). *Curr Dev Nutr*. 2019;3(1):nzz041.P21-038-19. doi: 10.1093/cdn/nzz041.P21-038-19.
- Alvear F, Gomez-Campos R, Urra-Albornoz C, PachecoCarrillo J, Cossio-Bolanos MA. Predictores de los indicadores de adiposidad corporal por edad cronologica y biologica en ninos y adolescentes que residen en el sur de Chile. *Rev Esp Nutr Hum Diet*. 2017;21(4):360-8.
- Ripka WL, Modesto JD, Ulbricht L, Gewehr PM. Obesity Impact Evaluated from Fat Percentage in Bone Mineral Density of Male Adolescents. *PLoS One*. 2016;11(9):e0163470. doi: 10.1371/journal.pone.0163470.
- Wander PL, Hayashi T, Sato KK, Uehara S, Hikita Y, Leonetti DL, et al. Design and validation of a novel estimator of visceral adipose tissue area and comparison to existing adiposity surrogates. *J Diabetes Complications*. 2018;32(11):1062-7. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2018.09.004.

Стаття надійшла до редакції 04.10.2023. – Дата першого рішення 11.10.2023. – Стаття подана до друку 08.11.2023

Modified acceptance and commitment psychotherapy in in complex treatment of comorbidity of post-traumatic stress disorder and mild traumatic brain injury

O. Ye. Smashna

I. Gorbachevskiy Ternopil National Medical University

The objective: approbation of the effectiveness of modified Acceptance and Commitment Therapy in a complex treatment of patients with comorbidity of posttraumatic stress disorder (PTSD) and mild traumatic brain injury (mTBI).

Materials and methods. 329 veterans from three clinical groups: individuals with PTSD (n=109), with mild TBI (n=112) and with comorbid PTSD + TBI (n=108), underwent a course of combined therapy lasting 8 weeks: in addition to standard therapy, they received psychotherapeutic intervention (psychoeducation with elements of motivational interviewing and acceptance and commitment therapy for PTSD) and transcranial direct current stimulation (tDCS).

The evaluation of the effectiveness of the treatment, in addition to a comprehensive psychodiagnostic examination before and after the therapy, included the Quality of Life Assessment Scale (O. Chaban).

Results. Based on the obtained data, we can assume that representatives of the PTSD group, who initially evaluated the quality of social aspects of their lives more negatively, after the therapy looked more positively at the emotionally colored spheres of life (sex and mood). At the same time, after the therapy, the feeling of satisfaction with life was more positively assessed by those patients who were more satisfied with their life conditions before the therapy, and a higher assessment of the quality of life after the therapy was observed in those patients who, even before the therapy, had a higher level of satisfaction with your sex life.

Summarizing the obtained data, it can be asserted that as a result of the therapy, the best results in the direction of increasing self-esteem of the quality of life were achieved precisely in relation to patients with PTSD/TBI.

Conclusions. Complex treatment of patients with comorbid PTSD and TBI using modified acceptance and Acceptance and Commitment Therapy in combination of standard treatment and tDCS is a promising individual treatment methodology in this patient population.

Keywords: post-traumatic stress disorder, traumatic brain injury, social functioning, acceptance and responsibility therapy.

Модифікована психотерапія прийняття та зобов'язання в комплексному лікуванні коморбідності посттравматичного стресового розладу та легкої черепно-мозкової травми

O. Є. Смахна

Мета дослідження: апробація ефективності модифікованої психотерапії прийняття та зобов'язання у комплексному лікуванні пацієнтів з коморбідністю посттравматичного стресового розладу (ПТСР) та легкої черепно-мозкової травми (ЛЧМТ).

Матеріали та методи. У дослідженні взяли участь 329 учасників бойових дій, які були демобілізовані, з трьох клінічних груп: особи з ПТСР (n=109), з ЛЧМТ (n=112) та з коморбідним ПТСР+ЛЧМТ (n=108). Вони пройшли курс комбінованої терапії тривалістю 8 тиж: крім стандартної терапії згідно з протоколом лікування пацієнти отримали психотерапевтичне втручання (психоосвіта з елементами мотиваційного інтерв'ю і терапії прийняття та зобов'язання для ПТСР) та транскраніальну електричну стимуляцію постійним струмом (Transcranial direct current stimulation (tDCS)). Оцінка ефективності проведеного лікування окрім розгорнутого психодіагностичного обстеження до і після проведеної терапії включала Шкалу оцінки рівня якості життя (О. Чабан).

Результати. Представники групи ПТСР, які від початку більш негативно оцінювали якість соціальних аспектів свого життя, після проведеної терапії більш позитивно дивилися на емоційно-забарвлені сфери життя (секс та настрої). Водночас після проведеної терапії більш позитивно оцінювали відчуття задоволення від життя ті пацієнти, які ще до терапії були більш задоволені умовами життя, а більш висока оцінка якості життя після терапії спостерігалася у тих пацієнтів, у яких ще до її проведення фіксували більш високий рівень задоволення від свого сексуального життя.

У результаті проведеної терапії найкращі результати в напрямку підвищення оцінки якості життя були досягнені саме щодо пацієнтів із ПТСР+ЛЧМТ.

Висновки. Узагальнюючи отримані дані, можна стверджувати, що комплексне лікування пацієнтів з коморбідними ПТСР та ЛЧМТ із застосуванням модифікованої терапії прийняття та зобов'язання разом із стандартним протоколом лікуванням та tDCS є ефективним методом індивідуального лікування у цій популяції пацієнтів.

Ключові слова: посттравматичний стресовий розлад, черепно-мозкова травма, соціальне функціонування, терапія прийняття та відповідальності.

A feature of modern wars is an increase in the number of injured persons with mine-explosive injuries, as a result of which there is a significant number of veterans with complex comorbid pathology – a combination of PTSD and mTBI. Data from the US Veterans Health Administration national database indicate more frequent visits to a psychotherapist and completion of at least 8 sessions by veterans with a combination of psychiatric disorders and TBI compared to individuals without a history of TBI. Moreover, comorbidity of PTSD and TBI itself, but not depression or anxiety, was associated with more visits to a psychotherapist. PTSD, anxiety, depression, and a history of TBI were also associated with more visits after which psychotropic medication was prescribed. Also, a history of TBI is associated with greater use of mental health services, regardless of psychiatric diagnoses [1].

Objective and subjective barriers to veterans' access to treatment/rehabilitation, combined with difficulties associated with the creation of a comprehensive treatment team of specialists, make it difficult to provide effective scientifically based care for PTSD, TBI and related mental illnesses in military personnel [2, 3]. Veterans with a history of TBI may falsely attribute their symptoms to the head injury they experienced rather than symptoms of an underlying psychiatric disorder. However, a lot of current scientific evidence indicates that long-term symptoms of mild TBI (>12 months) are primarily related to psychiatric factors, such as a pre-morbid diagnosis of mental disorder or acquired comorbidity with a mental disorder, and not just to head injury [4–7].

Veterans with PTSD often have significant interpersonal problems and low levels of social support from family, partners, and peers, leading to problems with social reintegration [8]. For example, Operation Iraqi Freedom/Operation Enduring Freedom Veterans [9, 10] reported a fourfold increase in interpersonal conflict within six months after returning from deployment [11]. Importantly, veterans' low level of availability and receptivity to social support is also associated with suicidal ideation and self-destructive behavior. PTSD veterans have higher suicide rates than the general population [12], indicating the importance of interventions to reduce social isolation among these veterans.

Avoidance of social contact among people with PTSD can be conceptualized as empirical avoidance within the framework of psychological flexibility theory [13, 14]. This theory posits that avoiding experiences interferes with living a life that is consistent with one's values [15], which mostly includes maintaining relationships with family, partners, friends, and others [16]. Accordingly, avoiding the experience of such a life over time leads to a further decrease in social support. In a study of 145 veterans who served in the Iraq and Afghanistan conflicts, experiential avoidance was found to be a significant mediator between PTSD symptoms and veterans' social support [17]. There is also evidence that social support (and, conversely, social problems) influenced PTSD treatment outcomes with the help of cognitive psychotherapy [18, 19].

Acceptance and Commitment Therapy (ACT) is a cognitive-behavioral approach of third-wave psychotherapy aimed at increasing psychological flexibility as a means of reducing distress. It is a transdiagnostic model that has proven effective in overcoming complex and multifactorial difficulties faced by persons with mental disorders, in

particular PTSD [20]. Although ACT has been applied to a wide range of problems, it is well suited to trauma treatment because its processes are specifically designed to reduce experiential avoidance. In addition, the high rates of patients' non-completion of psychotherapeutic brief interventions and the high drop-out rate of exposure therapy, which has been considered the main empirically supported intervention for the treatment of PTSD, have called for the development of alternative interventions [21–23].

Empirical research evidence has shown that ACT is an effective therapeutic approach for PTSD veterans with social difficulties [24–30]. In a number of scientific works, the effectiveness of ACT intervention to facilitate psychological adaptation and reduce psychological distress after TBI [31–34], including comorbidity with PTSD, has been proven.

The theory of the relational framework or the theory of verbal behavior [35] is considered to be the theoretical basis of ACT, so ACT theorists claim that avoidance of experience partly originates from the verbal behavior of a person. Language, and in particular self-talk, can play a critical role in mitigating the distress caused directly by a traumatic event, because aversive (harmful, destructive) experiences are described, categorized, and evaluated by our psyche, and the bidirectional nature of human language makes this process automatically aversive. Evaluation of the traumatic event as uncontrollable, unpredictable, and objectively dangerous determines the subsequent reaction to the traumatic event – people often feel the need to explain unusual, unwanted, or unexpected events and make cause-and-effect attributions after the trauma, but become entangled in self-explanations.

Some of the key forms of verbal confusion are covered by the acronym FEAR – fusion, evaluation, avoidance, and reason-giving. Cognitive fusion refers to the process in which the behavior-regulating verbal/cognitive stimuli dominate over other sources of behavioral influence. In this case, a person can take his thinking literally as truth and react to his/her constructions of the world as if they were a realistic world.

It is acceptance and commitment/responsibility therapy through the development of psychological flexibility that allows the veterans to begin to accept their problems and difficulties, and then commit to making the necessary changes in their own behavior, regardless of what may be happening in their life, and regardless of their attitude to these events.

Therefore, new approaches to the organization of treatment with special emphasis on evidence-based psychotherapeutic interventions for veterans with PTSD and TBI are needed to improve their quality of life, resocialization, and societal reintegration.

The objective: approbation of the effectiveness of modified Acceptance and Commitment Therapy in a complex treatment of patients with comorbidity of PTSD and mTBI.

MATERIALS AND METHODS

We investigated 329 veterans from three clinical groups, namely: individuals with PTSD (n=109), with mild TBI (n=112), and with a comorbid condition of PTSD+TBI (n=108), after providing prior informed consent to participate in the study underwent a course of combined therapy, namely: in addition to standard ther-

apy in accordance with the Unified Protocols for PTSD and mTBI, they received psychotherapeutic intervention (a combination of psychoeducation with elements of motivational interviewing and Acceptance and Commitment Therapy for PTSD, and transcranial direct current electrical stimulation (tDCS). The duration of treatment was 8 weeks: 10 tDCS sessions daily and 8 weekly psychotherapy sessions lasting 45–60 minutes 1–2 times a week.

The assessment of the effectiveness of the treatment, in addition to a comprehensive psychodiagnostic examination before and after the therapy, also included the study of various aspects of the quality of life according to the Quality of Life Rating Scale (O. Chaban). Patients filled out a self-questionnaire with questions about their physical condition, mood, leisure time, intimate relationships, sexual, daily, social activity, financial well-being, living conditions, and assessed their overall level of life satisfaction. The minimum number of points is 0, the maximum is 100.

Classical ACT emphasizes the following components [36]:

1. Identification of problems of social communication avoidance: participants identify efforts to avoid interpersonal experiences. The discussion focuses on how and to what extent avoidance is problematic for the development and maintenance of relationships.

2. Avoidance triggers: Negative thoughts and emotions that lead to poor functioning and poor quality of life (eg, rejection anxiety, inability to trust others, anger, feelings of inferiority) are identified, and veterans practice acceptance and mindfulness to manage these experiences.

3. Acceptance: Veterans are encouraged to consciously accept, rather than avoid, interpersonal situations that cause anxiety.

4. Mindfulness: Participants engage in mindfulness exercises to practice nonjudgmental awareness of their thoughts about others and negative emotions (such as being aware of anger).

5. Self-compassion: Veterans are encouraged to look at themselves with more compassion and practice self-compassion exercises (such as seeing themselves as a child in need of compassion).

6. A Life of Value: Participants explain their values and goals (e.g., building relationships, achieving at work, participating in the community) and identify barriers that prevent them from achieving their life goals.

7. Readiness Exercises (Exposure): Participants develop hierarchies for interpersonal triggers and avoidance of social experiences and practice mindful acceptance during planned readiness exercises.

8. Cognitive Diffusion: Participants learn that these are not their anxieties or fears, and they carefully observe and accept these internal experiences.

9. Purposeful Action: Participants identify life goals and engage in activities to improve social functioning, quality of life, and social reintegration, while committing to achieving valued goals.

A structured study by M. M. Kelly *et al.* The effectiveness of a 12-week course of ACT therapy and POP (personally oriented psychotherapy) were shown to a group of 40 pre-selected veterans. It also revealed that PTSD was associated with a number of interpersonal problems, including sensitivity to rejection, low self-esteem, and distrust of others.

In this regard, classic traditional ACT strategies aimed at poor social functioning were supplemented.

For example, adaptation includes:

- 1) acceptance and mindfulness exercises regarding fear of being rejected by others, threatened by others, feelings of inadequacy and mistrust of others;

- 2) identifying how social avoidance associated with PTSD symptoms negatively affects social functioning, with preparedness (exposure) exercises specifically focused on reducing social avoidance and increasing community participation;

- 3) inclusion of exercises for active social interaction with others (a new socially oriented goal each week).

Second, the researchers also included self-compassion exercises and a focus on forgiveness of self and others to reduce the negative focus on low self-esteem as a reason to avoid others.

Third, material on how to build healthy relationships was included, including specific interpersonal skills (e.g., being present, supporting the other person, being empathetic, sharing valuable experiences, and practicing connection).

Fourth, anger management content was included in a manner consistent with ACT, as anger is a key emotional barrier to developing and managing healthy relationships. Veterans practiced being more mindful of anger and choosing their actions based on their values rather than anger itself.

Finally, content was included about trust in relationships, which is a major barrier to healthy communication with others. The ACT treatment description and case study by Kelly *et al.* provide more detail on this treatment approach [36].

Our participants received 8 weekly 50-minute individual/ACT consultations in a modified author's version based on the prototypes described above. Session 1 was devoted to explaining the rationale for treatment and identifying interpersonal triggers. Sessions 2–4 focused on mindfulness, cognitive distress, and acceptance of PTSD symptoms, anxiety about interacting with others, and acceptance of other negative thoughts and emotions. Sessions 5 and 6 focused on self-compassion, relating to others, values, anger, and forgiveness, with a strong emphasis on committed action and the social anxiety and avoidance hierarchies of influence. During the termination phase (Sessions 7 and 8), therapy focused on ending treatment, planning for the future, and reviewing progress and successes in therapy.

All studies of this scientific work meet the requirements and principles of bioethics. When performing the work, safety rules for patients were observed, rights and canons of human dignity were preserved, moral and ethical norms in accordance with the main provisions of GSP (1996), Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine (on April 04, 1997), Helsinki Declaration of the World Medical association on the ethical principles of scientific medical research with human participation (1964–2000).

The obtained results were analyzed using the method of descriptive statistics, W-test of Wilcoxon, as well as correlation analysis.

**RESEARCH RESULTS
AND THEIR DISCUSSION**

Preliminary results from this study showed that although the use of ACT led to improvements in overall quality of life, it was associated with improvements in the quality of social relationships, likely because this is a direct target of this intervention. The ACT intervention focused on developing a long-term plan to improve social relationships, which may have helped veterans maintain their social relationships after treatment. In addition, this result was confirmed by increased participation in social and recreational activities at the end of treatment.

The effectiveness of the complex intervention was indicated by the dynamics of assessment of the quality of life according to the «Quality of Life Assessment Scale» method by patients of all clinical groups before and after the course of therapy, the indicators of which were analyzed using the Wilcoxon test for two dependent samples (tables 1–3).

According to the results of the analysis, it was found that the quality of life of the representatives of the PTSD group as a result of the therapy significantly ($p \leq 0.0432$) increased according to all the investigated criteria of this phenomenon, except for the quality of physical condition ($p = 0.0539$) and the quality of living conditions ($p = 0.0512$).

According to the results of the analysis of the results of the Wilcoxon test of the «Quality of Life Assessment Scale» method in patients with TBI before and after the therapy (Table 2), it was established that, as in the respondents of the PTSD group, self-assessment of the quality of life also increased after therapy ($p \leq 0.02053$), but only in six out of ten spheres, and there was no improvement in the spheres of daily activity, living conditions, sexual and financial spheres ($p \geq 0.05205$).

The analysis of the results of the «Quality of Life Assessment Scale» method, obtained during the examination of the respondents of the comorbid condition of PTSD+TBI

Table 1

The results of the Wilcoxon test comparing the indicators of the «Quality of Life Assessment Scale» method during the first (1) and re-examination (2) of respondents of the PTSD group

Scale	Ranks	Average rank	Sum of ranks	Number of cases	Comparison	Z	p
1	a	51,263	2050,5	40	(1) > (2)	-1,927	0,0539
	b	51,653	3202,5	62	(1) < (2)		
	c	-	-	7	(1) = (2)		
2	a	32,833	689,5	21	(1) > (2)	-6,776	1,24E-11
	b	58,606	4981,5	85	(1) < (2)		
	c	-	-	3	(1) = (2)		
3	a	24,094	385,5	16	(1) > (2)	-7,616	2,62E-14
	b	57,665	5074,5	88	(1) < (2)		
	c	-	-	5	(1) = (2)		
4	a	23,167	139	6	(1) > (2)	-8,513	1,7E-17
	b	55,32	5532	100	(1) < (2)		
	c	-	-	3	(1) = (2)		
5	a	27,563	441	16	(1) > (2)	-7,307	2,73E-13
	b	55,953	4812	86	(1) < (2)		
	c	-	-	7	(1) = (2)		
6	a	23,389	421	18	(1) > (2)	-7,246	4,29E-13
	b	56,451	4629	82	(1) < (2)		
	c	-	-	9	(1) = (2)		
7	a	50,162	1856	37	(1) > (2)	-2,022	0,0432
	b	49,098	2995	61	(1) < (2)		
	c	-	-	11	(1) = (2)		
8	a	48,42	2130,5	44	(1) > (2)	-1,950	0,0512
	b	55,492	3329,5	60	(1) < (2)		
	c	-	-	5	(1) = (2)		
9	a	29,1	436,5	15	(1) > (2)	-7,576	3,55E-14
	b	57,522	5234,5	91	(1) < (2)		
	c	-	-	3	(1) = (2)		
10	a	30,733	461	15	(1) > (2)	-7,304	2,78E-13
	b	55,625	4895	88	(1) < (2)		
	c	-	-	6	(1) = (2)		
Quality of life	a	13,5	13,5	1	(1) > (2)	-9,023	1,83E-19
	b	55,384	5981,5	108	(1) < (2)		
	c	-	-	0	(1) = (2)		

Note: a – negative ranks, b – positive ranks, c – coincidence of observations.

Table 2

The results of the Wilcoxon test comparing the indicators of the «Quality of Life Assessment Scale» method during the first (1) and re-examination (2) of the respondents of the TBI group

Scale	Ranks	Average rank	Sum of ranks	Number of cases	Comparison	Z	p
1	a	36,36	909	25	(1) > (2)	-5,917	3,3E-09
	b	57,607	4551	79	(1) < (2)		
	c	-	-	8	(1) = (2)		
2	a	48,4	1936	40	(1) > (2)	-2,316	0,02053
	b	53,5	3317	62	(1) < (2)		
	c	-	-	10	(1) = (2)		
3	a	36,388	1637,5	45	(1) > (2)	-2,392	0,01677
	b	58,45	2922,5	50	(1) < (2)		
	c	-	-	17	(1) = (2)		
4	a	46,7062	2148,5	46	(1) > (2)	-1,451	0,14689
	b	54,590	3002,5	55	(1) < (2)		
	c	-	-	11	(1) = (2)		
5	a	47,6363	2096	44	(1) > (2)	-1,629	0,10332
	b	53,5964	3055	57	(1) < (2)		
	c	-	-	11	(1) = (2)		
6	a	40,3709	1251,5	31	(1) > (2)	-3,096	0,00196
	b	47,4741	2753,5	58	(1) < (2)		
	c	-	-	23	(1) = (2)		
7	a	46,5243	1907,5	41	(1) > (2)	-1,695	0,09016
	b	50,8125	2845,5	56	(1) < (2)		
	c	-	-	15	(1) = (2)		
8	a	44,03125	1409	32	(1) > (2)	-3,127	0,00176
	b	49,29032	3056	62	(1) < (2)		
	c	-	-	18	(1) = (2)		
9	a	48	1920	40	(1) > (2)	-1,94	0,05205
	b	51,35593	3030	59	(1) < (2)		
	c	-	-	13	(1) = (2)		
10	a	44,9142	1572	35	(1) > (2)	-3,166	0,00154
	b	52,7812	3378	64	(1) < (2)		
	c	-	-	13	(1) = (2)		
Quality of life	a	40,2631	765	19	(1) > (2)	-6,896	5,4E-12
	b	59,25	5451	92	(1) < (2)		
	c	-	-	1	(1) = (2)		

Note: a – negative ranks, b – positive ranks, c – coincidence of observations.

before and after therapy (Table 3), indicates that they had a statistically significant increase in the assessment of the quality of their life in all the studied areas ($p \leq 0.00184$).

In order to identify the possible interdependence of the level of satisfaction with the quality of one or another sphere of life of the respondents of the studied groups, the calculation of the Spearman rank correlation coefficient of the indicators of the «Quality of Life Assessment Scale» method during the first and second examination was carried out (tables 4).

According to the results of the analysis of the indicators of the «Quality of Life Assessment Scale» method of the representatives of the PTSD group (table 4), it was established that between the indicators 9 of the scale at the first examination and the indicators 2 of the scale at the re-examination, as well as between the indicators 6 of the scale at the first examination and the indicators 4 of the scale upon re-examination, there were statistically significant negative correlations ($\rho \geq -0.188$; $p \leq 0.05$). In addition,

there were, on the contrary, positive correlations between indicators 8 of scale at the first examination and the indicators 10 of the scale at re-examination, as well as between indicators 4 of the scale at the first examination and the integral indicator of quality of life at re-examination (quality of life) ($\rho \geq 0.223$; $p \leq 0.02$).

Based on the obtained data, we can assume that representatives of the PTSD group, who from the beginning evaluated the quality of social aspects of their life more negatively (social activity and the sphere of employment), after the therapy looked more positively at the emotionally colored spheres of life (sex and mood). At the same time, after the therapy, the feeling of satisfaction with life was more positively assessed by those patients who were more satisfied with their life conditions before the therapy, and a higher assessment of the quality of life after the therapy was observed in those patients who, even before the therapy, had a higher level of satisfaction with their sex life.

Table 3

The results of the Wilcoxon test comparing indicators of the «Quality of Life Assessment Scale» method during the first (1) and re-examination (2) of respondents of the comorbid condition of PTSD+TBI group

Scale	Ranks	Average rank	Sum of ranks	Number of cases	Comparison	Z	p
1	a	38,5303	1271,5	33	(1) > (2)	-4,533	5,83E-06
	b	57,7029	3981,5	69	(1) < (2)		
	C	-	-	6	(1) = (2)		
2	a	20,9286	293	14	(1) > (2)	-7,802	6,09E-15
	b	56,3636	4960	88	(1) < (2)		
	c	-	-	6	(1) = (2)		
3	a	22,1364	243,5	11	(1) > (2)	-7,801	6,14E-15
	b	53,483	4706,5	88	(1) < (2)		
	c	-	-	9	(1) = (2)		
4	a	22,2	333	15	(1) > (2)	-7,845b	4,33E-15
	b	58,1333	5232	90	(1) < (2)		
	c	-	-	3	(1) = (2)		
5	a	33,25	266	8	(1) > (2)	-7,608	2,79E-14
	b	50,4157	4487	89	(1) < (2)		
	c	-	-	110	(1) = (2)		
6	a	27,6154	359	13	(1) > (2)	-7,460	8,66E-14
	b	53,9195	4691	87	(1) < (2)		
	c	-	-	8	(1) = (2)		
7	a	39,6711	1507,5	38	(1) > (2)	-3,388	0,0007
	b	56,4344	3442,5	61	(1) < (2)		
	c	-	-	9	(1) = (2)		
8	a	38,3429	1342	35	(1) > (2)	-3,114	0,00184
	b	51,5088	2936	57	(1) < (2)		
	c	-	-	16	(1) = (2)		
9	a	24,6667	296	12	(1) > (2)	-7,792	6,6E-15
	b	55,0778	4957	90	(1) < (2)		
	c	-	-	6	(1) = (2)		
10	a	24,125	289,5	12	(1) > (2)	-7,755	8,8E-15
	b	54,6236	4861,5	89	(1) < (2)		
	c	-	-	7	(1) = (2)		
Quality of life	a	1	1	1	(1) > (2)	-9,019	1,9E-19
	b	55	5885	107	(1) < (2)		
	c	-	-	0	(1) = (2)		

Note: a – negative ranks, b – positive ranks, c – coincidence of observations.

Among all research groups, the fewest correlations occurred in the TBI group (4). Negative correlations ($\rho \geq -0.197$; $p \leq 0.037$) in this case occurred only between indicators of scale 5 at the first examination and scale 4 at re-examination, as well as between indicators of scale 6 at the first examination and scale 9 at re-examination. That is, respondents who rated the quality of their daily activities more poorly after therapy felt more satisfied with the sexual sphere of life, and those who rated the aspects of social activity in their lives more poorly after treatment, on the contrary, rated their employment more highly. The obtained results make it possible to state that as a result of the therapy, the best results in the direction of increasing the self-esteem of the quality of life were achieved precisely in relation to patients with comorbid TBI.

An analysis of existing research on psychotherapeutic effects in servicemen with comorbid PTSD and TBI indicates that the majority of studies were concerned only with

the identification and analysis of factors of psychotherapeutic effects, specifically, Matthew Price et al [8] examined the role of four theoretical functional aspects of social support on pretreatment PTSD symptom severity and treatment response in a sample of Operation Iraqi Freedom/ Operation Enduring Freedom veterans receiving a social support-based psychotherapeutic intervention.

M. M. Kelly et al [16] investigated the impact of avoidance responses on perceived social support in veterans with PTSD on the process of social reintegration, and concluded that experiential avoidance may be an important treatment target to enhance long-term functional recovery and reintegration.

A study by K. A. Lord et al. [18] examined temporal relationships between PTSD symptoms and measures of social functioning during cognitive processing therapy. The researchers concluded that social-role functioning problems for patients with military status led to a slower

Table 4

The results of the calculation of the ρ -Spearman rank correlation coefficient of the indicators of the «Quality of Life Assessment Scale» method of PTSD group representatives at the first (1) and re-examination (2)

Scale		1 (2)	2 (2)	3(2)	4(2)	5(2)	6(12)	7(2)	8(2)	9(2)	10(2)	QL (2)
1(1)	ρ	-0,065	-0,125	0,12	-0,042	-0,047	-0,035	0,045	-0,051	-0,128	-0,056	-0,152
	p	0,502	0,195	0,213	0,665	0,628	0,716	0,644	0,602	0,186	0,56	0,114
2(1)	ρ	0,095	-0,046	0,01	0,054	0,097	-0,145	0,138	0,1	0,145	-0,061	0,109
	p	0,325	0,635	0,916	0,577	0,315	0,132	0,151	0,301	0,132	0,532	0,258
3(1)	ρ	-0,024	-0,059	0,021	-0,115	2E-04	-0,028	0,021	-0,009	-0,083	0,052	-0,091
	p	0,804	0,539	0,825	0,235	0,998	0,774	0,827	0,924	0,392	0,591	0,348
4(1)	ρ	0,109	*0,205	-0,039	0,109	0,165	0,013	0,186	0,086	-0,033	0,07	*0,285
	p	0,259	*0,032	0,687	0,258	0,086	0,891	0,053	0,377	0,735	0,47	*0,003
5(1)	ρ	-7E-04	0,131	0,036	0,068	-0,034	0,02	0,088	-0,014	-0,118	0,005	0,112
	p	0,994	0,175	0,709	0,483	0,723	0,84	0,362	0,882	0,22	0,959	0,248
6(1)	ρ	-0,061	0,165	0,042	*-0,236	0,046	-0,157	-0,081	-0,071	-0,071	-0,095	-0,128
	p	0,526	0,086	0,663	*0,013	0,631	0,103	0,404	0,462	0,462	0,324	0,186
7(1)	ρ	0,055	0,042	0,09	-0,156	0,127	0,062	-0,171	0,125	0,024	-0,004	0,031
	p	0,569	0,667	0,352	0,105	0,186	0,522	0,076	0,197	0,806	0,969	0,746
8(1)	ρ	-0,024	-0,054	0,01	-0,066	0,003	-0,135	0,054	-0,015	0,085	*0,223	0,004
	p	0,803	0,575	0,914	0,494	0,977	0,162	0,574	0,876	0,378	*0,02	0,964
9(1)	ρ	0,027	*-0,188	-0,045	0,003	-0,066	0,098	0,113	-0,052	-0,024	-0,005	0,006
	p	0,778	*0,05	0,639	0,978	0,495	0,311	0,242	0,595	0,806	0,957	0,952
10(1)	ρ	0,037	-0,043	-0,07	-0,097	-0,009	0,067	0,043	-0,088	0,062	-0,02	-0,012
	p	0,702	0,654	0,468	0,315	0,925	0,492	0,654	0,36	0,525	0,838	0,904
QL (1)	ρ	0,037	-0,007	0,068	-0,133	0,092	-0,106	0,096	-0,03	-0,033	0,023	0,012
	p	0,704	0,946	0,481	0,168	0,341	0,275	0,323	0,758	0,73	0,814	0,9

Note: Note: QL – quality of life.

reduction in PTSD symptoms during psychotherapy intervention.

J. Rauwenhoff [29] investigated the effectiveness of an intervention in patients with TBI consisting of 8 psychological sessions of acceptance and commitment therapy. Evidence-based existing protocols have been adapted to the needs of clients and potential cognitive impairments after TBI. The general changes were the use of visual materials, note-taking and repetition. Specific adaptations for ACT include the Bus of Life metaphor as a repetitive exercise, shorter mindfulness exercises, simplified explanations, emphasis on experiential exercises, and monitoring of completed actions. However, this intervention was not combined with traditional drug therapy, and there was no group of patients with comorbid PTSD, as we conducted in our study.

Also, the existing studies did not cover the possibilities of differential therapeutic influence, which we formed in the course of our research, and which consisted in the difference in the set of therapeutic methods and strategies depending on clinical symptoms, indicators of vitality and pathogenetic dependence of symptoms.

The work of M.M. Harvey et al [2] was close in terms of the purpose and structure of our study. Harvey et al., who investigated the effectiveness of a comprehensive multidisciplinary two-week outpatient treatment of veterans with complex mental health problems. The organization of the therapeutic intervention was similar to that proposed in our study and consisted of a differential approach, taking into account whether PTSD or TBI symptoms predominated. The program combined skill-building group work, family education with individual treatment in two areas: one for those

with primary PTSD and related mental health problems, and the other for those with post-traumatic stress disorder.

Cognitive rehabilitation, multimodal physical therapy, and psychological treatment may benefit from TBI. The results of the analysis of the effectiveness of this approach to treatment were characterized by a high level of completion of all stages of treatment, as well as a statistically significant and clinically significant decrease in the severity of PTSD, neurobehavioral and depressive symptoms in 107 veterans with PTSD and 21 veterans with TBI. However, the study did not aim to compare the effectiveness of this intensive model compared to standard evidence-based therapy, or the long-term outcomes of the study.

CONCLUSIONS

Therefore, the results suggest that complex treatment of patients with comorbid PTSD and mTBI is a promising individual treatment methodology in this patient population. This exploratory study lays the foundation for future prospective, controlled, comparative effectiveness studies that will contribute to further understanding of the effectiveness of intensive psychotherapy care based on acceptance and commitment therapy.

Conflict of interest. The author declares that she has no financial, personal, copyright, or other conflict of interest that could affect the research and its results presented in this article.

Financing

The study was conducted without financial support.

Availability of data

Data will be provided upon reasonable request

Information about the author

Smashna Olena Ye. – MD, PhD, Associate Professor, Department psychiatry, addictive disorders and medical psychology, I. Gorbachevskiy Ternopil National Medical University; tel.: (098) 031-33-03. *E-mail: osmashna@gmail.com*
ORCID: 0000-0001-6595-2940

Відомості про автора

Смашна Олена Євгенівна – канд. мед. наук, доц., кафедра психіатрії, наркології та медичної психології, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського; тел.: (098) 031-33-03. *E-mail: osmashna@gmail.com*
ORCID: 0000-0001-6595-2940

REFERENCES

- Miles SR, Harik JM, Hundt NE, Mignogna J, Pastorek NJ, Thompson KE, et al. Delivery of mental health treatment to combat veterans with psychiatric diagnoses and TBI histories. *PLoS One*. 2017;12(9):e0184265. doi: 10.1371/journal.pone.0184265.
- Harvey MM, Petersen TJ, Sager JC, Makhija-Graham NJ, Wright EC, Clark EL, et al. An Intensive Outpatient Program for Veterans With Posttraumatic Stress Disorder and Traumatic Brain Injury. *Cognitive Behavioral Pract*. 2019;26(2):323-34.
- Kinney AR, Adams RS, Caban JJ, DeGraba TJ, Pickett T, Hoover P. Intensive Outpatient Program Response Among Service Members With Mild Traumatic Brain Injury: Change Between Distinct Post-Concussive Symptom Subgroups. *Arch Phys Med Rehabil*. 2023;104(6):892-901. doi: 10.1016/j.apmr.2022.12.191.
- Madhok DY, Rodriguez RM, Barber J, Temkin NR, Markowitz AJ, Kreitzer N, et al. Outcomes in Patients With Mild Traumatic Brain Injury Without Acute Intracranial Traumatic Injury. *JAMA Netw Open*. 2022;5(8):e2223245. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.23245.
- Quinn DK, Mayer AR, Master CL, Fann JR. Prolonged Postconcussive Symptoms. *Am J Psychiatry*. 2018;175:103-11.
- Lagarde E, Salmi LR, Holm LW, Contrand B, Masson F, Ribéreau-Gayon R, et al. Association of symptoms following mild traumatic brain injury with post-traumatic stress disorder vs. postconcussion syndrome. *JAMA Psychiatry*. 2014;71(9):1032-40. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2014.666.
- Polusny MA, Kehle SM, Nelson NW, Erbes CR, Arbisi PA, Thurais P. Longitudinal effects of mild traumatic brain injury and posttraumatic stress disorder comorbidity on postdeployment outcomes in national guard soldiers deployed to Iraq. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68(1):79-89. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2010.172.
- Price M, Gros DF, Strachan M, Ruggiero KJ, Acierno R. The Role of Social Support in Exposure Therapy for Operation Iraqi Freedom/Operation Enduring Freedom Veterans: A Preliminary Investigation. *Psychol Trauma*. 2013;5(1):93-100. doi: 10.1037/a0026244.
- Hoge CW, Castro CA, Messer SC, Mc Gurk D, Cotting DI, Koffman RL. Combat duty in Iraq and Afghanistan, mental health problems, and barriers to care. *N Engl J Med*. 2004;351(1):13-22. doi: 10.1056/NEJMoa040603.
- Seal KH, Metzger TJ, Gima KS, Bertenthal D, Maguen S, Marmar CR. Trends and risk factors for mental health diagnoses among Iraq and Afghanistan veterans using Department of Veterans Affairs health care, 2002-2008. *Am J Public Health*. 2009;99(9):1651-8. doi: 10.2105/AJPH.2008.150284.
- Laffaye C, Cavella S, Drescher K, Rosen C. Relationships among PTSD symptoms, social support, and support source in veterans with chronic PTSD. *J Trauma Stress*. 2008;21(4):394-401. doi: 10.1002/jts.20348.
- Forehand JA, Peltzman T, Westgate CL, Riblet NB, Watts BV, Shiner B. Causes of Excess Mortality in Veterans Treated for Posttraumatic Stress Disorder. *Am J Prev Med*. 2019;57(2):145-52. doi: 10.1016/j.amepre.2019.03.014.
- Bond FW, Hayes SC, Baer RA, Carpenter KM, Guenole N, Orcutt HK, et al. Preliminary psychometric properties of the Acceptance and Action Questionnaire-II: a revised measure of psychological inflexibility and experiential avoidance. *Behav Ther*. 2011;42(4):676-88. doi: 10.1016/j.beth.2011.03.007.
- Gerhart J, Baker CN, Hoerger M, Ronan GF. Experiential avoidance and interpersonal problems: A moderated mediation model. *J Contextual Behav Sci*. 2014;3:291-8.
- Hayes SC, Strosahl K, Wilson K. Acceptance and Commitment Therapy: The Process and Practice of Mindful Change, 2nd ed [Internet]. New York: Guilford Press; 2012. Available from: <https://psycnet.apa.org/record/2012-00755-000>.
- Kelly MM, DeBeer BB, Meyer EC, Kimbrel NA, Gulliver SB, Morissette SB. Experiential avoidance as a mediator of the association between posttraumatic stress disorder symptoms and social support: A longitudinal analysis. *Psychol Trauma*. 2019;11(3):353-9. doi: 10.1037/tra0000375.
- Campbell SB, Erbes C, Grubbs K, Fortney J. Social Support Moderates the Association Between Posttraumatic Stress Disorder Treatment Duration and Treatment Outcomes in Telemedicine-Based Treatment Among Rural Veterans. *J Trauma Stress*. 2020;33(4):391-400. doi: 10.1002/jts.22542.
- Lord KA, Suvak MK, Holmes S, Shields N, Lane JEM, Sijercic I, et al. Bidirectional Relationships Between Posttraumatic Stress Disorder and Social Functioning During Cognitive Processing Therapy. *Behav Ther*. 2020;51(3):447-60. doi: 10.1016/j.beth.2019.08.002.
- Roche L. An acceptance and commitment therapy-based intervention for PTSD following traumatic brain injury: a case study. *Brain Inj*. 2020;34(2):290-7. doi: 10.1080/02699052.2019.1683896.
- Wharton E, Edwards KS, Juhasz K, Walsler RD. Acceptance-based interventions in the treatment of PTSD: Group and individual pilot data using Acceptance and Commitment Therapy. *J Contextual Behav Sci*. 2019;14:55-64. doi: 10.1016/j.jcbs.2019.09.006.
- Thompson BL, Luoma JB, LeJeune JT. Using acceptance and commitment therapy to guide exposure-based interventions for posttraumatic stress disorder. *J Contemporary Psychother: Cutting Edge Modern Dev Psychother*. 2013;43(3):133-40. doi: 10.1007/s10879-013-9233-0.
- Walsler RD, Hayes SC. Acceptance and Commitment Therapy in the treatment of posttraumatic stress disorder. In: Follette VM, Ruzek JI, editors. *Cognitive Behavioral Therapies Trauma*, pp. TBA, New York: Guilford Press; 2006, pp. 146-72.
- A-Tjak JG, Davis ML, Morina N, Powers MB, Smits JA, Emmelkamp PM. A meta-analysis of the efficacy of acceptance and commitment therapy for clinically relevant mental and physical health problems. *Psychother Psychosom*. 2015;84(1):30-6. doi: 10.1159/000365764.
- Batten SV. Essentials of Acceptance and Commitment Therapy [Internet]. London: Sage Publications; 2011. Available from: <https://doi.org/10.4135/9781446251843>.
- Hayes SC, Follette VM, Linehan M. Mindfulness and Acceptance: Expanding the Cognitive-Behavioral Tradition. New York: Guilford Press; 2004. 319 p.
- Hayes SC, Strosahl K. A Practical Guide to Acceptance and Commitment Therapy. New York: Springer; 2004. 396 p.
- Meyer EC, Walsler R, Hermann B, La Bash H, DeBeer BB, Morissette SB, et al. Acceptance and Commitment Therapy for Co-Occurring Posttraumatic Stress Disorder and Alcohol Use Disorders in Veterans: Pilot Treatment Outcomes. *J Trauma Stress*. 2018;31(5):781-9. doi: 10.1002/jts.22322.
- Silverberg ND, Mikolić A. Management of Psychological Complications Following Mild Traumatic Brain Injury. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2023;23(3):49-58. doi: 10.1007/s11910-023-01251-9.
- Rauwenhoff JC, Bol Y, van Heugten CM, Batink T, Geugens CA, van den Hout AJ, et al. Acceptance and commitment therapy for people with acquired brain injury: Rationale and description of the BrainACT treatment. *Clin Rehabil*. 2023;37(8):1011-25. doi: 10.1177/02692155231154124.
- Whiting DL, Deane FP, Simpson GK, McLeod HJ, Ciarrochi J. Cognitive and psychological flexibility after atraumatic brain injury and the implications for treatment in acceptance-based therapies: A conceptual review. *Neuropsychol Rehab*. 2017;27(2):263-99.
- Hayes SC, Barnes-Holmes D, Roche B, editors. *Relational Frame Theory: A Post-Skinnerian account of human language and cognition*. New York: Plenum Press; 2011. 284 p.
- Walsler RD, Westrup D. Acceptance and commitment therapy for the treatment of post-traumatic stress disorder and trauma-related problems: A practitioner's guide to using mindfulness and acceptance strategies [Internet]. New Harbinger Publications. 2007. Available from: <https://psycnet.apa.org/record/2007-09486-000>.
- Kelly MM, Reilly ED, Ahern M, Fukuda S. Improving social support for a veteran with PTSD using a manualized acceptance and commitment therapy approach. *Clin Case Stud*. 2020;19:189-204.

Стаття надійшла до редакції 20.11.2023. – Дата першого рішення 27.11.2023. – Стаття подана до друку 25.12.2023

Comorbidity depression and self-destructive behavior in adolescence: comparative sex analysis of clinical cases

B. A. Pukhovskiy, G. Ya. Pyliagina

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

Today, there is a trend of intentional self-harm, suicide and injury among teenagers. Doctors pay attention that among the reasons for this situation are the depressed state of society, cruelty and indifference in the family, maladjustment in the educational institution, low neuropsychological stability of children and young people, inability to constructively solve personal problems, lack of sustainable interests and interesting organized leisure time, impossibility self-expression and self-realization, etc.

The comorbid combination of depressive disorders (DD) and self-destructive behavior (SDB) in adolescence is one of the most important and global problems of modern clinical psychiatry. The gender specifics of such an aggravating variant of DD in boys and girls requires additional research.

The objective: to analyze the sexual characteristics of DD in a comorbid combination with SDB in youth.

Materials and methods. In the pilot study 48 boys and girls aged 15–18 years with DD (according to ICD-10) and manifestations of SDB were examined in outpatient clinic, namely: 11 (22.91%) boys and 37 (77.08%) girls. The patient health questionnaire (PHQ-9) was used in the study.

Results. According to the results of the study, patients were diagnosed with different variants of clinical syndromes of DD. The level of severity of DD had no gender characteristics. Such syndromes as hysterical-depressive, depressive-hypochondriac, depressive-dysphoric syndrome were found only in girls. At the same time, hysterical-depressive syndrome occurred most often – in 29.2% of all cases in both groups.

The results of the study indicate a tendency towards the predominance of bisexual identification among girls (21.6%) compared to 9.1% among boys.

Conclusions. It has been proven that in youth DD have 100% comorbidity with SDB. The presented clinical cases demonstrated severe DD in youth, taking into account gender characteristics. The significant predominance of depressive-obsessive and anxiety-depressive syndromes in young men is an important factor in the comorbid development of SDB (suicidal activity) in these patients.

Keywords: diagnosis of mental disorders, depressive disorders, depressive behavior disorder, self-destructive behavior, comorbidity, gender-specific mental disorders, mental health assessment, men's health, adolescence.

The problem of affective pathology, in general, depressive disorders (DD) in young youth, is extremely relevant for modern Ukrainian psychiatry. First of all, the need for a thorough study of these problems applies to young men and adolescents as the most important part of our social capital. Because the prevalence of depression increases significantly in adolescence / young adulthood and has negative consequences for mental health in adulthood.

According to modern research, the combination of DD with other comorbid (behavioral) disorders has the highest risk of adverse outcomes in the age at 24 years [1]. For example, the onset of somatoform disorders with various «bodily complaints» in adolescence is directly related to the development of anxiety and depressive symptoms in young adulthood [2]. Self-destructive behavior (SdB) and suicidal behavior as part of it is the main comorbid, cumulative, or secondary behavioral pathological characteristic of adolescence with DD [3]. Thus suicide is one of the most common causes of death among adolescents, and suicidal thoughts, self-harm increase risk of mental disorders and suicide in the future [4]. Also eating disorders are comorbid disturbances with depression in adolescents as equivalent to SdB [5, 6].

In the scientific literature, correlation sex with DD is one of important topic of research. For example, the prevalence of depression among women is widespread and clearly visible. A higher level of depression in women is determined by factors such as increased neuroticism, stress reactivity, or hyperactivity of the limbic system, that is based on the stress diathesis model [7]. However, the prevalence and characteristics of male depression are also thoroughly researched and discussed by scientists. Generally, masked depression in men (young men as well) can be concealed by substance abuse, somatization [8].

Traditional masculinity is the main risk factor for male vulnerability – the development under stress of maladaptive coping strategies, such as emotional suppression, reject of seek help, or substance abuse (especially alcohol). In our opinion, this basic male attitude exacerbates psychosocial stress vulnerability and explains the correlation between DD and high rates of behavioral disorders, delinquency, and suicide for young men [9].

The objective: to analyze the sexual characteristics of DD in a comorbid combination with SDB in youth.

MATERIALS AND METHODS

At the pilot study we examined 48 outpatients (15–18 years old) at the Department of Psychiatry, Psychotherapy and Medical Psychology of Shupyk National Healthcare University of Ukraine in 2023 (Shupyk NHU of Ukraine): 11 (22.9%) men and 37 (77.1%) women. 16.6±1.6 average age (Me±SD).

The including criteria in the study were: (a) the young age as 15–18; (b) symptoms of DD due to the International Classification of Diseases for Mortality and Morbidity Statistics, 10th Revision (ICD-10) and high score on the Patient Health Questionnaire (PHQ9, ≥ 10). All participants hadn't an experience or current of psychotic episodes, organic brain disorders, substance use within the past 3 months.

For diagnostic reasons, we used a semi-structured clinical interview and evaluated patients' depression rating by PHQ-9. The study upheld ethics, protecting participants' rights, welfare, and confidentiality by bio-ethic guidelines of Shupyk NHU of Ukraine.

Statistical analysis of the data was performed using IBM SPSS Statistics. In our study between two sex groups were compared using the Chi-squared test.

RESULTS AND DISCUSSION

According to the results of the depression level in boys and girls using the PHQ9 scale, the groups were comparable: respectively on average 17.2±1.06 and 16.46±1.77 points (Me±SD). This showed that there was no sex difference in the severity of depression. Even a comparison of the frequency highest scores on the scale (the moderately severe depression, ≥ 20) did not reveal a significant sex difference: 15 cases among girls (40.5%) and 2 cases among boys (18.2%; p=0.1734). However, among girls there was a tendency for moderate and severe depression to prevail. But these figures require further study, as this study included a much smaller number of boys than girls.

The inclusion criteria for the study did not include the presence of manifestations of SdB. However, in the diag-

nosis all patients, taking into account the severity of their depression, were found to have some manifestations of SdB (Tab. 1).

The data obtained in middle adolescence showed that most often DD is accompanied by external forms of SdB, specifically non-suicidal self-harm or excoriation, which are significantly almost twice as prevalent in girls (p=0.0099). In all cases of cutting or excoriation, patients reported about the repeated suicidal thoughts or persistent suicidal tendencies at the severe onset of DD.

All other SdB' features had no statistical difference in the groups by sex. But persistent suicidal tendencies and suicidal fantasies prevailed among boys, and suicidal thoughts and multiple suicide attempts prevailed among girls. Also, one-off suicide attempt was found only among girls (10 cases).

All patients (n=30) under the age of 18 were diagnosed with depressive conduct disorder (DCD, F92.0). 19 patients aged 18 years were diagnosed with major depressive episode (F32.1-2), dysthymia (F34.1), and adjustment disorder (F43.2), mainly prolonged depressive reaction (Tab. 2). No sex differences in the nosologic DD variants were found.

Important data were obtained when analyzing the distribution of clinical syndromes in the examined patients (Tab. 3). That we found such syndromes as hysterical-depressive, depressive-hypochondriacal, depressive-dysphoric, and dysphoric syndromes only in girls. And hysterical-depressive syndrome was the most common - in one third of all cases in both groups (29.2%).

According to the sex differences, the study also revealed a statistically significant prevalence of depressive-obsessive syndrome among young men (45.4%) compared to women (8.1%; p=0.0035). In addition, statistically significant results were received for the prevalence of cases depressive syndrome in comorbidity with anxiety-phobic and obsessive symptoms as sum among young men – 7 people (63.64% in this subgroup) compared to girls – 5 people (13.51% in this subgroup; p=0.00075). This indicates the advantage of a comorbid combination of depres-

Table 1

SdB' features in the patients by sex, abs (%)

SdB' features	Total, n=48	Young men, n=11	Girls, n=37	χ ² -test, p-value
Non-suicidal self-cutting, excoriation	36 (75.0)	5 (45.5)	31 (83.8)	0.0099*
Suicidal thoughts	29 (60.4)	6 (54.5)	23 (62.2)	0.650
Suicidal attempt	10 (20.8)	-	10 (6.3)	-
Permanent suicidal tendencies	8 (16.6)	3 (27.3)	5 (13.5)	0.282
Suicidal fantasies	7 (14.5)	3 (27.3)	4 (8.3)	0.174
Repetive suicidal attempts	6 (12.5)	1 (9.1)	5 (13.5)	0.63

Note. * – χ²-square test; p<0.01.

Table 2

Variants of DD in the patients by sex, abs (%)

Variants of DD	Total, n=48	Young men, n=11	Girls, n=37
Depressive conduct disorder (DCD, F92.0)	30 (62.5)	6 (54.5)	24 (64.7)
Dysthymic Disorder (F34.1)	8 (16.6)	2 (18.2)	6 (16.2)
Major Depressive disorder (F32.1-2)	6 (12.5)	2 (18.2)	4 (10.8)
Adjustment disorder with depressed mood (F43.21)	4 (8.3)	1 (9.1)	3 (8.1)

Clinical syndromes in the patients by sex, abs (%)

Syndromes	Total, n=48	Young men, n=11	Girls, n=37	χ ² -test, p-value
Hysterical-depressive	14 (29.2)	-	14 (37.9)	-
Depressive	9 (18.8)	3 (27.3)	6 (16.2)	0.109
Depressive-obsessive	8 (16.6)	5 (45.4)	3 (8.1)	0.0035*
Depressive-depersonalization/ derealization	7 (14.5)	1 (9.1)	6 (16.2)	0.567
Anxiety-depressive	4 (8.3)	2 (18.2)	2 (5.4)	0.178
Depressive-hypochondriacal	3 (8.1)	-	3 (8.1)	-
Depressive-dysphoria	3 (8.1)	-	3 (8.1)	-

Note. * – χ²-square test; p<0.05.

sive syndrome with a spectrum of anxiety-phobic-obsessive symptoms among youngsters in middle adolescence. Such examples are given in clinical cases.

A serious variant of DD is a comorbid burden of depressive syndrome with depersonalization-derealization syndrome, which is often a complication of hysterical-depressive syndrome by the mechanism of dissociation. In our study, the combination of hystero-depressive, depressive-depersonalization-derealization and depressive-dysphoria syndromes in girls amounted to 24 cases (64.86%), and in boys – only 1 case (9.1%) with depressive-depersonalization-derealization syndrome as a burden of severe depression (p=0.00115).

An unexpected outcome of the study was the tendency to predominance of bisexual identification among girls (n=8; 21.6%), compared to one case among boys (9.1%; p=0.35).

All these data are an important result for further study and the appropriate focusing for complex psychopharmacological and psychotherapeutic interventions.

The following are clinical cases of sex differences in middle adolescence that were identified in the study.

Case study 1

Male V., 16 years old, 11th grade of the Lyceum.

He is the only child in the family. In the family, he has a closer relationship with his mother. His relationship with his father is distant, without emotional manifestations: *«I do not communicate with him. He only controls how I'm studying, he is not interested in anything else, scolded me for my grades and punishes me when I did not want to do my homework»*. V. notes that from elementary school until now he always felt anxiety of failing regarding school duties.

Previously, he had friends, but now he prefers to be alone and rarely communicates with them. He doesn't use alcohol or drugs.

Periods of depressed mood and suicidal thoughts first appeared when V. was still in elementary school: *«Once, when I was 9 years old, in the third grade, a new very strict teacher gave me a «D» in three subjects in one day. I knew my father would beat me. I felt hopeless at the time. I was exhausted from being scolded for my grades any times. I thought it would be better to die»*.

His first psychological help with a positive effect was about three years ago due to *«moral fatigue and melancholic mood»*. Within half a year before this visit, he noticed a sig-

nificant decrease in activity, difficulties in studying, unwillingness to engage with his favorite hobbies (*«For the last few months I haven't been interested in the things I loved: photography and cycling»*), sleep disturbances. His mental health significantly worsened after the school year began: *«I must be admitted to a university, pass my exams successfully, but I have neither desire nor energy for studying. Basically, I have no idea that I want in the future, I can't even imagine my future»*. He stopped studying, socializing, or even leaving a room. The majority of the time was spent in his phone: *«I was listening music, browsing, sometimes chatting with someone... I don't want to communicate with anyone anytime, especially my parents. It's to me only feel sorry for mom»*. V. notes permanent suicidal thoughts during these past three months: *«I was burned out. I had suicide thoughts practically everyday, I couldn't handle them, and wanted them to be over at the fast time»*. He had planned suicide one week before the diagnostic interview: *«I was planning hanging himself, had a rope ready, but mom called, I talked with her, and I became relieved so I didn't do it»*.

At the diagnostic exam, he responds unwillingly to the questions, pausing for a while. The mood is significantly depressed. Facial expressions frozen. Cognition was logical but slow. He expresses strong suicidal tendencies as well as ideas of self-humiliation: *«I constantly feeling tired. I'm so annoyed that I've lost any interest in life, I can't handle it. I wanna leave these worries... Thoughts of hanging myself almost daily. There's nothing to help me»*. Deeply immersed in own feelings without reflexivity and critical self-attitude. A score of 25 (severe depression) on the PHQ9 was founded.

This case study represents typical examples of Severe Melancholic Depression as variant of DCD in adolescent male with previous depressive episodes on background fathers' excessive demands, loneliness, and a combination of fear and pessimism about future. He had been hypothyroid mood, sadness for several years, and met certain clinical criteria for Dysthymia. This depressive episode might be considered Hikikomori syndrome according to manifestations as reclusiveness, abandonment of aspirations, lack of socialization and social phobia. Importantly, manifestative features of SdB appeared in V.'s childhood. Therefore, in the severe depression his suicidal thoughts were transformed into persistent suicidal intentions and with a suicide decision was made. In this case, suicidal behavior is a complicating comorbidity of relatively severe DCD.

Case study 2

Male S., 17 years old. A 1st-year university student.

Has good and trusting relations with his mother and stepfather, however, he doesn't believe that they can do anything for him: «*They are tolerating me already and do everything possible for me*». There is no relationship with his own father. He has two older siblings, 27 and 23 years old, with whom he communicates with formally.

Until he was 15 or 16, he was quite shy and withdrawn, therefore his relationships with his peers were quite difficult: «*I wanted to be cool, likeable, and the center of attention*». He takes any kind of criticism by other people sharply. In his childhood and adolescence, he was prone to constantly «*scrolling and rethinking in his head*» any of his actions, often feeling anxiety and guilt of oneself. S. doesn't complain to his parents and teachers about bullying or reproach, but he has always «*wanted to be better to achieve success later in life, helping his mom who is working hard and to prove his brothers that he could achieve more than they could, that I'm better than they are*».

As a 9-year-old child, S. hardly survived the death of his beloved grandfather, who had been struggling with cancer: «*I witnessed a human being dying for the first time. After this there were fears for a long time that it could happen to me, I tried to somehow protect ourselves against these thoughts, I often wept, and had nightmares, there were thoughts that I would rather be dead, to avoid suffering*», that could be considered as suicidal fantasies.

The first time was two months before the exam with a suspicion of DD: «*I felt like everything I did didn't matter anymore. I couldn't sleep due to negative thoughts about the future. I don't like studying. I can't achieve anything in life. Why should I keep living like that?*».

A few weeks later his mental state worsened because he had broken up with his girlfriend: «*When I felt terrible, she was became irritated and abusive. Afterwards, I had thoughts that I wasn't good enough, boring and unattractive, I couldn't be together with anybody, there wouldn't be anything good in future, I had neither willingness nor energy to deal with those life. I thought poorly about my girlfriend after breaking up, but then I heard she had broken her arm. Then I started thinking that it was my fault, even knowing it wasn't*». On the background of further exacerbation of depression and obsessions: «*I have a «feeling that I can't keep my thoughts controlled. I'm scared of wishing anything wrong to anyone – family members, or friends, or even acquaintances - in case of something happening to them. Even more, I'm scared such thoughts might sneak unnoticed. What if this wish is realized, can I deal with it, knowing that it happened due to my thoughts? I understand that it's something morbid – these thoughts are the opposite of me, but I can't rest even for a minute because I'm afraid of forgetting that I thought about someone or remembered them. To deal with all this at least a little bit, I started to attach memories of people to a certain place, then try to avoid them around to prevent them from affecting anyone. I can't stand this pressure anymore, I'd rather die*».

There were depressive symptoms with ideas of self-blame and self-abasement, acute obsessive-compulsive syndrome, and suicidal thoughts as dominated features at the diagnostic clinical exam – 22 points for PHQ9 (severe depression). He understands the morbid background of his

obsessions and compulsive behaviours. He actively seeks help, however, but doesn't believe in their effectiveness.

This clinical case is a typical illustration of severe DCD development with acute comorbid obsessive-compulsive syndrome and exacerbation with suicidal thoughts due to an additional psychological trauma – relation breakup. The personal background of S.' developing DCD is also important: a tendency to obsessions on the background of long-term anxiety and hypothyria caused by the emotional overtense, loneliness (despite having good family relationships), adolescence ambitions with intolerance of criticism and non-acceptance, and infantile idealizations about one's own success and disappointment in reality. Important point is that S. has been experiencing all neurotic symptoms and manifestations of SdB (such as suicidal fantasies and thoughts) since childhood. In this case, the suicidal thoughts are the secondary complicating comorbidity component of the combination of severe depressive syndrome and acute obsessive-compulsive syndrome as part of complex comorbid DCD (F 92.0).

Case study 3

Girl O., 17 years old, is studying in the 11th grade, then in the 1st year of college.

She is the only child in the family. In her opinion, the family relationships were not warm and trusting. The parenting style was authoritarian. O. notes that it was never accepted to show emotions in the family: «*The word 'family' makes me sick*». She believes that her father often devalues her problems and mental state. He is constantly scolding her and accusing that she has bad attitude towards school, and he's saying that she manipulates her mental disturbances: «*They're saying any times that if it weren't for us, I wouldn't have succeeded in anything. Everything I have is thanks to them*». However, at the diagnostic meeting father emphasizes that daughter «*does nothing at home, does not help and does not want to study – I don't understand whether it's laziness or illness*». He doesn't believe that this is mainly due to the daughter's mental problems and the family situation. Father believes there are no reasons for that: «*We already make everything for her*». The patient's mother takes an interest in the life of her daughter, but according to O.: «*I don't trust her, so I'll never share anything with her*». The relationship with the girl's grandmothers is also negative.

O. noticed that in elementary school she was not like others, so she wasn't treated well by peers: «*It wasn't only abuse, but fights, once I was fighting against five boys*». The patient notes that «*in this school it was accepted that boys are against girls, so I started to be afraid of boys*». She notes the teacher's bad attitude: «*Sometimes she would beat me and others with a wet rag when I didn't understand something or couldn't answer anything correctly. I thought it was normal, then I told my parents, but they did nothing*». Between the ages of 12 and 14, O. was forced to change schools due to her mother's business trip to one of the post-Soviet countries. Her parents chose a religious school for her, although she considered herself an atheist: «*I was very far from anything religious*». While studying at this school, she again faced bullying from her peers: «*I was*

a stranger there, not like them, and they always bullied me». After the move, she felt very lonely. When she returned with family to Ukraine, in high school, her relationships with her peers became difficult again: *«I just wanted it to be over as fast as possible»*.

She first sought help from a psychologist in 14 years old because of with her problems with family' and peers' relationships difficulties. This psychiatric diagnostic was referred by a psychologist and the parents' request that O. refuses to study at school, has sleep disturbances, severe irritability, and poor appetite. A week before this diagnostic meeting, she had already been examined by a psychiatrist with a conclusion of severe depression and personality disorder, but her father decided to get a second opinion.

At the diagnostic exam extremely tense, suspicious: *«I keep thinking about how to hide every time, in case I am attacked»*. Pose *«twisted into a knot»*. The mood is depressed but she obviously demonstrative in self-expression with over-valued ideas of self-deprecation and self-justification: *«I'm extremely blunt and I just can't cope with everything in my head, I don't want to live anymore, I'm not good for anything anyway and only a burden to my parents»*. Girl confessed that she has self-harmed: *«It happens almost every day, but I hide it»*.

O. talked more openly about anamnesis and herself ideas at her second visit (while on antidepressants). In the childhood she couldn't express her emotions because *«it would upset my parents, and I would hide at night and cry»*, and when O. was already 12 years old, she found a way to relieve severe anxiety and mental anguish: *«I was cutting my arms or legs, and my parents didn't even know about it because they weren't looking to me»*. Meanwhile girl fantasized about suicide at the first time. Later, she began *«fantasizing»* another way: *«I was about 13 when I imagined myself at bedtime, it was my own way to escape from reality's hell. Then I named the first face as 'personality', it had all my negative characteristics: aggressiveness, tearfulness, trustingsness»*. Later, the patient distributed these characteristics among other *«personalities»*. The past 6 months before exam O. had developed about 30 internal personalities: *«They are all different. And I cannot understand the way they will appear. Sometimes personalities can interact with each other without me, but I am the main leader. Sometimes I cannot always control them, because some of them try to destroy the negative in me and me in total as well»*. At the meeting the girl said that she had 41 personalities, which she divided into certain groups: *«aggressive, vulnerable, music addicted, etc»*. *«Sandra is the most aggressive, she intervenes when there is a risk of a fight and she has to defend me»*.

O. identifies himself as a bisexual person: *«Most of my personalities are female, but there are also bisexual ones»*. Her first sexual attraction to a girl-friend occurred when she was 14 years old, and shortly afterwards O. told her parents about it. They didn't support her: *«Although mom accepted it, she still has hopes that I'll become 'normal'. Father actually considers that I'm healthy and lazy, and when I tell him about my passions, he says that they're fiction»*. O. has a relationship with a transgender girl now.

At the second meeting, she demonstrated intense emotion when talking about problems in the relationship with

parents and the school. She had demonstrative behaviour with emotional gestures, tends to use rude speaking and swearing. Laughs at her inner feelings, which looks like an emotional paradox. She expressed like suicidal ideas: *«I've had enough of life»*, but at the same time notes that *«as long as I can control my head in some way, there is not a time to do anything with myself, but I can break down at any time»*. Her last time self-harm was a weeks ago, when she had conflicts with a friend and then with her parents. The PHQ9 score was 21 (severe depression).

This case is a typical example of the development of a severe hystero-depressive variant of DCD (F 92.0) in a girl, with depersonalization symptoms, suicidal fantasies, and self-injuries were comorbid. Constant misunderstandings in relations with parents, especially their nullification of the girl's feeling and numerous long-term psycho-traumatic circumstances with bullying in different school groups became the basis for the gradual development of multiple personality disorder with bisexual identity. In this case, the manifestations of dissociative disorder and SdB developed as a burdensome pathological variant of the girl's psychological defense in long-term distress. The severity of this case is associated with the bad prognosis towards the development of borderline personality disorder and the risk of an impulsive suicidal decision against the background of any additional psychotraumatic challenge.

All of these clinical cases demonstrate the critical importance of family history in the development of severe DD in middle adolescence, namely the deviant child-parent relationships, including repeated psychotraumatic situations as the bullying in the family and at school.

CONCLUSIONS

According to the results of the our pilot study, it can be argued that DD have 100% comorbidity with SdB in middle adolescence.

Despite the comparability of groups of boys and girls by nosologies and severity of depression, significant sex differences were found in the formation and course of DD with comorbid manifestations of SdB. Thus, most often, non-suicidal self-injury or excoriation was combined with DD, which significantly prevailed in girls.

The data on the diagnosed clinical syndromes in the groups showed that hysterical-depressive, depressive-hypochondriacal, and depressive-dysphoric syndromes were detected only in girls with hysterical-depressive symptoms dominating among them. The combination of cases of hysterical-depressive and depressive-depersonalization-derealization and and depressive-dysphoria syndromes syndromes as a severe variant of DD was significantly more common among girls as well. They also showed a tendency to predominance of bisexual identification. In contrast, the depressive-obsessive and anxiety-depressive syndromes was more typical for young men.

These clinical cases present typical examples of severe DD in adolescence, taking into account sex specificity of them, as well as the incredible importance of psychotraumatic family history in their development and course.

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

Information about the authors

Pukhovskiy Bohdan A. – MD, PhD-student, Department of Psychiatry, Psychotherapy and Medical Psychology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; tel.: (044)463-68-11. *E-mail: bohdan.puhovskiy@gmail.com*
ORCID ID 0009-0003-4652-669X

Pyliagina Galyna Ya. – MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Psychiatry, Psychotherapy and Medical Psychology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, tel.: (044)463-68-11. *E-mail: gpil.doctor@gmail.com*
ORCID ID 0000-0003-0169-1256

Коморбідність депресії та самодеструктивної поведінки в підлітковому віці: порівняльний статевий аналіз клінічних випадків

Б. А. Пуховський, Г. Я. Пилягіна

Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

На сьогодні спостерігається тенденція навмисних самоушкоджень, суїциду, травматизму серед підлітків. Лікарі зазначають, що серед причин такого становища – депресивний стан соціуму, жорстокість та байдужість у сім'ї, дезадаптованість у навчальному закладі, низька нервово-психологічна стійкість дітей та молоді, невміння конструктивно вирішувати особистісні проблеми, відсутність стійких інтересів, цікавого організованого дозвілля, неможливість самовираження, самореалізації тощо.

Коморбідне поєднання депресивних розладів (ДР) та саморуйнівної поведінки (СрПв) у підлітковому віці є однією з найважливіших та глобальних проблем сучасної клінічної психіатрії. Статеві особливості такого обтяжливого варіанту ДР у юнаків та дівчат потребує додаткових досліджень.

Мета дослідження: аналіз статевих особливостей ДР у коморбідному поєднанні із СрПв в юнацькому віці.

Матеріали та методи. У пілотному дослідженні амбулаторно було обстежено 48 юнаків та дівчат віком 15–18 років з ДР (згідно з МКХ-10) та проявами СрПв, а саме: 11 (22,91%) юнаків і 37 (77,08%) дівчат. У дослідженні використовували опитувальник здоров'я пацієнта (PHQ-9).

Результати. За результатами дослідження у пацієнтів було діагностовано різні варіанти клінічних синдромів ДР. Рівень тяжкості ДР не мав статевих особливостей. Такі синдроми, як істерично-депресивний, депресивно-іпохондричний, депресивно-дисфоричний, були виявлені тільки у дівчат. Водночас істерично-депресивний синдром зустрічався найчастіше – у 29,2% серед усіх випадків в обох групах.

Результати дослідження свідчать про тенденцію до переважання бісексуальної ідентифікації серед дівчат (21,6%) порівняно з 9,1% серед юнаків.

Висновки. Доведено, що в юнацькому віці ДР мають стовідсоткову коморбідність із СрПв. Наведені клінічні випадки продемонстрували важкі ДР в юнацькому віці з урахуванням статевих особливостей. Суттєве переважання депресивно-обсесивного та тривожно-депресивного синдромів саме у юнаків є важливим чинником коморбідного розвитку СрП (суїцидальної активності) у цих пацієнтів.

Ключові слова: діагностика психічних розладів, депресивні розлади, депресивний розлад поведінки, саморуйнівна поведінка, коморбідність, специфічно статеві психічні розлади, оцінка психічного здоров'я, чоловіче здоров'я, підлітковий вік.

Проблема афективної патології, зокрема депресивних розладів (ДР) у підлітковому віці є вкрай актуальною для сучасної української психіатрії. Насамперед, необхідність ретельного дослідження цих проблем стосується юнаків та молодих чоловіків як найважливішої складової нашого суспільного капіталу, позаяк поширеність депресії значно зростає в підлітковому/ранньому дорослому віці та має негативні наслідки для психічного здоров'я в дорослому віці.

За сучасними дослідженнями, поєднання ДР з іншими коморбідними (поведінковими) порушеннями мають найвищий ризик несприятливих наслідків у віці до 24 років [1]. Так, виникнення соматоформних порушень з різноманітними та «тілесними скаргами» в підлітковому віці безпосередньо пов'язані з розвитком тривожно-депресивної симптоматики у ранньому дорослому віці [2]. Основною коморбідною або сукупною чи вторинною поведінковою патологією, що

характерна для підліткового віку в усьому світі, є саморуйнівна поведінка (СрПв), а також суїцидальна поведінка як його частина [3]. Так, самогубство є однією з провідних причин смерті серед підлітків, а наявність в них суїцидальних думок і самоушкоджень потенціую підвищений ризик психічних розладів і самогубств у майбутньому [4]. Також коморбідними до депресивних станів у підлітків є розлади харчової поведінки, що також є еквівалентними формами СрПв [5, 6].

У науковій літературі постійну увагу приділяють особливостям перебігу ДР, які пов'язані зі статтю. Так, вважається, що переважання депресії у жінок є загальним і суттєвим. За сучасними даними, що ґрунтуються на моделі стрес-діатезу, вищий рівень депресії у жінок визначається такими чинниками, як підвищений рівень нейротизму, реактивності на стрес або гіперактивності лімбічної системи [7]. Проте розповсюдженість та особливості чоловічої депресії також ретельно

вивчаються та обговорюються науковцями. Зокрема, маскована депресія у чоловіків, зокрема молодого віку, може бути прихована зловживанням психоактивними речовинами, соматизацією [8].

Традиційна маскулітність як ключовий чинник ризику чоловічої вразливості спричинює розвиток таких дезадаптивних стратегій подолання, як емоційне придушення (невиразність), небажання звертатися по допомогу або зловживання психоактивними речовинами (насамперед, алкоголем) за наявності стресових впливів. На нашу думку, така базова чоловіча схильність посилює психосоціальний стрес та пояснює статево вразливість молодих чоловіків, що проявляється у кореляційному зв'язку депресії з високим рівнем розладів поведінки, правопорушень і самогубств [9].

Мета дослідження: вивчення статевої особливості ДР у коморбідному поєднанні із СрПв у юнаків.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

На кафедрі психіатрії, психотерапії та медичної психології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика (НУОЗ України ім. П. Л. Шупика) у 2023 р. було проведено пілотне дослідження 48 амбулаторних пацієнтів віком 15–18 років, а саме: 11 (22,9%) юнаків та 37 (77,1%) дівчат, середній вік яких становив $16,6 \pm 1,6$ року ($M \pm SD$).

Критерії включення у дослідження:

- вік 15–18 років,
- симптоми ДР відповідно до критеріїв Міжнародної класифікації хвороб для статистики смертності та захворюваності 10-го перегляду (МКХ-10),
- високий бал за опитувальником здоров'я пацієнта (PHQ-9 ≥ 10).

Критерії виключення з дослідження:

- наявність в минулому або в теперішньому психічних епізодів,
- органічні розлади головного мозку,
- вживання психоактивних речовин протягом останніх 3 міс.

З діагностичною метою було використано напівструктуроване клінічне інтерв'ю та оцінено рівень депресії пацієнтів за допомогою PHQ-9.

Дослідження проводили з дотриманням етики, захисту прав, добробуту та конфіденційності учасників відповідно до рекомендацій комісії з біоетики НУОЗ України ім. П. Л. Шупика.

Статистичний аналіз отриманих даних проводили за допомогою програми IBM SPSS Statistics. Значення між двома гендерними групами порівнювали за допомогою Хі-квадрат тесту.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За результатами визначення рівня депресії у юнаків та дівчат за допомогою шкали PHQ9 групи були співставні: у середньому $17,3 \pm 2,96$ бала та $18,35 \pm 3,94$ бала ($Me \pm SD$) відповідно. Це свідчило про відсутність статевої відмінностей у рівні тяжкості депресії. Навіть порівняння випадків з найвищими балами за шкалою «рівень помірно важкої депресії» («moderately severe») не виявило достовірної статевої різниці, а саме: 15 (40,5%) випадків серед дівчат та 2 (18,2%) випадки серед юнаків ($p=0,17$). Проте спостерігають наявну тенденцію до переважання випадків помірно важкого та важкого рівня депресії серед дівчат. Однак ці показники потребують подальшого вивчення, позаяк у дослідженні увійшло значно менше юнаків, ніж дівчат.

До критеріїв включення у дослідження не було введено наявності проявів СрПв. Проте під час діагностування в усіх пацієнтів, з урахуванням важкості депресії в них, було виявлено ті чи інші прояви СрПв (табл. 1).

Виявлені дані у середньому підлітковому віці засвідчили, що найчастіше ДР супроводжувалися зовнішніми формами СрПв, а саме: несуйцидальними самопорізами чи ексکورіаціями, які достовірно майже вдвічі переважали у дівчат ($p=0,0099$). В усіх випадках катингу або ексکورіації пацієнти зазначали одночасну наявність періодичних суїцидальних думок чи стійких суїцидальних тенденцій на вістрі ДР.

Усі інші прояви СрПв не мали статистичної різниці у групах за статтю. Але серед юнаків переважали стійкі суїцидальні тенденції та суїцидальні фантазії, а серед дівчат – суїцидальні думки та неодноразові суїцидальні спроби. Також одноразову реалізацію суїцидальної спроби було виявлено тільки серед дівчат (10 випадків).

У всіх пацієнтів (30 осіб) віком до 18 років було діагностовано депресивний розлад поведінки (ДПР, F92.0) (табл. 2). Серед 19 пацієнтів віком 18 років було діагностовано великий депресивний епізод (F32.1-2), дистимію (F34.1) та розлад адаптації (F43.2), насамперед пролонговану депресивну реакцію.

Статевої відмінностей у нозологічному розподілі виявлено не було.

Таблиця 1

Розподіл обстежених хворих за варіантом СрПа, абс. число (%)

Варіант СрПв	Усього, n=48	Юнаки, n=11	Дівчата, n=37	χ^2 -тест, p
Несуйцидальні самопорізи, ексکورіації	36 (75,0)	5 (45,5)	31 (83,8)	0,0099*
Суїцидальні думки	29 (60,4)	6 (54,5)	23 (62,2)	0,650
Суїцидальна спроба	10 (20,8)	-	10 (27,0)	-
Стійкі суїцидальні тенденції	8 (16,6)	3 (27,3)	5 (13,5)	0,282
Суїцидальні фантазії	7 (14,5)	3 (27,3)	4 (8,3)	0,174
Неодноразові суїцидальні спроби	6 (12,5)	1 (9,1)	5 (13,5)	0,63

Примітка. * – Критерій χ^2 -квадрат ($p < 0,01$).

Таблиця 2

Розподіл обстежених хворих за варіантом ДР, абс. число (%)

Варіант ДР	Усього, n=48	Юнаки, n=11	Дівчата, n=37
Депресивний розлад поведінки (F92.0)	30 (62,5)	6 (54,5)	24 (64,7)
Дистимія (F34.1)	8 (16,6)	2 (18,2)	6 (16,2)
Великий депресивний епізод (F32.1-2)	6 (12,5)	2 (18,2)	4 (10,8)
Розлад адаптації (F43.2)	4 (8,3)	1 (9,1)	3 (8,1)

Таблиця 3

Розподіл обстежених хворих за провідним клінічним синдромом, абс. число (%)

Клінічний синдром	Усього, n=48	Юнаки, n=11	Дівчата, n=37	χ ² -тест, p
Істеро-депресивний	14 (29,2)	-	14 (37,9)	-
Депресивний	9 (18,8)	3 (27,3)	6 (16,2)	0,109
Депресивно-обсесивний	8 (16,6)	5 (45,4)	3 (8,1)	0,0035*
Депресивно-деперсоналізаційний / дереалізаційний	7 (14,5)	1 (9,1)	6 (16,2)	0,567
Тривожно-депресивний	4 (8,3)	2 (18,2)	2 (5,4)	0,178
Депресивно-іпохондричний	3 (8,1)	-	3 (8,1)	-
Депресивно-дисфоричний	3 (8,1)	-	3 (8,1)	-

Примітка. * – Критерій χ²-квадрат; p<0,05.

Важливі дані були отримані під час аналізу розподілу обстежених пацієнтів за провідним клінічним синдромом (табл. 3).

Такі синдроми, як істерично-депресивний, депресивно-іпохондричний, депресивно-дисфоричний, були виявлені тільки у дівчат. При цьому істерично-депресивний синдром зустрічався найчастіше – у третини (29,2%) серед усіх випадків в обох групах.

Також під час дослідження з точки зору статевих розбіжностей було виявлено статистично достовірне переважання серед юнаків випадків депресивно-обсесивного синдрому (45,4%) порівняно з дівчатами (8,1%; p=0,0035). Окрім цього, отримано статистично достовірні результати переважання випадків сукупності депресивного синдрому у коморбідній обтяженості з тривожно-фобічною та обсесивною симптоматикою серед юнаків – 7 осіб (63,64% у цій підгрупі), а порівняно з дівчатами – 5 осіб (13,51% у цій підгрупі; p=0,00075). Зазначене свідчить про перевагу коморбідного поєднання депресивного синдрому із спектром тривожно-фобічно-обсесивної симптоматики серед юнаків у цій віковій групі.

Важким варіантом ДР є коморбідне обтяження депресивного синдрому із синдромом деперсоналізації-дереалізації, яке часто є ускладненням саме істеро-депресивного синдрому за механізмом дисоціації. У цьому дослідженні сукупність випадків з істеро-депресивним, депресивно-деперсоналізаційно-дереалізаційним та депресивно-дисфоричним синдромами виявлено у 24 (64,86%) дівчат, а у хлопців – лише 1 (9,1%) випадок з депресивно-деперсоналізаційно-дереалізаційним синдромом як обтяження важкої депресії (p=0,00115).

Неочікуваним результатом дослідження стало виявлення тенденції до переважання бісексуальної ідентифікації серед дівчат – 8 (21,6%) осіб порівняно з одним випадком серед юнаків (9,1%, p=0,35).

Усі ці дані є важливим результатом для подальшого вивчення та формування відповідних фокусів для комплексного психофармакологічного та психотерапевтичного втручання.

Наведено клінічні випадки статевих відмінностей у середньому підлітковому віці, які було виявлено в дослідженні.

Клінічний випадок 1

Пацієнт В., 16 років, 11 клас ліцею.

Єдина дитина в сім'ї. В родині більш довірчі стосунки має з матір'ю. З батьком стосунки дистантні, без емоційних проявів: «Я з ним не спілкуюсь. Він тільки контролює як я навчаюсь, інше його не цікавить, він часто сварив мене за оцінки та бив мене, коли я не хотів виконувати домашнє завдання». Зазначає, що з молодших класів до сьогодні завжди мав відчуття тривоги «не впоратися з поставленим завданням» щодо шкільних обов'язків.

Мав друзів, але віддав перевагу бути на самоті, за раз спілкується з ними вкрай рідко. Алкоголь чи наркотичні речовини не вживає.

Вперше періоди пригніченого настрою із суїцидальними думками В. були ще в молодшій школі: «Одного разу, коли мені було 9 років, у третьому класі нова дуже строга вчителька поставила за один день двійки з трьох предметів. Я знав, що мій батько мене поб'є. В той час у мене було відчуття безвиході. Мені набридло, що мене часто сварили за оцінки. Думав, що краще померти».

Вперше звернувся по психологічну допомогу близько трьох років тому через «моральну втому» та знижений настрій – зазначив, що це мало позитивний ефект. Протягом півроку до сьогодні відчував значне зниження активності, складнощі в навчанні, небажання займатися улюбленим хобі («Останні декілька місяців мене зовсім не цікавить те, що люблю: фотографувати та їздити на

велосипеди»), погіршення сну з частими прокиданнями та без відчуття відпочинку. Після початку навчального року психічний стан суттєво погіршувався: «Мені треба поступати в інститут, гарно скласти іспити, а я вже не маю ні бажання, ні сил навчатися. Я в принципі не знаю, що я хочу в майбутньому, а його і не бачу для себе». Пацієнт перестав навчатися, спілкуватися та майже не виходив з кімнати. Більшість часу проводив у телефоні: «Слухаю музику, щось передивляюсь, іноді спілкуюсь з кимось... Хоча я ні з ким не хочу спілкуватися, особливо бачити батьків. Маму тільки жалко».

У ці три місяці в хлопця почастишали суїцидальні думки: «Я наче вигорів. Думки про суїцид були майже кожного дня, не було сил їх терпіти, хотів, щоб все закінчилось». За тиждень до огляду юнак планував скіти самогубство: «Хотів повиситися, підготував мотузку, але зателефонувала мама, поговорив, стало легше – не зробив цього».

На момент діагностичного огляду на питання відповідає неохоче, після певної паузи. Настрій значно знижений. Міміка застигла. Мислення логічне, сповільнене. Висловлює стійкі суїцидальні ідеї та надцінні ідеї самоприниження: «Я постійно відчуваю себе втомленим. Мені це настільки набридло, що я перестав відчувати жагу до життя, я не можу з цим впоратися... Я хочу піти від цих турбот... Думки, що хочу повіситися в мене майже кожного дня... Мені вже ніщо не допоможе». Занурений у власні переживання. Критичного ставлення до власного стану не має. Зафіксовано 25 балів (важка депресія) за РНQ9.

Даний випадок є характерним прикладом розвитку важкої меланхолічної депресії як варіанту ДР поведінки (F 92.0) у юнака, котрий вже мав попередні депресивні епізоди на тлі завищених вимог з боку батька, відчуття самотності, поєднання остраху та песимізму щодо майбутнього. Гіпотимія тривала у хлопця декілька років, що певною мірою відповідає клінічним критеріям дистимії. Останній депресивний епізод за проявами можна вважати синдромом хікікоморі (відлюдкуватість, відмова від прагнень, небажання соціалізації до соціофобії). Важливим є те, що прояви СРПв виникали у В. у дитинстві. Саме тому на вістрі депресивного стану суїцидальні думки перетворилися в стійкі суїцидальні інтенції з моментом прийняття суїцидального рішення. У цьому випадку суїцидальна поведінка є обтяжуючим коморбідним синдромом відносно важкого ДР.

Клінічний випадок 2

Пацієнт С., 17 років. Студент 1-го курсу університету.

З мамою та вітчимою стосунки досить гарні і довірливі, але не вважає, що вони можуть йому чимось допомогти: «Вони і так терплять мене і роблять для мене все, що можуть». З рідним батьком не спілкується. Має двох старших братів 27 та 23 років, з якими спілкується досить формально.

До 15–16 років був досить сором'язливим, замкненим, тому в нього були досить складні взаємини з однокласниками, «а мені хотілося бути класним, подобатися, бути в центрі уваги». Зазначив, що гостро сприймає будь-яку критику з боку інших людей. І в дитинстві, і в старшій школі був схильним постійно «прокручувати в

голові» будь-які свої вчинки, часто відчував тривогу та провинув за себе: «Майже постійно думав, що я сказав або зробив не так». Водночас С. не скаржиться на батьків чи вчителів за цькування чи докори, але зазначає, що завжди «хотів бути кращим, щоб досягти у майбутньому успіху, допомогти мамі, яка важко працює, і довести братам, що можу більше, ніж вони, я краще за них».

Коли С. було 9 років, він важко пережив смерть свого улюбленого дідуса, який важко хворів на онкопатологію: «Я вперше побачив, як людина вмирає. Довго були жахи, що зі мною може так бути, намагався якось внутрішньо захиститися від цих думок, часто плакав, снилися кошмари, були думки, що краще вмерти самому, щоб не було так погано», що можна розцінити як суїцидальні фантазії.

Вперше звернувся по допомогу до психолога за два місяці до огляду з підозрою на ДР: «Тоді відчував, що все, що я роблю, більше не має сенсу. Я перестав спати через постійні негативні думки про майбутнє. Навчання мені не подобається – поступив аби поступити і не йти в армію, і я нічого не зможу досягти в житті. Навіщо так жити?».

Але за декілька тижнів психічний стан суттєво погіршився на тлі розставання з дівчиною: «Мені було погано, а вона почала дратуватися, ображати мене. Після цього в голові постійні думки, що я не такий якійсь, нудний і некрасивий, що я не зможу ні з ким бути разом, що нічого хорошего в майбутньому не буде, не має ні бажання, ані сил впоратися і з думками, і з таким життям. Після розставання я погано думав про дівчину, а потім дізнався, що вона зламала руку. Став думати, що це я винен, хоча розумію, що це не так».

На тлі ще більшого загострення депресивного стану та нав'язливостей: «В мене з'явилося «відчуття, що не можу контролювати свої думки. Я боюся побажати комусь щось погане – рідним, друзям і навіть просто знайомим, бо з людиною може щось трапитися. Але боюсь це більше, що такі думки можуть проскочити якось непомітно. А якщо це бажання здійсниться, то як мені впоратися, що це відбулося за моїх думок? Розумію, що щось хворобливе – ці думки повна протилежність мені, але не можу розслабитися ні на мить – боюсь забути, що про кого подумав чи згадав. Щоб хоч трохи впоратися з усім цим, став прив'язувати спогади про людей до певного місця, а потім намагатися їх обходити чи об'їжджати, аби мої думки ні на кого ніяк не вплинули. Я вже не можу витримувати це напруження, краще вмерти».

На момент діагностичного огляду в клінічній картині переважає депресивна симптоматика з ідеями самозвинувачення та самоприниження, прояви гострого обсесивно-компульсивного синдрому і суїцидальні думки – 22 бали за РНQ9 (важка депресія). Розуміє хворобливе підґрунтя своїх нав'язливих думок та компенсаторної ритуальної поведінки, активно шукає допомоги, але не вірить в її ефективність.

Цей клінічний випадок є характерним прикладом розвитку важкого ДР з гострим коморбідним приєднанням обсесивно-компульсивного синдрому та загострення суїцидальних думок внаслідок додаткової психотравми – розриву стосунків з дівчиною. Важливим є особистісне підґрунтя розвитку ДР поведінки у С. – схильність до нав'язливості на тлі тривалих епізо-

дів тривоги та гіпотимії внаслідок емоційного напруження та відчуття самотності (не дивлячись на наявність досить гарних відносин у родині), інфантильних ідеалізацій про власну успішність з розчаруванням у дійсності, загостреного самолюбства з психологічним несприйняттям критики чи відторгнення. Також важливим є те, що всі невротичні симптоми та прояви СрПв у вигляді суїцидальних фантазій та думок періодично виникали у С. ще з дитячого віку. У даному випадку прояви СрПв (суїцидальні думки) є вторинним обтяжуючим компонентом складного коморбідного стану – поєднання важкої депресії з гострим обсесивно-компульсивним синдромом у межах ДРП (F 92.0).

Клінічний випадок 3

Пацієнтка О., 17 років, 11-й клас, пізніше – 1-й курс коледжу.

Єдина дитина в сім'ї. Сімейні стосунки, з точки зору О., без теплих та довірчих стосунків. Стиль виховання – авторитарний. Вказує, що в сім'ї ніколи не було прийнято проявляти емоції: *«Мене нудить від слова сім'я»*. Вважає, що батько часто знецінює її проблеми та психічний стан, про що постійно їй каже та висловлює докори про погане ставлення до навчання та намагання маніпулювати своїм станом: *«Вони щодня кажуть, що якщо би не ми, в тебе нічого не вийшло. Все, що ти маєш – це наша заслуга»*. Але батько в діагностичній бесіді наголошує, що донька *«нічого не робить вдома, не допомагає і навчатися не хоче – я не розумію, це ледарство чи хвороба»*, не вірить, що це здебільшого обумовлено психічним станом дівчини та ситуацією в родині, вважає, що підстав для цього немає: *«Ми і так робимо все для неї»*. Мати пацієнтки проявляє зацікавленість життям доньки, але зі слів О.: *«Я їй не довіряю, тому ніколи нічого не розповім»*. Відносини з бабусями в дівчини також негативні.

Ще в молодшій школі О. почала помічати, що вона не така як всі, тому однолітки до неї погано ставилися: *«Це не тільки були образи, а й бійки, одного разу билася проти п'яток хлопців»*. За словами пацієнтки, *«в цій школі, було звично, що хлопці були проти дівчат, тому я почала боятися хлопців»*. Відзначає кепське ставлення з боку вчительки: *«Було таке, що вона була мне та інших мокрою ганчіркою, коли я щось не знала чи не могла відповісти біля дошки. Я думала, що так і треба, і це у нормі речей, а потім говорила батькам, але вони нічого не зробили»*.

У 12–14 років пацієнтка була змушена змінити школу через відраження матері в одну з пострадянських країн. Батьки обрали їй для навчання школу з релігійним нахилом, хоча дівчина вже тоді вважала себе атеїсткою: *«Я геть була далека від усього релігійного»*. Під час навчання в цій школі пацієнтка знову зіштовхнулася з булінгом від однолітків: *«Я там була чужа, не така як вони, і мене гнобили весь час»*. Після переїзду відчувала себе вкрай самотньою – не мала друзів. Після повернення до України в старших класах гімназії стосунки з однолітками знову були тяжкі: *«Я хотіла тільки одного, щоб це вже закінчилося»*.

Вперше звернулася по допомогу психолога в 14 років у зв'язку із проблемами з однолітками та складнощами в сімейних відносинах. Теперішнє звернення до пси-

хіатра – теж за направленням психолога та бажанням батьків у зв'язку з її відмовою навчатися, порушенням сну, роздратованістю, поганим апетитом. За тиждень до огляду вже відбувся огляд психіатра з висновком про важку депресію та розлади особистості, але батько вирішив дізнатися думку ще одного фахівця.

На момент діагностичного огляду дуже напружена, недовірлива: *«Я завжди думаю як сховатися, а якщо зараз на мене нападуть?»*. Поза: «скручена у вузол». Настрій знижений. Демонстративна у проявах себе. У висловлюваннях звучать надцінні ідеї самоприниження та самовиправдовування: *«Я тупа і просто не можу впоратися зі всім у моїй голові, і жити вже не хочу, все рівно я ні на що не здатна, лише тягар для батьків»*. Дуже коротко говорить про травматичні факти минулого, але призналася, що є самопоризи: *«Це майже через день, але я це ховаю»*.

При повторній зустрічі (на тлі вживання антидепресантів) О. більш відверто розповіла про себе. У дитинстві вона не могла висловити свої емоції, тому що *«це засмучувало батьків, а щоб не було зайвих питань, то я ховалася та вночі плакала»*. Вже в 12 років вона знайшла спосіб вгамовувати інтенсивну тривогу та душевний біль: *«Я різала собі руки чи ноги, батьки не знали, бо не дивилися»*. У цей період у пацієнтки вперше з'явилися думки про самогубство, але без намірів дійсно це зробити. Трохи пізніше вона почала «фантазувати»: *«Мені було десь 13, коли я стала вигадувати про себе по ночах, я так могла сховатися від пекла в реальності. Тоді з'явилася перша «особистість» – я її так назвала, в неї було все погане: агресивність, плаксивість, довірливість»*. Надалі ці характеристики, пацієнтка розподілила серед інших «особистостей». О. зазначила, що за останні 6 міс до звернення створила близько 30-ти внутрішніх особистостей: *«Вони всі різні, і я навіть не розумію, але вони з'являються, вони спілкуються, іноді можуть взаємодіяти між собою навіть без мене, але я – головна, однак не завжди можу їх контролювати, бо деякі з них хочуть знищити погане в мені і мене теж»*. На момент огляду дівчина зазначила, що в неї існує 41 особистість, які поділяються на певні групи: «агресивні», «вразливі», «прив'язані до музики» тощо. Дівчина розповіла, що *«Сандра – головна серед агресивних, вона включається, коли є загроза бійки і треба захищатися»*.

О. визначила себе як бісексуальну особистість: *«Більшість моїх особистостей жіночої статі, але є бісексуальні теж»*. Вперше статевий потяг до своєї подруги відчула у 14 років, невдовзі повідомила про це батькам. Підтримки з боку батьків не знайшла: *«Мама, хоч і змірилася, але все рівно має надію на те, що я стану «нормальною» за її думкою. А батько взагалі вважає, що я здорова та ледача, а на мої вподобання каже, що це вигадки»*. Зараз О. знаходиться у стосунках з дівчиною трансгендером.

Під час повторного огляду виявляє бурхливу емоційність у розповіді про непорозуміння з батьками та про школу. Демонстративна у жестикуляції, схильна до використання грубої та ненормативної лексики. Внутрішні переживання засміює, що схоже на емо-

ційну парадоксальність. Висловлює антивітальні ідеї: «життя вже дістало», але водночас зазначає, що «поки можу контролювати голову хоч як, то ще не час, аби зробити щось з собою, але я можу не витримати в будь-який момент». Відзначає, що в останнє самопорізи були тиждень тому після конфлікту з подругою, а потім з батьками. При тестуванні за РНQ9 було встановлено 21 бал (важка депресія).

Цей випадок є характерним прикладом розвитку важкого істеро-депресивного варіанту ДРП (F 92.0) у дівчини, в перебігу якого коморбідно приєдналася деперсоналізаційна симптоматика, суїцидальні фантазії, самопорізи. Постійне непорозуміння у стосунках із батьками з їх знеціненням переживань дівчини та численні тривалі психотравмуючі обставини з булінгом у різних шкільних колективах стали основою для поступового розвитку розладу множинної особистості з бісексуальною ідентифікацією. В цьому випадку прояви дисоціативного розладу і СрПв розвинулися як обтяжливий патологічний варіант психологічного захисту дівчини у стані багаторічного дистресу. Важкість цього випадку пов'язана з прогнозом розвитку межового розладу особистості та можливості прийняття імпульсивного суїцидального рішення на тлі будь-яких додаткових психотравмуючих впливів.

Усі наведені клінічні випадки свідчать про критичну значущість сімейної історії у формуванні важких варіантів ДР в юнацькому віці, а саме: наявність девіантних дитячо-батьківських відносин, численних психотравм на тлі булінгу у родині та в школі.

ВИСНОВКИ

Відповідно до результатів проведеного пілотного дослідження можна стверджувати, що в юнацькому віці ДР мають стовідсоткову коморбідність із СрПв.

Незважаючи на співставність груп юнаків та дівчат за нозологічним розподілом та рівнем важкості депресії, було виявлено значні статеві відмінності у формуванні та перебігу ДР із коморбідними проявами СрПв. Так, найчастіше ДР поєднувалися з несуйцидальними самопорізами чи екскоріаціями, які достовірно переважали у дівчат.

Дані щодо діагностованих провідних клінічних синдромів у групах засвідчили, що істерично-депресивний, депресивно-іпохондричний, депресивно-дисфоричний виявили тільки у дівчат з домінуванням серед них істерично-депресивної симптоматики. Сукупність випадків істеро-депресивного та депресивно-деперсоналізаційно-дереалізаційного, депресивно-дисфоричного синдромів як важкого варіанту ДР істотно частіше зустрічалася серед дівчат. У них виявлено тенденцію до переважання проявів бісексуальної ідентифікації. Тоді як для юнаків більш характерним було формування депресивно-обсесивного та тривожно-депресивного синдромів.

У наведених клінічних випадках представлено типові приклади важких ДР в юнацькому віці з урахуванням статевих особливостей, а також неймовірно важливість психотравмуючої сімейної історії в їхньому формуванні та перебігу.

Конфлікт інтересів: автори не мають жодного конфлікту інтересів.

Відомості про авторів

Пуховський Богдан Анатолійович – аспірант, кафедра психіатрії, психотерапії та медичної психології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (044)463-68-11. *E-mail:* bohdan.puhovskiy@gmail.com

ORCID ID 0009-0003-4652-669X

Пілягіна Галина Яківна – д-р мед. наук, проф., завідувачка, кафедра психіатрії, психотерапії та медичної психології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (044)463-68-11. *E-mail:* gpil.doctor@gmail.com

ORCID ID 0000-0003-0169-1256

REFERENCES/ПОСИЛАННЯ

- Morales-Muñoz I, Mallikarjun PK, Chandan JS, Thayakaran R, Uptegrove R, Marwaha S. Impact of anxiety and depression across childhood and adolescence on adverse outcomes in young adulthood: a UK birth cohort study. *Br J Psychiatry*. 2023;222(5):212-20. doi: 10.1192/bjp.2023.23.
- Grigorian K, Östberg V, Raninen J, Åhlén J, Brolin Läftman S. Prospective associations between psychosomatic complaints in adolescence and depression and anxiety symptoms in young adulthood: A Swedish national cohort study. *SSM Popul Health*. 2023;24:101509. doi: 10.1016/j.ssmph.2023.101509.
- Cantor N, Kingsbury M, Warner E, Landry H, Clayborne Z, Islam CI. Young Adult Outcomes Associated With Adolescent Suicidality: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2023;151(3):e2022058113. doi: 10.1542/peds.2022-058113.
- Basta M, Skourti E, Simos P, Soumaki E, Li Y, Gerostergios G, Samiotakis G, Dafermos V, Drakaki M, Papadakis N, Vgontzas AN. Associations between sleep complaints, suicidal ideation and depressive symptoms among adolescents and young adults in Greece. *J Sleep Res*. 2023;32(5):e13900. doi: 10.1111/jsr.13900.
- Trafford AM, Carr MJ, Ashcroft DM, Chew-Graham CA, Cockcroft E, Cybulski L, et al. Temporal trends in eating disorder and self-harm incidence rates among adolescents and young adults in the UK in the 2 years since onset of the COVID-19 pandemic: a population-based study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2023;7(8):44-554. doi: 10.1016/S2352-4642(23)00126-8.
- Loose T, Geoffroy MC, Orri M, Chadi N, Scardera S, Boonij L, et al. Pathways of association between disordered eating in adolescence and mental health outcomes in young adulthood during the COVID-19 pandemic. *Can J Public Health*. 2023;114(1):22-32. doi: 10.17269/s41997-022-00715-8.
- Parker G, Brotchie H. Gender differences in depression. *Int Rev Psychiatry*. 2010;22(5):429-36. doi: 10.3109/09540261.2010.492391.
- Smith DT, Mouzon DM, Elliott M. Reviewing the Assumptions About Men's Mental Health: An Exploration of the Gender Binary. *Am J Mens Health*. 2018;12(1):78-89. doi: 10.1177/1557988316630953.
- Miranda-Mendizabal A, Castellví P, Parés-Badell O, Alayo I, Almenara J, Alonso I, et al. Gender differences in suicidal behavior in adolescents and young adults: systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Int J Public Health*. 2019;64(2):265-83. doi: 10.1007/s00038-018-1196-1.

Стаття надійшла до редакції 08.11.2023. – Дата першого рішення 14.11.2023. – Стаття подана до друку 19.12.2023

Ранні та віддалені результати відкритих уретропластик та зміни хірургічних підходів до вибору методик хірургічного втручання: 18-річний досвід

С. О. Возіанов¹, С. М. Шамраєв¹, М. А. Рідченко¹, А. П. Казмирчук², Д. М. Шамраєва¹

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

²Національний військово-медичний клінічний центр «ГВГК», м. Київ

Мета дослідження: визначення тактичних підходів до вибору методик лікування та оцінювання результатів проведення різних видів уретропластик у пацієнтів зі стриктурами та облітераціями уретри.

Матеріали та методи. Проаналізовано результати 1362 хірургічних втручань у пацієнтів зі стриктурами та облітераціями уретри різної етіології та складності за 2003–2020 рр. Ретроспективно оцінено клінічні дані історій хвороб 173 (12,7%) пацієнтів із довгими стриктурами та облітераціями сечівника. Вік хворих становив від 13 до 85 років (середній вік – 44,6±1,2 року).

Для детального вивчення результатів хірургічних корекцій довгих стриктур та облітерацій уретри пацієнтів було розподілено на дві групи: група А – 50 (28,9%) пацієнтів, які були прооперовані за 2003–2014 рр., та група В – 123 (71,1%) пацієнти, які були прооперовані за 2015–2020 рр.

Локалізацію та довжину стриктури, ступінь спонгіофіброзу оцінювали за результатами ультрасонографії та ретроградної або мікційної уретроцистографії, а також у деяких пацієнтів за даними спіральної комп'ютерної томографії в ангиорежимі.

За видами хірургічних операцій пацієнтів було розподілено на три групи: булакальна пластика уретри, уретро-уретро-або уретро-простатоанастомоз (УУА) та замісна пластика шкірно-фасціальним лоскутом.

Цифровий матеріал математично оброблений та проведено оцінку вірогідності різниці за критерієм Хі-квадрат для якісних ознак та за t-test для кількісних ознак.

Результати. Проведений ретроспективний аналіз 18-річного досвіду хірургічного лікування пацієнтів із стриктурами та облітераціями сечівника у ДУ «Інститут урології імені академіка О. Ф. Возіанова НАМН України» виявив зміну відсотка використання різних видів уретропластик хірургами в бік методик з доведеними кращими результатами. Під час аналізу результатів операцій у 173 пацієнтів виявлено збільшення кількості замісних та аугментаційних булакальних пластик з роками та зменшення кількості уретро-уретро та уретро-простатоанастомозів. Це свідчить про зростання частоти успішних результатів у другий період дослідження (накопиченого досвіду) з 68,0% до 86,2%.

Через зміну менеджменту лікування пацієнтів зі стриктурами уретри визначається вірогідне покращення результатів хірургічного лікування таких пацієнтів у 2,9 раза, відповідно спостерігається і вірогідне зменшення рецидивів лікування на 18,2%.

Висновки. Кількість уретро-уретроанастомозів зменшилась на 20,0%, а кількість проведених булакальних пластик уретри збільшилась на 91,6%. Отримані дані відповідають світовим результатам досліджень.

Ключові слова: стриктури та облітерації уретри, уретропластика, булакальна пластика уретри, флєп.

Early and long-term results of open urethroplasty and changes in surgical approaches to the choice of surgical techniques: an 18-year experience

S. O. Vozianov, S. M. Shamrayev, M. A. Ridchenko, A. P. Kazmyrchuk, D. M. Shamraieva

The objective: to determine tactical approaches to the selection of treatment methods and to evaluate the results of various types of urethroplasty in patients with urethral strictures and obliterations.

Materials and methods. The results of 1362 surgical interventions in patients with strictures and obliterations of the urethra of various etiologies and complexity were analyzed from 2003 to 2020. The clinical data of the medical histories of 173 (12.7%) patients with long strictures and obliterations of the urethra were retrospectively evaluated. The age of the patients ranged from 13 to 85 years (average age – 44.6±1.2 years).

For a detailed study of the results of surgical corrections of long strictures and obliterations of the urethra, patients were divided into two groups: group A – 50 (28.9%) patients who were operated on in 2003-2014 and group B – 123 (71.1%) patients who were operated on in 2015–2020.

The localization and length of the stricture, the degree of spongiosclerosis were evaluated according to the results of ultrasonography and retrograde or micturition urethrocytography, as well as in some patients according to the data of spiral computed tomography in the angiomode.

According to the types of surgical operations, the patients were divided into three groups: buccal plastic urethra, urethro-urethral or urethro-prostatic anastomosis (UUA) and replacement plastic with a skin-fascial flap.

The digital material was mathematically processed and the probability of difference was assessed using the Chi-square test for qualitative features and the t-test for quantitative features.

Results. A retrospective analysis of the 18-year experience of surgical treatment of patients with urethral strictures and obliterations at the SI "Acad. O.F. Vozianov Institute of Urology NAMS of Ukraine" revealed a change in the percentage of various types of urethroplasty in the direction of methods with proven better results. During the analysis of the results of operations in 173 patients, an increased number of replacement and augmentation buccal plastics over the years and a decreased rate of urethro-urethral and urethro-prostatic anastomoses were found. This indicates an increase in the frequency of successful results in the second period of the study (accumulated experience) from 68.0% to 86.2%.

Due to the change in the management of the treatment of patients with urethral strictures a probable improvement in the results of surgical treatment of patients with urethral strictures is determined by 2.9 times, accordingly, a probable decrease of treatment recurrences by 18.2% is also observed.

Conclusions. The number of urethro-urethroanastomoses decreased by 20.0%, and the number of performed buccal urethral plastics increased by 91.6%. The obtained data correspond to the world research results.

Keywords: *urethral strictures and obliterations, urethroplasty, buccal urethral plasty, flap.*

Проблема лікування пацієнтів зі стриктурами (СУ) та облітераціями уретри (ОУ) є актуальною вже багато років. За останні декілька років спостерігається збільшення кількості пацієнтів із даним захворюванням через активні бойові дії в Україні.

Лікування стриктур уретри можна розділити на малоінвазивні (ендоскопічні), що в більшості випадків є паліативними, і різні варіанти відкритих уретропластик (анастомотичні, аугментаційні, що збільшують просвіт сечівника) і замісні методики. Окремо виділяють методики лікування дистракційного дефекту уретри після перелому кісток таза. У разі неможливості відновлення прохідності уретри проводять перинеостомію або деривацію сечі (континентна або інконтинентна) на передню черевну стінку.

Сучасна класифікація методів лікування стриктур уретри [1, 2]:

I. Малоінвазивні (ендоскопічні) методики:

1. Бужування сечівника
2. Внутрішня оптична уретротомія:
 - «холодним» ножом
 - лазером

3. Уретральні стенти:

- постійні
- тимчасові.

II. Уретропластика

1. Висічення та первинний анастомоз:

- a) анастомотична пластика уретри «кінець в кінець»
- b) анастомотична уретропластика без пересічення спонгіозного тіла.

2. Аугментаційна уретропластика:

- a) використання лоскута на судинній ніжці (флеп) – методики Orandi, McAninch, Querty
- b) використання трансплантата (графта):
 - без пересічення спонгіозного тіла – методики onlay (ventral, dorsal, операція Varbagli, dorso-lateral, операція Kulkarni), операції Asopa (inlay), Palmintery, Kodama
 - з пересіченням спонгіозного тіла – аугментаційний анастомоз.

3. Замісна уретропластика – дво-, багатоетапні операції.

- a) повне висічення уретральної ділянки – методика Враска (слизова оболонка ротової порожнини) або Shreiter (розщеплений шкірний трансплантат)

b) збереження уретральної ділянки та використання місцевих тканин – методика Johanson.

III. Бульбопростатичний анастомоз при дистракційному дефекті уретри після перелому кісток таза.

IV. Перінеальна уретротомія.

V. Деривація сечі:

1. Інконтинентна – ілеумконduit (операція Брикера)
2. Континентна – везикостома, континентний гетеротопічний резервуар [1, 2].

Згідно з даними сучасної літератури, стриктури більше 2 см успішно лікуються за допомогою булакального лоскута при уретропластиці [3].

Аугментаційна уретропластика з використанням слизової оболонки порожнини рота рутинно увійшла в практику урологів менше двадцяти років тому. Використання слизової оболонки ротової порожнини продемонструвало високі позитивні результати уретропластики, які часто порівнювались з методиками, що використовують як вільний шкірний трансплантат, так і шкірно-фасціальні лоскути (ШФЛ) зі збереженням власним кровообігом лоскута шкіри.

Традиційно пластику бульбарного відділу виконують за методом «вентральної накладки» (ventral onlay). Ця методика включає повздовжнє розсічення спонгіозного тіла і просвіту уретри на рівні стриктури по вентральній поверхні бульбарного відділу. Вільний лоскут слизової оболонки порожнини рота фіксується до країв розсіченого просвіту уретри, що є «заплатою», призводячи до прямокутного закриття дефекту слизової оболонки уретри з подальшим збільшенням просвіту уретри, далі спонгіозне тіло ушивається над булакальним графтом, створюючи для нього хороше кровопостачання.

За умов сьогодення більшість реконструктивних урологів не розсікають бульбо-спонгіокавернозний м'яз при хірургічному доступі до сечівника. Цей м'яз має дві частини:

- нижня частина – бульбоспонгіозний м'яз, який циркулярно охоплює бульбарний відділ уретри. Його роль полягає у допомозі в еякуляції та евакуації останніх крапель сечі з уретри;
- верхня частина – бульбокавернозний м'яз, що розташований навколо кавернозних тіл, який бере участь в ерекції. Збереження цього м'яза допомагає попередити підтікання сечі наприкінці акту сечовипускання (дриблінг) у пацієнтів після уретропластики [4].

«Дорзальна накладка» («dorsal onlay») при буквальній уретропластиці також отримала широке розповсюдження після її описання Barbagli із співавторами у 1996 р. [5]. Техніка dorsal onlay полягає у повній мобілізації уретри на рівні її ураження, розтин спонгіозного тіла і просвіту уретри в повздовжньому напрямленні по дорзальній поверхні, фіксації букального графта як до країв слизової оболонки уретри, так і ретельного підшивання до білкової оболонки кавернозних тіл для надійного гемостазу та забезпечення проростання судин до графту у перші 72 год після хірургічного втручання.

Одним із варіантів аугментаційної пластики є техніка «дорзальної вставки» («dorsal inlay»), або операція Asora, що складається із розсічення уретри в повздовжньому напрямку по вентральній поверхні з наступним розсіченням слизової оболонки уретри на протилежній (дорзальній) стороні зі вставкою букального графта в утворений дефект слизової оболонки по дорзальному напівколу. Стінка уретри по вентральній поверхні ушивається, або виконується методика вентральної накладки при дефіциті слизової оболонки та недостатньому просвіті уретри в ділянці стриктури (операція Palminteri). За необхідності повного висічення стриктури уретри у бульбарному відділі, протяжність якої понад 2 см, дефект уретри, враховуючи необхідність спатуляції здорових країв сечівника, може бути до ≥ 4 [6].

Варіантом використання слизової оболонки порожнини рота в реконструктивній хірургії уретри є метод замісної уретропластики – багатоетапні операції з формуванням нової уретральної ділянки та тимчасової уретростомії. Однією з основних проблем аналізу результатів використання слизової оболонки порожнини рота є мала кількість пацієнтів у групах і короткий період спостереження. Тому особливий інтерес викликають роботи, автори яких приводять систематичний огляд результатів використання слизової оболонки порожнини рота при виконанні уретропластики [7].

Мета дослідження: визначення тактичних підходів до виду уретропластики та оцінювання результатів її виконання.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У ДУ «Інститут урології імені академіка О. Ф. Возіанова НАМН України» з 2003 р. ведеться реєстрація проведеного лікування пацієнтів зі стриктурами/облітераціями сечовидільного каналу різної етіології та складності. За 2003–2020 рр. проведено 1362 хірургічних втручань з приводу стриктури уретри. У 173 (12,7%) випадках пацієнтам виконано різні види відкритих уретропластик. Основними методами хірургічного лікування довгих стриктур та облітерацій уретри є уретро-уретро-, уретро-простато- або уретро-везикоанастомоз (УВА), букальна пластика уретри (БПУ) та пластика шкірно-фасціальним лоскутом (ПШФЛ).

Незважаючи на активне впровадження різних методик в хірургічне лікування пацієнтів із стриктурами та облітераціями уретри у світі та власний досвід лікування понад 1300 пацієнтів із різними видами та довжиною стриктур та облітерацій уретри, відсоток ранніх та пізніх післяопераційних ускладнень та рецидивів залишився на рівні 20–25%.

Ретроспективно оцінено клінічні дані історій хвороб 173 пацієнтів із довгими стриктурами та облітераціями сечівника. Він пацієнтів становив від 13 до 85 років (середній вік – $44,6 \pm 1,2$ року). Спостереження за хворими тривало від 6 до 18 міс (у середньому – $10,2 \pm 2,1$ міс).

Локалізацію та довжину стриктури, ступінь спонгіофіброзу оцінювали за результатами ультрасонографії та ретроградної або мікційної уретроцистографії, а також, у деяких пацієнтів, за даними спіральної комп'ютерної томографії в ангіорежимі.

За видами хірургічних операцій пацієнти були розподілені на три групи: 1 група – букальна пластика уретри (БПУ) – 91 (52,6%) особа; 2 група – уретро-уретро- або уретро-простатоанастомоз (УВА) – 70 (40,5%) осіб; 3 група – замісна пластика шкірно-фасціальним лоскутом (ПШФЛ) – 15 (8,7%) хворих.

У післяопераційному періоді призначали антибіотики (залежно від даних посіву сечі), проводили антиоксидантну та ангіотропну терапію.

Ускладнення оцінювали за шкалою Clavien-Dindo, яка широко використовується для опису післяопераційних ускладнень. При ознайомленні з публікацією, яка була присвячена 5-річному досвіду використання класифікації Clavien-Dindo, виявлено, що більшість авторів додатково вводять поняття «малих» та «великих» ускладнень (малі – I і II класи, великі – III–V класи) [8, 9].

Рецидив визначали за необхідності повторної уретропластики, у всіх інших випадках результати лікування вважалися успішними.

Цифровий матеріал математично оброблений, проведено оцінювання вірогідності різниці за критерієм Хі-квадрат для якісних ознак та за t-test для кількісних ознак при нормальному розподілі даних. Різницю між порівнювальними середніми величинами (р) вважали статистично значущою при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

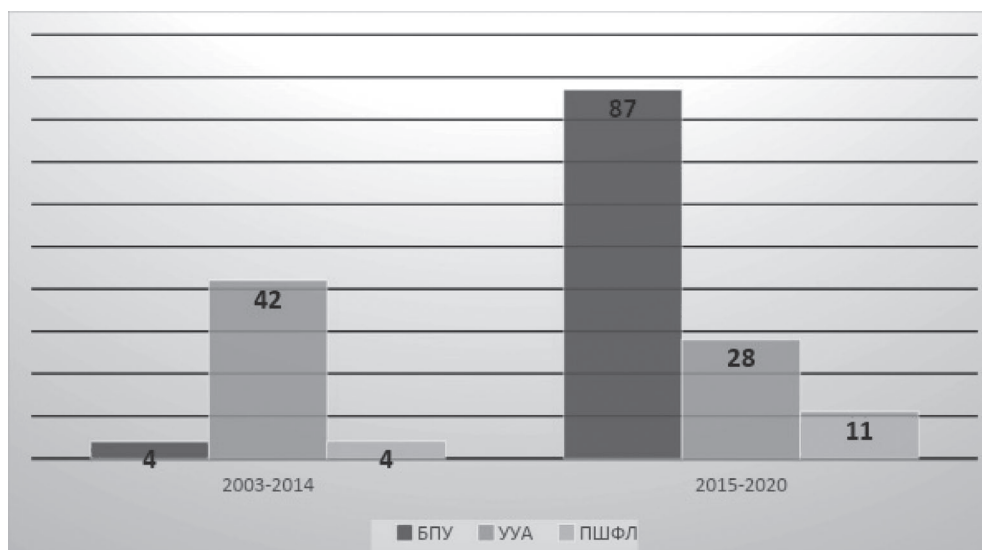
Корекцію стриктур та облітерацій уретри після проведення реконструктивних операцій (УВА, ПШФЛ, БПУ) в анамнезі виявлено у 42 (24,2%) пацієнтів. Внутрішню оптичну уретротомію проводили 100 (57,8%) хворим. Відповідно стриктури та облітерації, що вже піддавались хірургічному лікуванню, вважали рецидивними і фіксували загалом у 142 (82,1%) пацієнтів.

Функціонуючий цистостомічний дренаж мали більше 50% пацієнтів в обох групах: у групі А – у 46 (92,0%) пацієнтів, у групі В – 63 (51,2%) хворих.

Для детального вивчення результатів хірургічних корекцій довгих стриктур та облітерацій уретри залежно від року виконання в ДУ «Інститут урології імені академіка О. Ф. Возіанова НАМН України» пацієнтів було розподілено на дві групи:

- група А – 50 (28,9%) пацієнтів, які були прооперовані за 2003–2014 рр. (період впровадження методик у клінічну практику),

- група В – 123 (71,1%) пацієнти, які були прооперовані за 2015–2020 рр. (період застосування досвіду та напрацьованої техніки) (рисунок, таблиця).



Розподіл пацієнтів за видом корекції стриктур уретри по рокам

Примітки: БПУ – булакальна пластика уретри; УУА – уретро-уретроанастомоз; ПШФЛ – пластика шкірно-фасціальним лоскутом.

Під час аналізу результатів операцій, проведених 173 пацієнтам, привертає увагу збільшення кількості замісних та аугментаційних булакальних пластик з роками (від 4 до 87) та зменшення кількості уретро-уретро-та уретро-простатоанастомозів (від 42 до 28). Відповідно кількість уретро-уретроанастомозів зменшилась на 20,0%, а кількість проведених булакальних пластик

уретри значно збільшилась на 91,6%. Кількість операцій з використанням шкірно-фасціальних лоскутів також збільшилась на 46,6% (див. таблицю).

Операції з використанням шкірно-фасціальних лоскутів на ніжці виконували лише пацієнтам із гіпоспадіями різних видів, але обов'язковою умовою було попередньо невдала операція Брокка. У пацієнтів із

Порівняльне оцінювання результатів хірургічних корекцій стриктур уретри залежно від років її виконання

Показник	Група А (2003–2014 рр.) n=50	Група В (2015–2020 рр.) n=123	p
Довжина стриктури, см	2,8±2,1	6,1±3,2	p=0,0001
Бал складності, балів	4,9±1,2	8,8±1,3	p=0,0001
Час дренивання ран, діб	6,3±2,7	2,5±1,4	p=0,0001
Епіцистостома, n (%)	46 (92,0)	63 (51,2)	p=0,0001
Час катетеризації уретри, діб	19,9±5,1	18,9±7,3	p=0,575
Час операції, год	2,6±1,06	2,7±1,05	p=0,274
Післяопераційний ліжко-день, діб	21,3±8,5	10,1±5,2	p=0,0001
Крововтрата, мл	93,0±48,5	161,0±64,3	p=0,0001
Результат успішний, n (%)	34 (68,0)	106 (86,2)	OR=2,93 (95% ДІ: 1,34–6,43) p=0,0072
Рецидив, n (%)	16 (32,0)	17 (13,8)	OR=0,34 (95% ДІ: 0,15–0,74) p=0,0072
Clavien 0–I, n (%)	22 (44,0)	76 (61,8)	p=0,0001
Clavien II–IIIa (БОУТ), n (%)	17 (34,0)	13 (10,6)	
Clavien IIIb–IV, n (%)	20 (40,0)	8 (6,5)	
БПУ, n (%)	4 (8,0)	87 (70,7)	P=0,0001
УУА, n (%)	42 (84,0)	28 (22,8)	
ПШФЛ, n (%)	4 (8,0)	11 (8,2)	

Примітки: БПУ – булакальна пластика уретри; УУА – уретро-уретроанастомоз; ПШФЛ – пластика шкірно-фасціальним лоскутом; ДІ – довірчий інтервал.

гіпоспадіями першим етапом проводиться операція Брокка з використанням булакального лоскута, при безуспішності такої тактики проводиться пластика шкірно-фасціальним лоскутом із крайньої плоти або шкіри статевого члена на судинній ніжці [10].

За даними таблиці, довжина стриктур/облітерацій уретри у групі А становила $2,8 \pm 2,1$ см, що достовірно менше середньої довжини СУ у групі В – $6,1 \pm 3,2$ см ($p=0,0001$). Бал складності також більший у групі В ($8,8 \pm 1,3$ бала) порівняно з групою А ($4,9 \pm 1,2$ бала). Згідно з цими даними, у групі В спостерігали більш складні випадки стриктур/облітерацій уретри, що потребували використання при реконструкції пересадки булакальних або шкірно-фасціальних лоскутів, а в 12 (9,2%) випадках і комбінації цих методик.

Час дренивання рани у групі В був достовірно менший і становив $2,5 \pm 1,4$ доби проти групи А – $6,3 \pm 2,7$ доби. Такі дані свідчать про удосконалення хірургічної техніки команди, нечасте виникнення гематом та недостатність фіксації лоскутів у післяопераційний період.

Отримано тенденцію щодо збільшення складності методик хірургічного лікування при збільшенні середнього часу операції від $2,6 \pm 1,06$ год у групі А до $2,7 \pm 1,05$ год у групі В, а також крововтрати – від $93,0 \pm 48,5$ мл у групі А до $161,0 \pm 64,3$ мл у групі В ($p=0,0001$).

У групі А середній час катетеризації уретри у післяопераційний період становив $19,9 \pm 5,1$ доби, у групі В – $18,9 \pm 7,3$ доби і вірогідно не відрізнявся.

Післяопераційний ліжко-день був вірогідно меншим у групі В – $10,1 \pm 5,2$ доби проти $21,3 \pm 8,5$ доби у групі А ($p=0,0001$).

Відповідно до виду хірургічного лікування у групі А більшості пацієнтам виконували уретро-уретро- або уретро-простатоанастомоз – 42 (84,0%). Пластика шкірно-фасціальним лоскутом та булакальна пластика уретри були виконані 8 (16,0%) хворим. У групі В спостерігали зміни менеджменту цієї категорії пацієнтів за рахунок збільшення кількості реконструктивних хірургічних втручань:

- булакальна пластика уретри виконана 87 (70,7%) хворим,
- уретро-уретроанастомоз – 28 (22,8%) пацієнтам,
- пластика сечівника за методикою ШФЛ – 11 (8,2%) хворим.

Подібною до нашого дослідження є публікація Markiewicz із співавторами [11], які із 1267 робіт, опублікованих у період з 1974 до 2006 рр., відповідно до критеріїв відібрали і проаналізували 39 досліджень, присвячених результатам використання слизової оболонки порожнини рота (щоти та язика) при стриктурах уретри і гіпо-/епіспадіях.

Загальна частота позитивних результатів аугментаційної уретропластики при стриктурах уретри у 22 дослідженнях, що включають 724 пацієнта, становила 76,4%. Техніка onlay (642 пацієнта) визнана ефективною у 79,2%. Методика ventral onlay (10 робіт – 325 пацієнтів) була ефективною у 87,7%, а методика dorsal onlay (7 робіт – 267 випадків) – у 68,2% ($p<0,001$).

У 2017 р. було опубліковано дослідження Trends in Urethral Stricture Disease Etiology and Urethroplasty Techniques From a Multi-institutional Surgical Outcomes Research Group, в якому продемонстровано динаміку

змін вибору методу лікування пацієнтів зі стриктурами та облітераціями уретри з 2010 до 2017 рр. [12].

Згідно з даними цього дослідження, рівень використання висічення рубців та формування анастомозу між нормальними кінцями уретри зменшилась на 31%. Кількість операцій дорзальної булакальної пластики уретри збільшилась на 95%, а кількість вентральних булакальних пластик уретри – на 75%.

Використання вільних шкірних лоскутів та шкірних лоскутів на ніжці (Flap) також з часом зменшується. Згідно з даними Dubey, з 2007 р. було проаналізовано результати лікування 27 пацієнтів, яким проведено уретропластику з використанням шкірних лоскутів на ніжці, і 28 хворих після булакальної пластики уретри. Рівень успіху в цих двох групах становив 87% і 90% відповідно. Рівень задоволеності пацієнтів у групі після використання шкірних лоскутів становив 64%, а у пацієнтів після виконання БПУ – 89%. Також пацієнти відзначали дриблінг у 9 пацієнтів у групі використання шкірних лоскутів проти 4 випадків у чоловіків після булакальної пластики уретри [13].

Згідно з даними дослідження J. Barbagli (2013 р.), рівень успіху уретропластики з використанням шкірних лоскутів на ніжці (Orandi Flap, McAninch Flap) з часом спостереження 99 міс становив 77% [14].

Періопераційні дані груп дослідження залежно від років спостереження наведено нижче.

Частота успішних результатів за період 2015–2020 рр. суттєво зросла – з 68% до 86,2%; $p=0,019$. Отже, зміна тактичних підходів до вибору виду уретропластики у структурі методів хірургічного лікування СУ за 2015–2020 рр. визначає збільшення успішного лікування у 2,9 раза – OR=2,93 (95% ДІ: 1,34–6,43) та зниження ризику рецидиву на 18,2% – OR=0,34 (95% ДІ: 0,15–0,74).

Також у 44,0% пацієнтів групи А післяопераційний період був без ускладнень або з ускладненнями I класу, у групі В цей показник становив 78,3%. Ускладнення II–III класу за Clavien-Dindo та проведення внутрішньої оптичної уретротомії у віддаленій післяопераційний період як метод лікування рецидиву спостерігали у 17 (34,0%) пацієнтів групи А, у групі В цей показник становив 13 (10,6%) ($p=0,001$) спостережень.

Зазначене вище свідчить про значне і вірогідне зменшення кількості рецидиву стриктур сечівника [15].

ВИСНОВКИ

1. Під час аналізу результатів уретропластик, що виконувались у ДУ «Інститут урології імені академіка О. Ф. Возіанова НАМН України» за 18 років, виявлено зменшення кількості уретро-уретроанастомозів на 20,0% та збільшення числа булакальних пластик уретри на 91,6%.

2. Через зміну менеджменту лікування пацієнтів зі стриктурами уретри визначається вірогідне покращення результатів хірургічного лікування пацієнтів зі стриктурами уретри в 2,9 раза, відповідно спостерігається і вірогідне зменшення рецидивів лікування на 18,2%.

3. Категорія пацієнтів, що перенесли уретропластику в період накопиченого досвіду групи мали на 56,9% менший відсоток «великих» ускладнень (II–IV класи за Clavien-Dindo).

Відомості про авторів

Возіанов Сергій Олександрович – директор, ДУ «Інститут урології імені академіка О. Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ. *E-mail: prof.vozianov@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-3782-0902

Шамраєв Сергій Миколайович – завідувач, урологічне відділення № 4, ДУ «Інститут урології імені академіка О. Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ. *E-mail: shamrayev@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-2765-9193

Рідченко Марія Андріївна – лікар-уролог, ДУ «Інститут урології імені академіка О. Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ. *E-mail: mdirektor90@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-5028-5767

Казмирчук Анатолій Петрович – Національний військово-медичний клінічний центр «ГВГК», м. Київ. *E-mail: gospital@gvkg.kiev.ua*

ORCID: 0000-0002-7830-0818

Шамраєва Дар'я Миколаївна – лікар-уролог, ДУ «Інститут урології імені академіка О. Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ. *E-mail: dariashamraeva@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-0919-2099

Information about the authors

Vozianov Sergiy O. – Director, SI «Acad. O.F. Vozianov Institute of Urology NAMS of Ukraine», Kyiv. *E-mail: prof.vozianov@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-3782-0902

Shamrayev Sergiy M. – MD, Head of the 4th Urological Department, SI «Acad. O.F. Vozianov Institute of Urology NAMS of Ukraine», Kyiv. *E-mail: shamrayev@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-2765-9193

Ridchenko Maria A. – MD, Urologist, SI «Acad. O.F. Vozianov Institute of Urology NAMS of Ukraine», Kyiv. *E-mail: mdirektor90@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-5028-5767

Kazmyrчук Anatolii P. – National Military and Medical Clinical Center «GVKG», Kyiv. *E-mail: gospital@gvkg.kiev.ua*

ORCID: 0000-0002-7830-0818

Shamraeva Daria M. – MD, Urologist, SI «Acad. O.F. Vozianov Institute of Urology NAMS of Ukraine», Kyiv. *E-mail: dariashamraeva@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-0919-2099

ПОСИЛАННЯ

- Dubey D. The current role of direct vision internal urethrotomy and self-catheterization for anterior urethral strictures. *Indian J Urol.* 2011;27(3):392-6. doi: 10.4103/0970-1591.85445.
- Rusakov VI. Surgery of the urethra. *Moscow: Medicine;* 1991. 270 p.
- Levy ME, Elliott SP. Graft Use in Bulbar Urethroplasty. *Urol Clin North Am.* 2017;44(1):39-47. doi: 10.1016/j.ucl.2016.08.009.
- Joshi P, Kaya C, Kulkarni S. Approach to bulbar urethral strictures: Which technique and when? *Turk J Urol.* 2016;42(2):53-9. doi: 10.5152/tud.2016.12989.
- Barbagli G, Selli C, Tosto A, Palminteri E. Dorsal free graft urethroplasty. *J Urol.* 1996;155(1):123-6.
- Latini JM, McAninch JW, Brandes SB, Chung JY, Rosenstein D. SIU/ICUD Consultation On Urethral Strictures: Epidemiology, etiology, anatomy, and nomenclature of urethral stenoses, strictures, and pelvic fracture urethral disruption injuries. *Urology.* 2014;83(3):1-7. doi: 10.1016/j.urology.2013.09.009.
- Kurtzman JT, Sukumar S, Pan SM, Mendonca S, Lai Y, Pagan CA, et al. The Impact of Preoperative Oral Health on Buccal Mucosa Graft Histology. *J Urol.* 2021;206(3):655-61. doi: 10.1097/JU.0000000000001829.
- Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg.* 2009;250(2):187-96. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181b13ca2.
- Vozianov SA, Gorpichenko II, Shamraev SN, Babyuk IA, Ridchenko MA. Experience in surgical treatment of patients with complicated strictures and obliterations of the urethra. *Men's health.* 2016;58(3):37-42.
- Cruz-Diaz O, Castellan M, Gosalbez R. Use of buccal mucosa in hypospadias repair. *Curr Urol Rep.* 2013;14(4):366-72. doi: 10.1007/s11934-013-0334-9.
- Markiewicz MR, Lukose MA, Margaroni JE 3rd, Barbagli G, Miller KS, Chuang SK. The oral mucosa graft: a systematic review. *J Urol.* 2007;178(2):387-94. doi: 10.1016/j.juro.2007.03.094.
- Cotter KJ, Hahn AE, Voelzke BB, Myers JB, Smith TG 3rd, Elliott SP, et al. Trends in Urethral Stricture Disease Etiology and Urethroplasty Technique From a Multi-institutional Surgical Outcomes Research Group. *Urology.* 2019;130:167-74. doi: 10.1016/j.urology.2019.01.046.
- Dubey D, Vijan V, Kapoor R, Srivastava A, Mandhani A, Kumar A, et al. Dorsal onlay buccal mucosa versus penile skin flap urethroplasty for anterior urethral strictures: results from a randomized prospective trial. *J Urol.* 2007;178(6):2466-9. doi: 10.1016/j.juro.2007.08.010.
- Pfalzgraf D, Kluth L, Isbarn H, Reiss P, Riechardt S, Fisch M, et al. The Barbagli technique: 3-year experience with a modified approach. *BJU Int.* 2013;111(3):132-6. doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11399.x.
- Vozianov S, Shamraev S, Ridchenko M, Shamraeva D. Comparative analysis of immediate results and complications of open urethroplasty. *Iran J War Public Health.* 2022;14(4):425-31.

Стаття надійшла до редакції 14.11.2023. – Дата першого рішення 22.11.2023. – Стаття подана до друку 26.12.2023

Urological disturbances in patients with the spinal dural arteriovenous fistulas

D. V. Shcheglov, O. Ye. Svirydiuk, O. V. Slobodian, Yu. M. Samonenko, M. S. Gudym, M. B. Vyval
State Institution «Research and Practical Center for Endovascular Neuroradiology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv

Spinal dural arteriovenous fistulas (SDAVFs) are the most common vascular malformation of the spinal cord. However, they remain an undiagnosed pathology and, in case of untimely treatment cause significant disability. SDAVFs can debut with urination disorders, erectile dysfunction, and mimic different pathologies. At the same time, the vast majority of cases are difficult to diagnose. The urological aspects of SDAVFs are important for proper evaluation and management of patients with urological disorders.

The objective: to analyze the urological disorders in patients with spinal dural arteriovenous fistulas and their course after surgical treatment.

Materials and methods. From June 2009 to January 2023, 67 patients with arteriovenous malformations of the spinal cord were surgically treated at the SI «Research and Practical Center for Endovascular Neuroradiology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine». 44 (65.7%) patients were diagnosed with SDAVFs (arteriovenous malformations of the spinal cord type I according to Anson–Spetzler). Among the studied group were 30 (68.2%) men and 14 (31.8%) women aged 32–67 years (average age – 59.6 years).

Treatment options for SDAVFs included endovascular embolization, microsurgical debridement, or their combination. A modified Aminoff–Logue scale was used to compare clinical results before and after treatment.

After treatment, patients were divided into three categories: patient's condition was improved, patient's condition remained unchanged, or worsened.

Results. As a result of the study, it was established that SDAVFs of the cervical spine was diagnosed in 6 (13.6%) patients, thoracic one – in 20 (61.9%), lumbar – 15 (21.1%), and sacrum – 3 (6.8%).

The main initial symptoms of SDAVFs were gait disturbances, sensory disturbances, and paresthesias. The most common symptoms at the time of the final diagnosis were urination disorders in 36 (81.8%) patients, paraparesis – in 37 (84.1%), sensitivity disorders – in 30 (68.1%), defecation problems – in 17 (38.6%), pain in the back and legs – in 21 (47.8%) patients, erectile dysfunction – in 11 (25.0%) patients.

After the total separation of the fistula, a favorable clinical result was observed in 31 (93.9%) of 33 patients. Improvement of urinary problems and erectile dysfunction was determined in 19 (52.7%) patients. Residual symptoms were found in 17 (47.3%) patients.

Conclusions. Early intervention and elimination of pathologic arteriovenous shunting is necessary for neurological improvement in patients with SDAVFs, but urination disorders persist in half of patients even after successful treatment.

Keywords: spinal dural arteriovenous fistulas, urination disorders, erectile dysfunction, endovascular embolization, microsurgical disconnection.

Spinal dural arteriovenous fistula (SDAVF) is a direct connection between a spinal artery and a vein [1]. They belong to type I spinal arteriovenous malformations (AVM) according to Anson – Spetzler classification (1992) and account for 3–4% of spinal cord diseases that cause neurological deficits [2].

Nevertheless, they are uncommon in general population and occur in 5–10 patients per million persons annually [3], but are the most common type of spinal AVM, up to 80% of all cases [4]. However, data suggest that SDAVF is seriously under diagnosed [5].

SDAVFs typically occurred between 55 and 60 years with male predominance (male-to-female ratio of 5:1). Less than 1% of patients with a SDAVF were younger than 30 years old [6].

Due to excessive arteriovenous shunting that leads to venous congestion, increased venous pressure, and progressive myelopathy, clinical manifestation of SDAVF

has numerous neurologic symptoms, and can mimics different pathology [7], that often postponed correct diagnosis. Mean duration of symptoms according to the most large series in the literature is nearly 2 years and almost never less than 1 year [8]. Slow and permanent progression make definitive diagnosis of SDAVF challenging. And it is not a rare for patients with SDAVF being consulted with urologists (urinary retention is mistakenly thought to be associated with prostrate hyperplasia or erectile dysfunction) [8].

Considering that, SDAVF is an extremely rare pathology that is sometimes misdiagnosed for months or years, clinical manifestation of this disease from all perspective should be carefully evaluated to improve early diagnosis and decreased irreversible damage of neuronal tissues.

The objective: to analyze the urological disorders in patients with spinal dural arteriovenous fistulas and their course after surgical treatment.

MATERIALS AND METHODS

Sixty seven patients with a spinal AVM were surgically treated at SI «Scientific-practical Center of endovascular neuroradiology NAMS of Ukraine» between June 2009 and January 2023. Among them 44 (65.7%) patients had SDAVF (Anson - Spetzler Type I spinal AVM), 30 (68.2%) males and 14 (31.8%) females, mean age (32–67 years, mean – 59.6) which were retrospectively analyzed. The research protocol was approved by local ethic committee. Presenting signs and symptoms, baseline neurological assessments were evaluated.

Spinal angiography was used for SDAVF diagnosis in every case. Initial MRI was evaluable in 30 of the 44 cases.

Treatment options for SDAVF included endovascular therapy, microsurgical ligation, or both. The main goal of treatment was complete occlusion of the fistula. In case this aim couldn't be achieved without affordable risks, reducing of the blood flow was the second option. For endovascular embolization embolic glue (N-butyl 2-cyanoacrylate) was used with target penetration of the glue till proximal draining veins. In case endovascular approach was seemed difficult, risky or incomplete, microsurgical ligation was conducted.

Postoperative angiogram, which was done right after the treatment were analyzed to assessed result of the procedure (complete occlusion, in case of total resection or successful embolization of fistula, incomplete occlusion, in case of residual shunting of fistula remained).

A modified Aminoff-Logue Scale (Table 1) was used to compare the clinical outcomes before and after the treatment.

Considering modified Aminoff-Logue Scale we divided patients into three categories as improved, unchanged, or worsened. Treatment outcome where neurological deficits improved was considered favorable, while remained unchanged or worsened after the treatment was unfavorable. Patients with urological and erectile disturbances had urological and nephrological consultations for evaluation of concomitant diseases

Statistical analyses were done using SPSS v. 24 software («SPSS Inc.», USA). Data are presented as median and range or as mean and standard deviation (\pm). Mann-Whitney U test was used to compare continuous variables. A value of $p < 0.05$ was considered as statistically significant.

RESULTS

Among study group, there were 30 (68.2%) males and 14 (31.8%) females, mean age (32–67 years, mean – 59.6). Six (13.6%) patients had cervical SDAVFs, 20 (61.9%) – thoracic SDAVFs, 15 (21.1%) – lumbar SDAVFs and 3 (6.8%) were sacral. All patients were symptomatic at admission.

The most common initial sign of SDAVFs were gait problem, sensory disturbances and paresthesia (burning sensation in the leg), which were seen in 21 (32.5%), 11 (25.0%) and 9 (20.5%) patients respectively (Table 2). Micturition problems or erectile dysfunction as manifestation of the disease were seen in 6 (13.6%) cases (Fig. 1). Also, it should be mentioned that one patient with SDAVF and sacral involvement had spontaneous ejaculations after physical load.

Table 1

Assessment of the treatment outcome according to modified Aminoff and Logue Disability Scale

Gait disturbance	
Grade 0	Normal gait and activity
Grade 1	Leg weakness or abnormal gait, no restricted activity
Grade 2	With restricted activity
Grade 3	Requires cane or similar support for walking
Grade 4	Requires walker or crutches for walking
Grade 5	Unable to stand, confined to bed or wheelchair
Micturition	
Grade 0	Normal
Grade 1	Hesitance, urgency, or frequency
Grade 2	Occasional urinary incontinence or retention
Grade 3	Total urinary incontinence or retention
Defecation	
Grade 0	Normal
Grade 1	Slight constipation, react to laxation
Grade 2	Occasional incontinence or severe constipation
Grade 3	Total incontinence

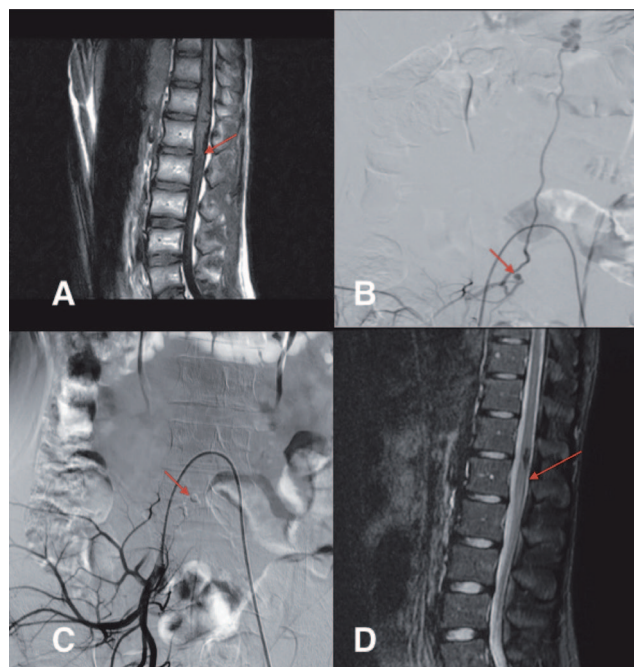


Fig. 1. 33 years-old male with SDAVF of the conus medullaris, which manifest with leg weakness and erectile dysfunction. After 6 months he deteriorated to severe paraparesis, paresthesia of the both legs and perineum, urinal and fecal retention. Diagnosis was proven with MRI (A, arrow) and spinal angiography (B), which also revealed associated aneurysm (B, arrow). Patients underwent endovascular embolization with complete SDAVF and aneurysm occlusion (C, arrow). Postoperative period was associated with significant neurological improvement with reduction of urinal and defecation disturbances and residual slight right leg paresis. Follow-up MRI showed no signs of SDAVF (D, arrow)

Table 2
Initial manifestation of spinal dural arteriovenous fistulas

Symptoms	Number of patients, n (%)
Gait disturbances	21 (32.5)
Sensory disturbances	11 (25.0)
Paresthesia	9 (20.5)
Paraparesis	7 (15.9)
Low back pain	7 (15.9)
Pain in legs	6 (13.6)
Weakness of one leg	5 (11.4)
Micturition problems	4 (10.6)
Erectile dysfunction	2 (6.8)
Cramps	1 (2.3)

The time between initial presentation and diagnosis depend upon presentation and varied between 4–29 months (mean 21.2). In patients with sensory disturbances and paresthesia, it lasted 24.2 months and in case of initial motor deficits - 5.1 months.

The most common symptoms at the time of definitive diagnosis were micturition issues in 36 (81.8%) patients, paraparesis in 37 patients (84.1%), sensory disturbances in 30 patients (68.1%), defecation issues in 17 (38.6%), low back and leg pain in 21 (47.8%) patients, erectile dysfunction in 11 (25.0%) patients.

27 (61.4%) patients underwent endovascular embolization of SDAVFs and 17 (38.6%) patients – microsurgical ligation (Fig. 2). In 33 (75.0%) cases complete occlusion of fistulas were observed, in 11 (25.0%) patients after endovascular embolization significant flow reduction after procedure was noted. Neurologic deterioration after procedures arose in 17 (38.6%) patients, but it was transient in 15 (88.2%) cases, and in 2 (11.8%) remained the same.

SDAVFs that were completely occluded had favorable clinical outcome in 31 (93.9%) among 33 patients, on the other hand only 6 (54.5%) of patients after incomplete occlusion had favorable results at the time of discharge.

Neurologic evaluation after the treatment according to Modified Aminoff-Logue Scale revealed improvement of all three domain despite the 9 cases where deficits remained the same or worsened (Table 3).

Reduction of urinary disorders depend upon the completeness of SDAVFs occlusion, the duration of symptoms as well as the presence of neurologic complication after procedure, and occurred in 19 (out of 36) patients, erectile dysfunction improved in 6 (out of 11) patients. 17 (47.3%) patients had residual urinary and 5 (45.5%) patients –

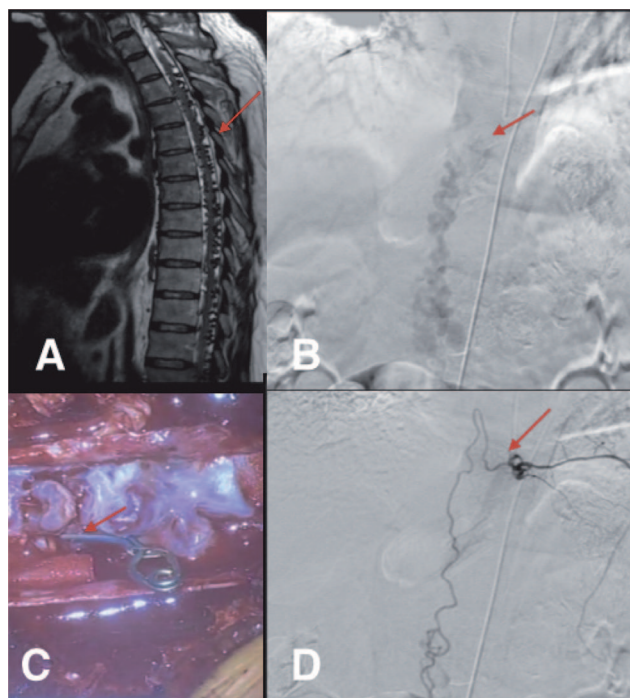


Fig. 2. 50 years-old male admitted with paraparesis, paresthesia of the left legs perineum, urinal and fecal retention. MRI (A, arrow) revealed severe venous congestion in the spinal cord and suspicion of SDAVF (B), spinal angiography of the left L2 segmental artery demonstrated the site of fistula (B, arrow).

Patients underwent clip ligation (C) with complete SDAVF occlusion (D, arrow), that was confirmed by angiography. Postoperative period was associated with neurological improvement with reduction of urinal and defecation disturbances and residual slight left leg paresis.

erectile disturbances, and among them 11 (64.7%) had complete fistulas occlusion, that probably is the result of long venous congestion and irreversible neuronal damage.

Our data confirmed that spinal dural arteriovenous fistulas (SDAVFs) are the most frequent spinal vascular malformation, but they are still underdiagnosed conditions that, if left untreated, can cause significant morbidity. Despite widespread introduction of MRI and spinal angiography, mean duration of symptoms was 21.2 months from onset to diagnosis, this status-quo remains among most large series during the last 20 years [8–11].

SDAVFs are acquired disorders with unknown pathophysiology, and it characterized by the presence of pathological shunt between radiculomeningeal artery, which supplies the nerve root, meninges and sometimes

Table 3
Assessment of neurological outcome after treatment of spinal dural arteriovenous fistulas

Variable	Before the treatment	After the treatment	p
mALS gait (0–5)	2.61±1.24	1.51±1.31	0.0016
mALS micturition (0–3)	1.61±1.01	1.21±0.89	0.0432
mALS defecation (0–3)	1.81±0.92	1.02±0.81	0.0241

the spinal cord, with radicular vein near the intervertebral foramen. Persistent arterial shunting into the veins causes the venous congestion with intramedullary edema, which leads to progressive myelopathy [7]. Localization of SDAVFs is most common in lower thoracic and lumbar regions and contrary to cervical region with a numerous venous outflow thoracic region [12], venous congestive edema in this region is more likely to spread caudocranially, with initial signs of conus medullaris disorder, including urinal problem, buttocks and perineum anesthesia, gait disturbances etc. [7].

Considering rarity of SDAVFs and non-specific symptoms, especially during the early stages, correct diagnosis is crucial for better outcome as successful occlusion of fistula is important prognostic factor of the treatment outcome [8]. Speaking from urological perspective about SDAVFs it is important to mention that sign or symptom of sacral segment involvement—micturition difficulties, fecal incontinence, in-

voluntary ejaculation, or sensory loss in perineum are cardinal feature for suspicion of this pathology [6]. Unfortunately, definitive diagnosis of this disease is difficult with only MRI, and CT-angiography and MR-angiography is mandatory to rule out the pathological shunting [13]. Also, SDAVFs can mimic symptoms of prostate hyperplasia, sensory polyneuropathy, acute or chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, medullary tumor, and disc herniation, and should be ruled out in case of suspicion [14, 8].

CONCLUSIONS

SDAVF is a rare vascular spinal disease which should be taken into account in case of bladder dysfunction and progressive myelopathy.

Early intervention and elimination of pathological AV shunting is beneficial for neurological improvement however urinal disturbances remain in half of patients even after successful treatment.

Information about the authors

Shehlov Dmytro V. – MD, PhD, DSc, Neurosurgeon, Director, SI «Research and Practical Center for Endovascular Neuroradiology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv

ORCID: 0000-0003-1465-8738

Svyrydiuk Oleh Ye. – MD, PhD, Neurosurgeon, Senior Researcher, SI «Research and Practical Center for Endovascular Neuroradiology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv

ORCID: 0000-0001-7455-0396

Slobodian Olesia V. – MD, Neurosurgeon, SI «Research and Practical Center for Endovascular Neuroradiology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv

ORCID: 0000-0003-3954-6759

Samonenko Yuriy M. – MD, Neurosurgeon, SI «Research and Practical Center for Endovascular Neuroradiology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv

ORCID: 0000-0002-2146-220X

Gudym Maksym S. – MD, Neurosurgeon, SI «Research and Practical Center for Endovascular Neuroradiology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv

ORCID: 0000-0001-8224-8314

Vyval Mykola B. – MD, Neurosurgeon, Senior Researcher, SI «Research and Practical Center for Endovascular Neuroradiology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv. *E-mail: vyval_mukola@ukr.net*

ORCID: 0000-0002-9428-4678

Урологічні порушення у хворих із спінальними дуральними артеріовенозними фістулами

Д. В. Щеглов, О. Є. Свиридчук, О. В. Слободян, Ю. М. Самоненко, М. С. Гудим, М. Б. Виваль
ДУ «Науково-практичний центр ендovasкулярної нейроентгенохірургії НАМН України», м. Київ

Спінальні дуральні артеріовенозні фістули (СДАВФ) – найчастіша судинна мальформація спинного мозку. Проте вони залишаються недіагностованою патологією і у випадку невчасного лікування є причиною значної інвалідизації. СДАВФ можуть дебютувати порушеннями сечовипускання, еректильною дисфункцією та імітувати різноманітні патології. Водночас переважна більшість випадків – складна для діагностики. Урологічні аспекти СДАВФ мають вирішальне значення для правильного оцінювання та лікування у пацієнтів з урологічними порушеннями.

Мета дослідження: проаналізувати урологічні порушення у хворих із спінальними дуральними артеріовенозними фістулами та їх перебіг після хірургічного лікування.

Матеріали та методи. У ДУ «Науково-практичний центр ендovasкулярної нейроентгенохірургії НАМН України» з червня 2009 р. до січня 2023 р. хірургічно проліковані 67 пацієнтів із артеріовенозними мальформаціями спинного мозку. У 44 (65,7%) хворих діагностовано СДАВФ (артеріовенозні мальформації спинного мозку I типу за Anson–Spetzler). Серед досліджуваної групи було 30 (68,2%) чоловіків і 14 (31,8%) жінок віком 32–67 років (середній вік – 59,6 року).

Варіанти лікування СДАВФ включали ендovasкулярну емболізацію, мікрохірургічне роз'єднання або їхню комбінацію. Для порівняння клінічних результатів до та після лікування використовували модифіковану шкалу Aminoff–Logue. Після лікування пацієнти були розподілені на три категорії: стан покращився, залишився без змін або погіршився.

Результати. У результаті дослідження встановлено, що у 6 (13,6%) пацієнтів були СДАВФ шийного відділу хребта, у 20 (61,9%) – грудного, у 15 (21,1%) – поперекового та 3 (6,8%) – крижового.

Основними початковими симптомами СДАВФ були порушення ходи, сенсорні розлади та парестезії. Найпоширенішими симптомами на момент встановлення остаточного діагнозу були порушення сечовипускання у 36 (81,8%) пацієнтів, парапарез – у 37 (84,1%), порушення чутливості – у 30 (68,1%), проблеми з дефекацією – у 17 (38,6%), біль у спині та ногах – у 21 (47,8%) пацієнта, еректильна дисфункція – в 11 (25,0%) хворих.

Після проведення тотального роз'єднання фістули сприятливий клінічний результат спостерігали у 31 (93,9%) із 33 пацієнтів. Зменшення проблем із сечовипусканням та випадків еректильних розладів відбулося у 19 (52,7%) пацієнтів. У 17 (47,3%) хворих фіксували залишкові симптоми.

Висновки. Раннє втручання та усунення патологічного артеріовенозного шунтування є необхідним для неврологічного покращення у пацієнтів із СДАВФ, проте розлади сечовипускання залишаються у половини пацієнтів навіть після успішного лікування.

Ключові слова: спінальні дуральні артеріовенозні фістули, розлади сечовипускання, еректильна дисфункція, ендovasкулярна емболізація, мікрохірургічне роз'єднання.

Спінальні дуральні артеріовенозні фістули (СДАВФ) є прямим сполученням між спінальними артеріями та венами [1]. Вони належать до I типу спінальних артеріовенозних мальформацій (АВМ) за класифікацією Anson–Spetzler (1992 р.) і становлять 3–4% усіх захворювань спинного мозку, що спричинюють неврологічний дефіцит [2]. Вони рідко зустрічаються в загальній популяції, а їхня поширеність сягає 5–10 пацієнтів на мільйон осіб щорічно [3]. Проте вони є найпоширенішим типом АВМ спинного мозку, до 80% від усіх випадків [4]. Однак поширеність СДАВФ серйозно недооцінено [5].

СДАВФ зазвичай виникають в осіб віком 55 до 60 років із значним переважанням серед чоловіків (співвідношення чоловіків і жінок становить 5:1). Менше 1% пацієнтів із СДАВФ молодші 30 років [6].

Внаслідок надмірного артеріовенозного шунтування, що призводить до венозного застою, підвищення венозного тиску та прогресуючої мієлопатії, клінічний прояв СДАВФ має численні неврологічні симптоми, які можуть імітувати різноманітну патологію [7], що часто відтермінує правильний діагноз. Середня тривалість симптомів становить майже 2 роки і ніколи буває менше 1 року [8]. Повільне та постійне прогресування ускладнює встановлення остаточного діагнозу СДАВФ. Нерідкі випадки, коли пацієнтів із СДАВФ консультують урологи (наприклад, через затримку сечі, яку помилково пов'язують з гіперплазією передміхурової залози або через еректильну дисфункцію) [8].

Враховуючи, що СДАВФ є надзвичайно рідкісною патологією, яка іноді неправильно діагностується протягом місяців або років, клінічні прояви цього захворювання повинні бути ретельно оцінені для покращення ранньої діагностики та зменшення незворотного ушкодження нервових структур.

Мета дослідження: оцінити урологічні порушення у хворих із спінальними дуральними артеріовенозними фістулами та їх перебіг після хірургічного лікування.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У ДУ «Науково-практичний центр ендovasкулярної нейрорентгенохірургії НАМН України» з червня 2009 р. до січня 2023 р. хірургічно проліковані 67 пацієнтів із АВМ спинного мозку. У 44 (65,7%) хворих діагностовано СДАВФ (АВМ хребта I типу за Anson–Spetzler), 30 (68,2%) чоловіків і 14 (31,8%) жінок віком 32–67 років (середній вік – 59,6 року), яких було ретроспективно проаналізовано. Протокол дослідження було схвалено

локальним етичним комітетом. Були вивчені симптоми та неврологічний дефіцит на момент госпіталізації.

Для діагностики СДАВФ у кожному випадку проводили спінальну ангіографію. Магнітно-резонансне обстеження було доступне в 30 із 44 випадків.

Варіанти лікування СДАВФ включали ендovasкулярну емболізацію, мікрохірургічне роз'єднання або їх комбінацію. Основною метою лікування була повна оклюзія фістули. Якщо ця мета було недосяжною без допустимих ризиків неврологічного погіршення, альтернативним варіантом було зменшення кровотоку у фістулі. Для ендovasкулярної емболізації використовували емболізат (N-бутил-2-ціаноакрилат) з метою пенетрації клею до проксимального рівня дренажних вен. Якщо ендovasкулярний доступ був складним, ризикованим або неповним, проводили мікрохірургічне роз'єднання.

Післяопераційні спінальні ангіограми аналізували з метою оцінки результату процедури (повна оклюзія,

Таблиця 1

Оцінка результатів лікування за модифікованою шкалою інвалідності Aminoff–Logue

Порушення ходьби	
Ступінь 0	Нормальна ходьба
Ступінь 1	Слабкість ніг або аномальна хода за відсутності обмеження активності
Ступінь 2	Слабкість ніг або аномальна хода з обмеженням активності
Ступінь 3	Потрібна тростина або подібна опора для ходьби
Ступінь 4	Для ходьби потрібні ходунки або милиці
Ступінь 5	Нездатний стояти, прикутий до ліжка чи інвалідного візка
Сечовипускання	
Ступінь 0	Норма
Ступінь 1	Нерішучість, терміновість або частота
Ступінь 2	Періодичне нетримання або затримка сечі
Ступінь 3	Повне нетримання або затримка сечі
Дефекація	
Ступінь 0	Норма
Ступінь 1	Невеликі закрепи, реагують на проносні засоби
Ступінь 2	Періодичне нетримання або сильний закрепи
Ступінь 3	Повне нетримання

у разі тотального роз'єднання або емболізації фістули, чи неповна оклюзія, у випадку залишкового артеріовенозного шунтування).

Для порівняння клінічних результатів до та після лікування використовували модифіковану шкалу Aminoff–Logue (mALS) (табл. 1).

Враховуючи модифіковану шкалу Aminoff–Logue, пацієнти були розподілені на три категорії:

- стан покращився,
- залишився без змін,
- погіршився.

Результат лікування у випадку покращення неврологічного дефіциту вважали задовільним, коли залишався незмінним або погіршувався – незадовільним. Пацієнтам з порушеннями сечовипускання та ерекції були проведені консультації уролога та/або нефролога для оцінювання наявності супутніх захворювань.

Статистичний аналіз проводили за допомогою програмного забезпечення SPSS v. 24 («SPSS Inc.», США). Дані представлені у вигляді середніх значень. Для порівняння безперервних змінних застосовували критерій Манна–Уїтні. Значення $p < 0,05$ вважали статистично значущим.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У досліджуваній групі було 30 (68,2%) чоловіків і 14 (31,8%) жінок віком 32 – 67 років, середній вік яких становив 59,6 року. У 6 (13,6%) пацієнтів виявлені СДАВФ шийного відділу хребта, у 20 (61,9%) – грудного, у 15 (21,1%) – поперекового та у 3 (6,8%) – крижового.

Усі пацієнти мали неврологічну симптоматику на момент госпіталізації. Найпоширенішим початковими симптомами СДАВФ були порушення ходи, сенсорні порушення та парестезії (відчуття печіння в ногах), які спостерігались у 21 (32,5%), 11 (25,0%) та 9 (20,5%) пацієнтів відповідно (табл. 2). Проблеми сечовипускання або еректильна дисфункція як прояв захворювання спостерігали у 6 (13,6%) випадках (рис. 1).

Слід зазначити, що в одного пацієнта із СДАВФ та ураженням крижового відділу зафіксовано спонтанну еякуляцію після фізичного навантаження.

Час між проявами захворювання до діагностики залежав від первинних проявів та коливався від 4 до 29 міс (середня тривалість – 21,2). У пацієнтів із порушеннями чутливості та парестезією він становив 24,2 міс, а при початковому моторному дефіциті – 5,1 міс.

Найпоширенішими симптомами на момент встановлення остаточного діагнозу були:

- порушення сечовипускання – у 36 (81,8%) пацієнтів,
- парапарез – у 37 (84,1%),
- порушення чутливості – у 30 (68,1%),
- проблеми з дефекацією – у 17 (38,6%),
- біль у спині та ногах – у 21 (47,8%),
- еректильна дисфункція – в 11 (25,0%) пацієнтів.

Ендоваскулярну емболізацію проведено 27 (61,4%) пацієнтам, 17 (38,6%) хворим – мікрохірургічне роз'єднання (рис. 2). У 33 (75,0%) випадках проведена повна оклюзія фістул, в 11 (25,0%) осіб після ендоваскулярної емболізації відзначено значне зменшення кровотоку після процедури. Неврологічне погіршення після процедури виникло

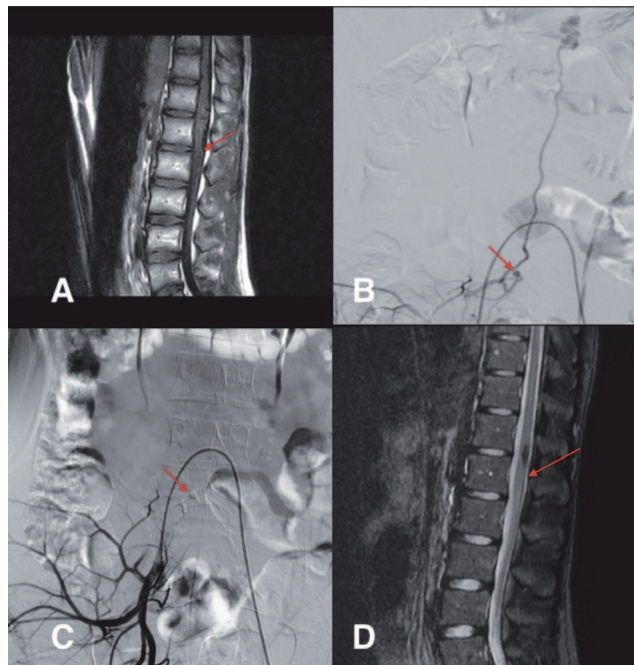


Рис. 1. Чоловік 33 років із СДАВФ мозкового конуса, що дебютував слабкістю ніг та еректильною дисфункцією. Через 6 міс стан погіршився до важкого парапарезу, парестезії обох ніг і промежини, затримки сечі та калу. Діагноз було підтверджено за допомогою МРТ (А, стрілка) та спінальної ангіографії (В), які також виявили асоційовану аневризму (В, стрілка). Пацієнту проведено ендоваскулярну емболізацію з повною оклюзією СДАВФ та аневризми (С, стрілка). У післяопераційний період відбулося значне неврологічне покращення зі зменшенням розладів сечовипускання, дефекації та залишковим легким парезом правої гомілки. Контрольна МРТ не виявила ознак СДАВФ (D, стрілка)

Таблиця 2

Початкові прояви спінальних дуральних артеріовенозних фістул

Симптом	Кількість пацієнтів, абс. число (%)
Порушення ходи	21 (32,5)
Порушення чутливості	11 (25,0)
Парестезія	9 (20,5)
Парапарез	7 (15,9)
Біль у попереку	7 (15,9)
Біль у нозі	6 (13,6)
Слабкість ноги	5 (11,4)
Порушення сечовипускання	4 (10,6)
Еректильна дисфункція	2 (6,8)
М'язові спазми	1 (2,3)

у 17 (38,6%) пацієнтів, але у 15 (88,2%) з них воно було транзиторним, а у 2 (11,8%) залишилося без динаміки.

СДАВФ, які були повністю виключені, мали задовільний клінічний результат, а саме: у 31 (93,9%) із 33 пацієнтів лише 6 (54,5%) осіб після неповної

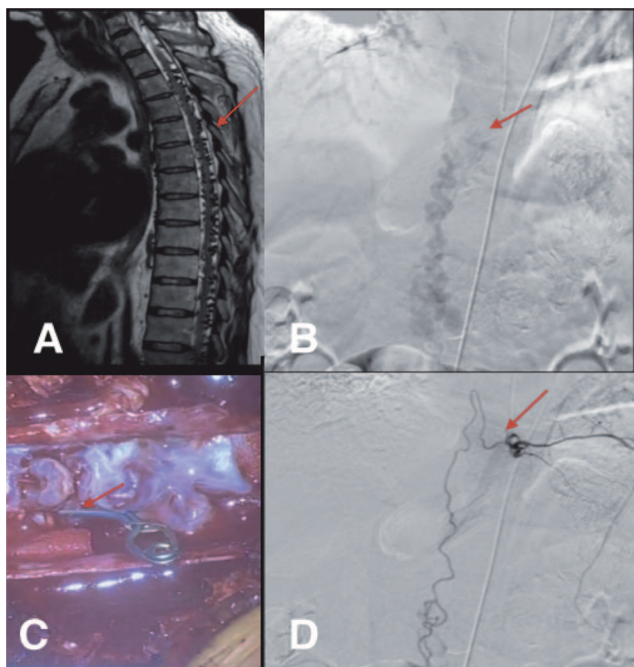


Рис. 2. Чоловік 50 років, госпіталізований з нижнім парапарезом, парестезіями промежини та лівої ноги, затримкою сечі та калу. МРТ (А, стрілка) виявила виражений венозний застій у спинному мозку та підозру на СДАВФ (В), спінальна ангиографія на рівні сегментарної артерії L2 зліва виявила локалізацію фістули (В, стрілка).

Пацієнту проведено мікrohrургічне роз'єднання фістули кліпсою (С) з повною оклюзією СДАВФ (D, стрілка), що було підтверджено ангиографією. Післяопераційний період супроводжувався неврологічним поліпшенням зі зменшенням розладів сечовипускання, дефекації та залишковим легким парезом лівої гомілки.

оклюзії мали задовільні результати лікування на момент виписки.

Неврологічна оцінка за модифікованою шкалою Aminoff–Logue виявила покращення всіх трьох доменів, незважаючи на 9 випадків, в яких неврологічний дефіцит залишався без змін, або погіршився (табл. 3).

Зменшення розладів сечовипускання залежало від радикальності оклюзії СДАВФ, тривалості симптомів, а також неврологічних ускладнень після процедури, і спостерігалися у 19 із 36 пацієнтів, ерекційна функція покращилася у 6 з 11 чоловіків. У 17 (47,3 %) хворих спостерігали залишкові розлади сечовипускання та у 5 (45,5 %) – ерекції; з них в 11 (64,7 %) пацієнтів – після тотального виключення фістули, що, ймовірно, було наслідком тривалого венозного застою та незворотного пошкодження нейронів.

Результати дослідження підтвердили, що СДАВФ є найпоширенішими мальформаціями спинного мозку та рідко діагностованою патологією, яка за відсутності лікування є причиною значної інвалідизації. Отже, незважаючи на широке впровадження МРТ та спінальної ангиографії, середня тривалість симптомів становила 21,2 міс від початку до встановлення діагнозу, що схоже з даними більшості великих серій за останні 20 років [8–11].

СДАВФ – це набуті розлади з невідомою патофізіологією, які характеризуються наявністю патологічного шунта між корінцево-менінгеальною артерією, яка кровопостає спинномозковий корінець, мозкові оболонки й іноді спинний мозок, з корінцевою веною в ділянці міжхребцевого отвору. Постійне артеріальне шунтування у вени є причиною венозного застою з інтрамедулярним набряком, що веде до прогресуючої мієлопатії [7]. Локалізація СДАВФ найбільш поширена в нижньому грудному та поперековому відділах і на відміну від шийного відділу, де є численні венозні відтоки [12], венозний застій у цих ділянках поширюється каудокраніально з початковими ознаками ураження мозкового конуса, зокрема проблемами з сечовипусканням, анестезією сідниць і промежини, порушенням ходи тощо [7].

Враховуючи рідкість СДАВФ та їх неспецифічні симптоми, особливо на ранніх стадіях, правильний діагноз є вирішальним, оскільки успішна оклюзія фістули є важливим прогностичним фактором результату лікування [8]. Говорячи про СДАВФ з урологічної точки зору, важливо зазначити, що симптоми ураження крижового сегмента спинного мозку – утруднення сечовипускання, нетримання калу, спонтанна еякуляція або втрата чутливості в промежині є ознаками, які дозволяють запідозрити цю патологію [6]. На жаль, остаточна діагностика даного захворювання лише за допомогою МРТ є складною, і для виключення патологічного шунтування, КТ-ангиографія та МР-ангиографія нерідко є обов'язковими [13]. Крім того, СДАВФ можуть імітувати симптоми гіперлазії передміхурової залози, сенсорної полінейропатії, гострої або хронічної запальної демієлінізуючої полінейропатії, пухлини спинного мозку та грижі міжхребцевого диска, і їх слід виключити у разі підозри [8, 14].

ВИСНОВКИ

Спінальні дуральні артеріовенозні фістули – рідкісне судинне захворювання спинного мозку, яке слід враховувати у разі дисфункції сечового міхура та прогресуючої мієлопатії.

Раннє втручання та усунення патологічного артеріовенозного шунтування є необхідним для покращення неврологічних порушень, однак розлади сечовипускання залишаються у половини пацієнтів навіть після успішного лікування.

Таблиця 3

Оцінка неврологічного стану після лікування спінальних дуральних артеріовенозних фістул

Домен	Перед лікуванням	Після лікування	p
mALS хода (0–5)	2,61±1,24	1,51±1,31	0,0016
mALS сечовипускання (0–3)	1,61±1,01	1,21±0,89	0,0432
mALS дефекація (0–3)	1,81±0,92	1,02±0,81	0,0241

Відомості про авторів

Щеглов Дмитро Вікторович – д-р мед. наук, нейрохірург, директор, ДУ «Науково-практичний центр ендovasкулярної нейрорентгенохірургії НАМН України», м. Київ

ORCID: 0000-0003-1465-8738

Свиридюк Олег Євгенович – канд. мед. наук, нейрохірург, ст. наук. співроб., ДУ «Науково-практичний центр ендovasкулярної нейрорентгенохірургії НАМН України», м. Київ

ORCID: 0000-0001-7455-0396

Слободян Олеся Валентинівна – нейрохірург, ДУ «Науково-практичний центр ендovasкулярної нейрорентгенохірургії НАМН України», м. Київ

ORCID: 0000-0003-3954-6759

Самоненко Юрій Михайлович – нейрохірург, ДУ «Науково-практичний центр ендovasкулярної нейрорентгенохірургії НАМН України», м. Київ

ORCID: 0000-0002-2146-220X

Гудим Максим Степанович – нейрохірург, ДУ «Науково-практичний центр ендovasкулярної нейрорентгенохірургії НАМН України», м. Київ

ORCID: 0000-0001-8224-8314

Виваль Микола Богданович – нейрохірург, ст. наук. співроб., ДУ «Науково-практичний центр ендovasкулярної нейрорентгенохірургії НАМН України», м. Київ. *E-mail: vyval_mukola@ukr.net*

ORCID: 0000-0002-9428-4678

REFERENCES / ПОСИЛАННЯ

- Peng Y, Ren Y, Hou J, Zhang C, He M, Huang B, Chen T, Li J. Clinical outcomes and prognostic factors in the surgical treatment of spinal dural arteriovenous fistulas: a retrospective study of 118 patients. *Sci Rep.* 2023;13(1):18266. doi: 10.1038/s41598-023-45599-x.
- Bao YH, Ling F. Classification and therapeutic modalities of spinal vascular malformations in 80 patients. *Neurosurgery.* 1997;40(1):75-81. doi: 10.1097/00006123-199701000-00017.
- Clark S, Powell G, Kandasamy J, Lee M, Nahser H, Pigott T. Spinal dural arteriovenous fistulas--presentation, management and outcome in a single neurosurgical institution. *Br J Neurosurg.* 2013;27(4):465-70. doi: 10.3109/02688697.2012.752433.
- Cecchi PC, Musumeci A, Faccioli F, Bricolo A. Surgical treatment of spinal dural arterio-venous fistulae: long-term results and analysis of prognostic factors. *Acta Neurochir (Wien).* 2008;150(6):563-70. doi: 10.1007/s00701-008-1560-7.
- Jellema K, Tijssen CC, Sluzewski M, van Asbeck FW, Koudstaal PJ, van Gijn J. Spinal dural arteriovenous fistulas--an underdiagnosed disease. A review of patients admitted to the spinal unit of a rehabilitation center. *J Neurol.* 2006;253(2):159-62. doi: 10.1007/s00415-005-0936-3.
- Jellema K, Sluzewski M, van Rooij WJ, Tijssen CC, Beute GN. Embolization of spinal dural arteriovenous fistulas: importance of occlusion of the draining vein. *J Neurosurg Spine.* 2005;2(5):580-3. doi: 10.3171/spi.2005.2.5.0580.
- Krings T, Coenen VA, Weinzierl M, Reinges MH, Mull M, Thron A, et al. Spinal dural arteriovenous fistula associated with a spinal perimedullary fistula: case report. *J Neurosurg Spine.* 2006;4(3):241-5. doi: 10.3171/spi.2006.4.3.241.
- Jablawi F, Schubert GA, Dafotakis M, Pons-Kühnemann J, Hans FJ, Mull M. Long-Term Outcome of Patients with Spinal Dural Arteriovenous Fistula: The Dilemma of Delayed Diagnosis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2020;41(2):357-63. doi: 10.3174/ajnr.A6372.
- Saladino A, Atkinson JL, Rabinstein AA, Piepgras DG, Marsh WR, Krauss WE, et al. Surgical treatment of spinal dural arteriovenous fistulae: a consecutive series of 154 patients. *Neurosurgery.* 2010;67(5):1350-7. doi: 10.1227/NEU.0b013e3181ef2821.
- Steinmetz MP, Chow MM, Krishnaney AA, Andrews-Hinders D, Benzel E, Masaryk T, et al. Outcome after the treatment of spinal dural arteriovenous fistulae: a contemporary single-institution series and meta-analysis. *Neurosurgery.* 2004;55:77-87.
- Sherif C, Gruber A, Bavinski G, Standhardt H, Widhalm G, Gibson D, et al. Long-term outcome of a multidisciplinary concept of spinal dural arteriovenous fistulae treatment. *Neuroradiology.* 2008;50(1):67-74. doi: 10.1007/s00234-007-0303-4.
- Khurana VG, Perez-Terzic CM, Petersen RC, Krauss WE, et al. Singing paraplegia: a distinctive manifestation of a spinal dural arteriovenous fistula. *Neurol.* 2002;58:1279-81. doi: 10.1212/WNL.58.8.1279.
- Wakao N, Imagama S, Ito Z, Wang C, Li G, He C, et al. Clinical outcome of treatments for spinal dural arteriovenous fistulas: results of multivariate analysis and review of the literature. *Spine (Phila Pa 1976).* 2012;37(6):482-8. doi: 10.1097/BRS.0b013e31822670df.
- Sheikh SI, Busl KM, Ning M, Venna N. Spinal dural arteriovenous fistula mimicking prostate hyperplasia. *J Emerg Med.* 2011;41(6):e137-40. doi: 10.1016/j.jemermed.2008.05.017.

Стаття надійшла до редакції 10.11.2023. – Дата першого рішення 17.11.2023. – Стаття подана до друку 22.12.2023

Ензимологічні дослідження функціонального стану паренхіми нирок у дітей молодшої вікової групи із вродженим мегауретером

Л. Я. Мигаль, Г. Г. Нікуліна, В. Ф. Петербургський, О. А. Каліщук, І. Є. Сербіна
ДУ «Інститут урології імені академіка О. Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ

Мета дослідження: визначення рівнів активності загальної N-ацетил- β -D-глюкозамінідази (НАГ), її термостабільного ізоферменту НАГ В та β -галактозидази (β -Гал) як ензимологічних критеріїв функціонального стану паренхіми нирки, зокрема її каналцевого відділу, у сечі дітей молодшої вікової групи із вродженим мегауретером (МУ) залежно від ступеня пригнічення уродинаміки верхніх сечових шляхів (ВСШ).

Матеріали та методи. до реконструктивного лікування було обстежено 103 дитини віком від 0,5 до 15 років з різними клінічними варіантами вродженого МУ. За ступенем пригнічення уродинаміки ВСШ пацієнтів було розподілено на три групи: 1-а група – 32 хворих з I ступенем (початковим), 2-а група – 41 дитина з II ступенем (середнім), 3-я група – 30 пацієнтів із III ступенем (вираженим). до групи контролю включено 25 практично здорових дітей.

Пацієнтів було розподілено за віком на дві підгрупи. до підгрупи «а» увійшли 29 хворих віком від 0,5 до 3 років (середній вік – $1,4 \pm 0,5$ року), з них у 1-й групі обстежено 9 пацієнтів, у 2-й групі – 13, у 3-й групі – 7 хворих. У підгрупу «б» включено 74 дитини віком від 4 до 15 років (середній вік – $8,3 \pm 1,5$ року).

Ензимологічну активність у ранковій порції сечі у пацієнтів визначали колориметричним методом. Статистичне оброблення даних проводили після аналізу відповідності їх розподілу до нормального.

Результати. Встановлено, що загальна активність НАГ та активність НАГ В у сечі всіх хворих на вроджений МУ із I ступенем пригнічення уродинаміки ВСШ незалежно від віку вірогідно перевищували за середніми даними аналогічні показники у контрольній групі ($p < 0,05 - 0,001$). У дітей, хворих на вроджений МУ із II ступенем пригнічення уродинаміки ВСШ, незалежно від віку зареєстровано аналогічну спрямованість змін рівнів активності всіх ферментів, що досліджувалися, порівняно з пацієнтами 1-ї групи ($p < 0,02 - 0,001$). Загальна активність НАГ, активність НАГ В та β -Гал у сечі хворих із III ступенем пригнічення уродинаміки ВСШ вірогідно перевищували аналогічні показники порівняно з пацієнтами 2-ї групи незалежно від їх віку ($p < 0,001$).

Результати дослідження засвідчили, що у пацієнтів із I ступенем пригнічення уродинаміки ВСШ поміж віковими групами статистичної вірогідності змін рівнів активності ферментів, що досліджувалися, не зареєстровано. У дітей віком до 3-х років із III ступенем пригнічення уродинаміки ВСШ рівні активності всіх ферментів вірогідно перевищували аналогічні показники у групі хворих віком від 3-х років ($p < 0,05 - 0,001$). У сечі пацієнтів віком до 3-х років із II ступенем пригнічення уродинаміки ВСШ рівні активності ферментів НАГ та НАГ В також статистично вірогідно перевищували аналогічні показники хворих дітей віком після 3-х років ($p < 0,01$).

Заключення. Інтенсивність підвищення сечової активності НАГ, її термостабільного ізоферменту НАГ В та β -Гал у пацієнтів віком до 3-х років порівняно з групою хворих віком після 3-х років збільшується з підвищенням ступеня пригнічення уродинаміки ВСШ, що доцільно враховувати під час проведення лікування.

Ключові слова: вроджений мегауретер, діти молодшого віку, ензими, сеча.

Enzymological studies of the functional state of the kidney parenchyma in children of the younger age group with congenital megaureter

L. Ya. Myhal, H. H. Nikulina, V. F. Petersburgsky, O. A. Kalishchuk, I. Ye. Serbina

The objective: to determine the activity levels of total N-acetyl- β -D-glucosaminidase (NAG), its heat-stable isoenzyme NAG B and β -galactosidase (β -Gal) as enzymological criteria of the functional state of the kidney parenchyma, in particular its tubular part, in the urine of younger children age group with congenital megaureter (MU) depending on the degree of suppression of the urodynamics of the upper urinary tract (UUT).

Materials and methods. Before reconstructive treatment 103 children aged 0.5 to 15 years with various clinical variants of congenital MU were examined. According to the degree of suppression of urodynamics of the UUT, the patients were divided into three groups: 1st group – 32 patients with I degree (initial degree), 2nd group – 41 children with II degree (medium one), 3rd group – 30 patients with III degree (expressed one). The control group included 25 practically healthy children.

Patients were divided into two subgroups by age. Subgroup “a” included 29 patients aged from 0.5 to 3 years (average age – 1.4 ± 0.5 years), of which 9 patients were examined in the 1st group, 13 persons – in the 2nd group, in 3d group – 7 patients. Subgroup “b” included 74 children aged 4 to 15 years (average age – 8.3 ± 1.5 years).

Enzymological activity of the morning portion of urine in patients was determined by the colorimetric method. Statistical processing of data was performed after analyzing the conformity of their distribution to normality.

Results. It was established that the total activity of NAG and the activity of NAG B in the urine of all patients with congenital MU with the I degree of suppression of urodynamics of the UUT, regardless of age, probably exceeded the average data of similar indicators in the control group ($p < 0.05 - 0.001$). In children with congenital MU with II degree suppression of urodynamics of

the UUT, regardless of age, a similar trend of changes in the activity levels of all the studied enzymes was determined, compared to patients of the 1st group ($p < 0.02-0.001$). The total activity of NAG, the activity of NAG B and β -Gal in the urine of patients with III degree of suppression of urodynamics of the UUT probably exceeded similar indicators compared to patients of the 2nd group regardless of the age ($p < 0.001$). The results of the study showed that in patients with the I degree of suppression of urodynamics of the UUT between age groups there was no statistical probability of changes in the activity levels of the studied enzymes. In children under 3 years of age with III degree of inhibition of urodynamics of the UUT the levels of enzyme activity probably exceeded similar indicators in the group of patients of 3 years old and over ($p < 0.05-0.001$). Enzyme activity levels of NAG and NAG B in the urine of patients under 3 years old with II degree of suppression of urodynamics of the UUT also statistically significantly exceeded the similar indicators of sick children over 3 years old ($p < 0.01$).

Conclusions. The intensity of the increase in the urinary activity of NAG, its thermostable isoenzyme NAG B and β -Gal in patients under 3 years old compared to the group of patients over the age of 3 years grows with an increase in the degree of suppression of the urodynamics of the UUT, which should be taken into account during treatment.

Keywords: congenital megacureter, young children, enzymes, urine.

Первинний або вроджений мегауретер (МУ) посідає чільне місце за частотою патологічних обструктивних станів верхніх сечових шляхів (ВСШ) [1] та є однією з найбільш складних проблем в урології дитячого віку, особливо у дітей перших місяців та років життя [2, 3]. Серед усієї перинатальної патології кількість хворих із вродженим МУ постійно збільшується. Під МУ розуміють стійке розширення сечоводу, збільшення його довжини з численними вигинами і порушенням скорочувальної здатності, що зумовлено природженою перешкодою до виділення сечі внаслідок дисплазії тканини сечоводу або в результаті міхурово-сечовідного рефлюксу [2, 3]. Тобто, вроджений МУ може сформуватися як в результаті стенозу сечовідно-міхурового з'єднання, так і в результаті міхурово-сечовідного рефлюксу (МСР) високих ступенів.

Морфологічною основою всіх варіантів первинного вродженого МУ у дітей є зменшення кількості гладеньких елементів у м'язовому прошарку сечоводу і водночас збільшення у ньому кількості сполучнотканинних структур. Скорочувальна сила сечоводу стає різко пригніченою аж до атонії. Пригнічена перистальтична активність сечоводу у поєднанні з вродженою обструкцією сечоводу (нерефлюксуючий МУ – НРМУ) або з вродженим МСР (рефлюксуючий МУ – РМУ) зумовлює тяжкий ступінь уродинамічних розладів. Стаз сечі підсилює дилатацію не тільки цього сегмента сечоводу, а й призводить до помітного розширення проксимального відділу сечоводу. Це, зі свого боку, призводить до стазу сечі у нирковій мисці та порушенню відтоку з неї сечі, що може поступово спричинювати розвиток дилатації ниркової миски з наступною дистрофією паренхіми нирки та сприяти розвитку внутрішньосистемного тиску, порушенню внутрішньониркової гемодинаміки, розвитку та прогресуванню гіпоксично-ішемічних процесів у паренхімі нирки, фіброзу та склерозу ниркової тканини у подальшому [4].

Ризик ушкодження паренхіми нирки у таких хворих збільшується відповідно до ступеня та тривалості внутрішньомискового тиску, тобто відповідно ступенів пригнічення уродинаміки ВСШ. Особливо серйозні наслідки мають ці ускладнення у дітей молодшої вікової групи (до 3-х років), враховуючи той факт, що у дітей перших місяців та років життя спостерігається незрілість нефрону як структурної одиниці паренхіми нирки [2, 3]. Саме тому рання діагностика порушення функціонального стану паренхіми нирки у дітей із вродженим МУ, особливо у дітей молодшого віку, та

відповідно своєчасне здійснення на цій підставі адекватного лікування не втрачає своєї актуальності.

Отже, підвищення ефективності лікування дітей із вродженим МУ становить не лише медичну, а й соціальну проблему з огляду на те, що її вирішення буде сприяти зменшенню кількості випадків інвалідизації у таких хворих.

Як відомо, у дітей обидва варіанти МУ (НРМУ, РМУ) характеризуються спільною рисою – дилатацією сечоводу та відрізняються в уродинамічному плані. Водночас у дітей молодшого віку суттєвої різниці між варіантами МУ щодо рівнів сечової активності деяких ферментів та екскреції деяких цитокінів, незважаючи на їхній високий рівень, не встановлено [5, 6].

Виникненню та прогресуванню патологічних змін паренхіми нирки неодмінно передують, а потім і супроводжують ішемічні процеси у зоні ураження. Відомо також, що метаболічна відповідь у вигляді реакції насамперед ферментних систем каналцевого апарату нирок на розвиток гіпоксичних процесів є найбільш ранньою та найбільш інформативною [7–9].

Отже, ранні порушення метаболізму в нирці, що спровоковані ішемією, можна виявити під час дослідження у сечі активності ферментів каналцевого нефротелію, таких, як ензими лізосомного походження. Серед лізосомних ферментів найбільш діагностично значущими є дослідження в сечі активності лізосомних гідролаз: загальної N-ацетил- β -D-глюкозамінідази (НАГ), її термостабільного ізоферменту НАГ В та β -галактозидази (β -Гал), що розташовані переважно вздовж звивистих проксимальних каналців. Така локалізація ферментів насамперед пов'язана з їхньою функціональною та метаболічною обумовленістю – гідролізом кінцевих залишків глікобіополімерів з наступною їх реабсорбцією.

Як НАГ, НАГ В, так і β -Гал є органелоспецифічними ферментами для лізосом та близькими поміж собою у функціональному відношенні, але різними за ступенем зв'язку з мембраною цієї клітинної органели: НАГ – частково пов'язана з мембраною лізосом, а β -Гал – розчинена у матриксі цієї органели. Реноспецифічні властивості перелічених ферментів підтверджено як в експериментальних, так і в клінічних дослідженнях [10–14].

Складність застосування традиційних методів обстеження у новонароджених та у дітей перших місяців та років життя обґрунтовує актуальність застосування неінвазивних, нешкідливих, безболісних, точних та інформативних методів дослідження. Саме таким вимогам відповідають ферментативні методи [2, 3].

Незважаючи на те, що на сьогодні пошук діагностично інформативних, безпечних та неінвазивних біомаркерів раннього ушкодження паренхіми нирок постійно триває, у доступній вітчизняній та іноземній фаховій літературі не знайдено публікацій щодо особливостей змін функціонального стану канальцевого нефротелію за ензимологічними критеріями у дітей молодшої вікової групи із вродженим МУ [15–20].

Мета дослідження: визначення рівнів активності загальної НАГ, її термостабільного ізоензиму НАГ В та β -Гал як ензимологічних критеріїв функціонального стану паренхіми нирки, зокрема її канальцевого відділу, у сечі дітей молодшої вікової групи із вродженим МУ залежно від ступеня пригнічення уродинаміки ВСШ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У відділі дитячої урології та в лабораторії біохімії ДУ «Інститут урології імені академіка О. Ф. Возіанова НАМН України» обстежено 103 дитини з різними клінічними варіантами вродженого МУ віком від 0,5 до 15 років (протокол дослідження ухвалено локальною комісією з питань біоетики). Враховуючи ступінь пригнічення уродинаміки ВСШ у дітей із вродженим МУ, який визначено за шкалою ультразвукової бальної оцінки з урахуванням діаметра сечоводу у верхній та нижній третинах, розміру ниркової миски та товщини ниркової паренхіми, з I ступенем (початковим) було 32 хворих, з II ступенем (середнім) – 41 хворий, з III ступенем (вираженим) – 30 хворих.

До 3 років (0,5 міс – 3 роки) обстежено 29 хворих (підгрупа «а»), з них у 1-й групі обстежено 9 пацієнтів, у 2-й – 13, у 3-й – 7 хворих; після 3 років (4–15 років) обстежено 74 пацієнти (підгрупа «б»). Середній вік хворих підгрупи «а» становив $1,4 \pm 0,5$ року, підгрупи «б» – $8,3 \pm 1,5$ року, хлопчики в обох цих підгрупах хворіли частіше, ніж дівчатка. До групи контролю увійшли 25 практично здорових дітей з нормальними аналізами сечі та без органічних захворювань нирок в анамнезі. Функція нирок пацієнтів на момент дослідження збережена, атак гострого або загострення хронічного пієлонефриту не спостерігалось.

Критерії виключення з дослідження: діти із вторинним МУ, зумовленим клапанами задньої уретри, спінальним сечовим міхуром та дисфункцією сечового міхура.

Загальноклінічне обстеження хворих проводили із визначенням скарг, анамнезу, фізикального обстеження дитини, лабораторного та бактеріологічного досліджень.

Дослідження активності НАГ, НАГ В та β -Гал у ранковій порції сечі, яка була отримана після фізіологічного сечовипускання, здійснювали до реконструктивного лікування. Ензимологічну активність НАГ, НАГ В та активність β -Гал сечі визначали колориметричним методом, результати розраховували у мкмоль пара-нітрофенолу, що утворився протягом 1 год інкубації, із розрахунку на 1 ммоль креатиніну сечі, який визначали за кольоровою реакцією Яффе з пікриновою кислотою (мкмоль/год/ммоль креатиніну) [21]. Розрахунок активності ензимів у сечі хворих у відносних одиницях, тобто на ммоль креатиніну сечі, проводили з метою виключення впливу на кінцевий результат різних об'ємів діурезу.

Статистичне оброблення даних проводили після аналізу відповідності їхнього розподілу до нормального. Оцінювали середню арифметичну величину та її похибку ($M \pm m$). Статистичну вірогідність результатів досліджень оцінювали за t-критерієм Стьюдента за допомогою програмного забезпечення Microsoft Excel, порогом значущості відмінностей вважали $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Отримані результати продемонстрували, що загальна активність НАГ та активність НАГ В у всіх хворих на вроджений МУ із I початковим ступенем пригнічення уродинаміки ВСШ незалежно від вікових особливостей статистично вірогідно перевищували за середніми даними аналогічний показник у контрольній групі ($p < 0,05–0,001$) (таблиця).

За літературними даними та за результатами наших власних експериментальних даних, інтенсивність кровопостачання нирок критично впливає на інтенсивність їхніх метаболічних процесів [8, 9, 12–14]. Отже, навіть незначні прояви гіпоксично-ішемічних розладів (початковий ступінь пригнічення уродинаміки ВСШ) суттєво впливають на активність ферментів епітелію проксимальних канальців нирок, насамперед на активність ферментів лізосом – індикаторів функціонального стану канальцевого відділу нефрону, що співпадає як з нашими попередніми роботами, так і з думкою інших авторів [22–26].

У дітей обох вікових груп, хворих на вроджений МУ, із II (середнім) ступенем пригнічення уродинаміки ВСШ зареєстровано аналогічну спрямованість змін рівнів активності всіх ферментів, що досліджувалися, порівняно з даними пацієнтів із I ступенем пригнічення уродинаміки ВСШ ($p < 0,02–0,001$). Виявлено, що загальна активність НАГ, активність НАГ В та β -Гал у хворих із III ступенем пригнічення уродинаміки ВСШ порівняно з пацієнтами із II ступенем пригнічення статистично вірогідно перевищували аналогічні показники у всіх групах хворих незалежно від їхнього віку ($p < 0,001$).

Отже, найбільше підвищення активності лізосомних ензимів сечі в обох вікових групах (до 3-х років та після 3-х років) зареєстровано у хворих із III ступенем пригнічення уродинаміки ВСШ, найменше підвищення активності – у хворих із I ступенем пригнічення уродинаміки ВСШ (див. таблицю).

Що стосується вікових особливостей рівнів активності ензимів лізосом сечі, то у хворих із I ступенем пригнічення уродинаміки ВСШ між групами до 3-х років та після 3-х років статистично вірогідних змін не зареєстровано. Можливо це обумовлено незначною кількістю пацієнтів у віковій групі до 3-х років (9 хворих). Водночас у дітей із III ступенем пригнічення уродинаміки ВСШ рівні активності загальної НАГ, НАГ В та β -Гал, тобто всіх ферментів, що досліджувалися, у пацієнтів віком до 3-х років статистично вірогідно перевищували аналогічні показники у хворих дітей віком після 3-х років ($p < 0,05–0,001$). Для рівнів активності як загальної НАГ, так і активності НАГ В у сечі хворих із II ступенем пригнічення уродинаміки ВСШ у пацієнтів віком до 3-х років їх рівні також ста-

Активність лізосомних ферментів загальної N-ацетил- β -D-глюкозамінідази, її термостабільного ізоферменту НАГ В та β -галактозидази у сечі дітей різних вікових груп із вродженим мегауретером залежно від ступеня пригнічення уродинаміки верхніх сечових шляхів (I–III ст.), M±m

Клінічні групи хворих		Активність лізосомних ферментів (у мкмоль/год/ммоль креатиніну)		
		НАГ	НАГ В	β -Гал
Хворі на вроджений МУ з різним ступенем пригнічення уродинаміки ВСШ	Ia, n=9	14,5±1,1	5,1±0,5	12,3±1,6
	Iб, n=23	14,7±0,8	4,3±0,6	11,4±0,7
	IIa, n=13	25,9±1,1	11,3±0,9	18,7±1,3
	IIб, n=28	19,8±1,6	7,1±0,7	18,3±1,1
	IIIa, n=7	79,0±2,6	24,8±1,7	31,7±0,8
	IIIб, n=23	47,1±2,7	14,7±1,3	27,6±1,2
Практично здорові діти (контроль – К)	K, n=25	11,6 ± 0,7	1,6 ± 0,1	9,6±0,7
Вірогідність відмінностей	p1a-к <	0,05	0,001	–
	p1б-к <	0,01	0,001	–
	pIIa-1a <	0,001	0,001	0,02
	pIIб-1б <	0,01	0,001	0,001
	pIIIa-IIa <	0,001	0,001	0,001
	pIIIб-IIб <	0,001	0,001	0,001
	p1a-1б <	–	–	–
	pIIa-IIб <	0,01	0,01	–
pIIIa-IIIб <	0,001	0,001	0,05	

Примітки: а – пацієнти до 3-х років; б – пацієнти після 3-х років.

тистично вірогідно перевищували аналогічні показники у дітей віком після 3-х років ($p < 0,01$).

Отже, порівняльний аналіз груп хворих дітей із вродженим МУ до 3-х років та після 3-х років продемонстрував, що статистично підтвержене підвищення рівнів активності ензимологічних показників сечі як індикаторів функціонального стану каналцевого нефротелію у пацієнтів до 3-х років порівняно з дітьми після 3-х років залежить від ступеня пригнічення уродинаміки ВСШ, тобто ймовірно від вираженості патологічних змін у паренхімі нирки, що, на нашу думку, доцільно враховувати заради поліпшення ефективності реконструктивних лікувальних заходів у цих пацієнтів у подальшому.

Отримані результати щодо важливості визначення рівнів активності умовно реноспецифічних ензимів таких, як ензими лізосом НАГ, НАГ В та β -Гал у сечі як дітей, так і дорослих із захворюваннями урологічного профілю узгоджуються з даними наших попередніх досліджень та результатами інших авторів [3, 4, 6, 7, 10, 12,

13, 15, 23, 24, 26]. Проте ні в наших попередніх публікаціях, ні в роботах інших авторів не йшлося про дослідження активності ензимів лізосом у сечі дітей із вродженим МУ, по-перше, саме у дітей молодшого віку та, по-друге, залежно від ступеня пригнічення уродинаміки ВСШ.

ВИСНОВКИ

1. Інтенсивність підвищення активності лізосомальних ензимів сечі – загальної НАГ, її термостабільного ізоензиму НАГ В та β -Гал, які свідчать про функціональний стан каналцевого сегмента нефрону на момент дослідження, у хворих дітей із вродженим МУ до 3-х років порівняно з дітьми після 3-х років збільшується у міру збільшення ступеня пригнічення уродинаміки ВСШ.

2. Виявлені особливості змін рівнів активності лізосомних ензимів залежно від ступеня пригнічення уродинаміки ВСШ та від віку пацієнтів доцільно використовувати задля оптимізації лікувальної тактики індивідуально у кожної дитини із вродженим МУ.

Відомості про авторів

Мигаль Людмила Якимівна – канд. мед. наук, ст. наук. співробітник, лабораторія біохімії, ДУ «Інститут урології імені академіка О. Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ; тел.: (044) 486-54-03. *E-mail: kto1@ukr.net*
ORCID: 0009-0007-2414-3291

Нікуліна Галина Григорівна – д-р біол. наук, проф., завідувачка, лабораторія біохімії, ДУ «Інститут урології імені академіка О. Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ; тел.: (044) 486-54-76. *E-mail: 0675076531@ukr.net*
ORCID: 0000-0002-5189-5604

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

Калішук Олександр Аркадійович – канд. мед. наук, ст. наук. співроб., відділ дитячої урології, ДУ «Інститут урології імені академіка О. Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ; тел.: (044) 412-15-45. *E-mail: oles01@ukr.net*
ORCID: 0009-0004-3646-1164

Сербіна Ірина Євгенівна – наук. співроб., лабораторія біохімії, ДУ «Інститут урології імені академіка О. Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ; тел.: (044) 486-54-03. *E-mail: irinaserbina@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-1678-348X

Information about the authors

Myhal Lyudmila Ya. – PhD, Senior Researcher, Laboratory of Biochemistry, SI «Academician O.F. Vozianov Institute of Urology of National Academy of Sciences of Ukraine», Kyiv; tel.: (044) 486-54-03. E-mail: ktv1@ukr.net

ORCID: 0009-0007-2414-3291

Nikulina Halyna H. – PhD, DSc, Professor, Head of Biochemistry Laboratory, SI «Academician O.F. Vozianov Institute of Urology of National Academy of Sciences of Ukraine», Kyiv; tel.: (044) 486-54-76. E-mail: 0675076531@ukr.net

ORCID: 0000-0002-5189-5604

Petersburgsky Volodymyr F. – MD, PhD, DSc, Head of Department of Pediatric Urology, SI «Academician O.F. Vozianov Institute of Urology of National Academy of Sciences of Ukraine», Kyiv; tel.: (044) 412-15-45. E-mail: peterburgsky@ukr.net

Kalishchuk Oles A. – MD, PhD, Senior Researcher, Department of Pediatric Urology, SI «Academician O.F. Vozianov Institute of Urology of National Academy of Sciences of Ukraine», Kyiv; tel.: (044) 412-15-45. E-mail: oles01@ukr.net

ORCID: 0009-0004-3646-1164

Serbina Iryna Ye. – Researcher, Biochemistry Laboratory, SI «Academician O.F. Vozianov Institute of Urology of National Academy of Sciences of Ukraine», Kyiv; tel.: (044) 486-54-03. E-mail: irinaserbina@gmail.com

ORCID: 0000-0002-1678-348X

ПОСИЛАННЯ

- Kushnirenko SV. Etiology of chronic kidney disease in children. *Urol.* 2019;23(4):420-3. doi: 10.26641/2307-5279.23.4.2019.187217.
- Digtyar VA, Kharytonyuk LM, Boyko MV, Obertynskyi AV, Ostrovska OA, Shevchenko KV. Our experience of treating children of the first years of life with megaureter. *Urol.* 2019;23(4):424-8. doi: 10.26641/2307-5279.23.4.2019.187226.
- Golovkevich W, Petersburgskiy VF, Kalishchuk OA, Mygal LYa, Nikulina GG, Serbina IE, et al. Differential tactics of treatment of non-reflexive megaureter in young children. *Pediatr Surg.* 2014;(3-4):58-63.
- Qiao X, Rao P, Zhang Y, Liu L, Pang M, Wang H, et al. Redirecting TGF- β Signaling through the β -Catenin/Foxo Complex Prevents Kidney Fibrosis. *J Am Soc Nephrol.* 2018;29(2):557-70. doi: 10.1681/ASN.2016121362.
- Nikulina HG, Myhal LYa, Kalinina NA, Petersburgskiy VF, Kalishchuk OA. Peculiarities of the cytokine link of immunity in young children with congenital megaureter. In: V International Scientific and theoretical conference: Theory and practice of modern science. Krakow; 2023, p. 172-3. doi: 10.36074/scientia-12.05.2023.
- Nikulina HG, Petersburgskiy VF, Myhal LYa, Serbina IE, Kalinina NA, Kalishchuk OA. Transforming growth factor β 1 and brush border enzymes in the urine of children of the younger age group with congenital unilateral megaureter. In: International scientific and theoretical conference: Modern tools and methods of scientific investigation; 2023 May 26; Antwerp. Antwerp; 2023, p. 167-9. doi: 10.36074/scientia-26.05.2023.
- Melnyk AA. Diagnostic role of N-acetyl- β -D-glucosaminidase as an early marker of kidney damage. *Kidneys.* 2016;(4):37-47. doi: 10.22141/2307-1257.4.18.2016.84327.
- Mohkam M, Ghafari A. The Role of Urinary N-acetyl-beta-glucosaminidase in Diagnosis of Kidney Diseases. *Ped Nephrol.* 2015;3(3):84-91. doi: 10.22037/jpn.v3i3.9365.
- Nikulina HG, Myhal LYa, Petersburgskiy VF, Kalishchuk OA, Serbina IE. Delineation of the degrees of ischemic damage of the kidney parenchyma in children with congenital vesicoureteral reflux (by enzymological criteria). *Health Man.* 2022;(1-2):6-9. doi: 10.30841/2307-5090.1-2.2022.263893.
- Nikulina HG, Myhal LYa, Petersburgskiy VF, Drannik GM, Kalinina NA, Kalishchuk OA, et al. Cytokine profile and enzymes of tubular nephrothelium in the urine of children with congenital megaureter. *Health Man.* 2023;(2):12-8. doi: 10.30841/2786-7323.2.2023.286429.
- Multberg B, Isaksson A. Enzyme immunoassay of β -hexosaminidase isoenzymes in human urine and renal cortex with monoclonal antibodies. *Enzyme.* 1989;42(1):25-30. doi: 10.1159/000469003.
- Vozianov SO, Chernenko W, Nikulina HG, Mygal LYa, Zheltovska NI, Chernenko DV, et al. Enzymological indicators of ischemic damage of the kidney parenchyma in patients with urolithiasis (Clinical-experimental study). *Health Man.* 2020;(3):42-5.
- Borisov SO. Pathogenic role of N-acetyl- β -D-glucosaminidase activity in monitoring pharmaco-correction in acute pyelonephritis complicated by diabetes mellitus in experiment. *Urol.* 2020;(4):344-53. doi: 10.26641/2307-5279.24.4.2020.22.
- Bazalytska SV, Nikulina HG, Kordyum VA, Dubey IYA, Vozianov SO, Romanenko AM, et al. Experimental therapy of chronic kidney ischemia using the drug of the main factor of growth of fibroblasts. *Ukr J Nephrol Dialysis.* 2022;(3):37-47. doi: 10.31450/ukrjnd.3(75).2022.06.
- Bachurin GV, Kolomoets YuS. Diagnostic and prognostic role of cytokines, interleukins and biomarkers of early kidney damage in patients with urolithiasis. *Urol.* 2019;90(3):237-42. doi: 10.26641/2307-5279.23.3.2019.178772.
- Maidannyk VG, Murenko AN. Informativity of modern markers of diabetic nephropathy in children. *Int J Pediatr Obstet Gynecol.* 2014;5(3):55-68.
- Kraydashenko OV, Dolinna MO. Biomarkers of kidney damage in hypertensive patients. *Ukr J Nephrol Dialysis.* 2014;(3):48-51.
- Lopez-Giacoman S, Madero M. Biomarkers in chronic kidney disease, from kidney function to kidney damage. *World J Nephrol.* 2015;4(1):57-73. doi: 10.5527/wjn.v4.i1.57.
- Bienias B, Sikora P. Potential Novel Biomarkers of Obstructive Nephropathy in Children with Hydronephrosis. *Dis Markers.* 2018;2018:1015726. doi: 10.1155/2018/1015726.
- McLeod DJ, Sebastião YV, Ching CB, Greenberg JH, Furth SL, Becknell B. Longitudinal kidney injury biomarker trajectories in children with obstructive uropathy. *Nephrol.* 2020;35(10):1907-14. doi: 10.1007/s00467-020-04602-7.
- Bagdasarova IV, Myhal LYa, Fomina SP, Lavrenchuk OV, Korol LV, Dashchenko OO. Diagnostic value of lysosomal fermenturia in children with urinary tract infection: Method. Recommendations of Ministry of Health of Ukraine, Academy of Medical Sciences of Ukraine. Ukr Center for Sci Med Information Patent Licensing Work. Kyiv; 2009, p. 1-19.
- Myhal LYa, Nikulina HG, Serbina IE, Seimovskiy DA, Petersburgskiy VF. Diagnostic informativeness of enzymological indicators of lysosomal origin in the urine of children with congenital obstruction of the upper urinary tract. *Lab Diagnosis.* 2012;(3):15-9.
- Petersburgskiy VF, Drannik HM, Mygal LYa, Nikulina HG, Kalinina NA, Serbina IE, et al. Peculiarities of restoring the functional state of the kidney parenchyma in children with congenital defects of the ureterovesical segment depend on the methods of its surgical correction (according to cytokine-enzymological criteria). *Health Man.* 2021;(4):33-40. doi: 10.30841/2307-5090.4.2021.252391.
- Lavrenchuk OV, Bagdasarova IV, Korol LV, Myhal LYa. Biochemical predictors of development of chronic kidney disease in children, convalescents of acute kidney injury. *Zaporozhye Med J.* 2021;23(1):65-71. doi: 10.14739/2310-1210.2021.1.224885.
- Vozianov SO, Chernenko W, Nikulina GG, Myhal LYa, Chernenko DV, Zheltovska NI, et al. Peculiarities of changes in the activity levels of renospecific enzymes in the urine of patients with ureterolithiasis. *Health Man.* 2023;(2):6-11. doi: 10.30841/2786-7323.2.2023.286422.
- Vozianov SO, Slobodyanyuk VA. Criteria for evaluating of the blocked kidney functional reserve with obstructive uropathy. *Bull Vinnytsia National Uni.* 2016;(2):409-14.

Стаття надійшла до редакції 08.11.2023. – Дата першого рішення 15.11.2023. – Стаття подана до друку 20.12.2023

Новий погляд на роль фосфоміцину в епоху мультирезистентності збудників інфекцій сечової системи

М. В. Шостак, Ф. І. Костєв, Л. І. Красиліук, Ю. Ю. Петровський

Одеський національний медичний університет

Сечостатева система – це комплекс органів, які пов’язані між собою анатомічно та фізіологічно. Тому інфекційні хвороби сечових шляхів можуть зачепити сечівник, сечовий міхур та сечовід, нирки та передміхурову залозу. Інфекції сечовивідних шляхів (ІСШ) характеризуються наявністю бактерій, вірусів, грибів або паразитів у сечовому тракті, які викликають запалення та формують клінічну картину хвороби.

Незважаючи на те, що фосфоміцин – антибіотик з давньою історією, він має унікальні властивості, завдяки яким залишається ефективним засобом антибіотикотерапії ІСШ із стабільно низькими патернами резистентності уропатогенів. Це антибактеріальний препарат із хімічною структурою, що не подібна до інших відомих антибіотиків, та розглядається як вагомий альтернатива у лікуванні інфекцій, спричинених мультирезистентними патогенами, має широкий спектр дії щодо грампозитивних і грамегативних мікроорганізмів, зокрема багатьох резистентних до антибіотиків мікроорганізмів.

Сучасні дані свідчать про здатність проникати у біоплівку уропатогенів, синергічно посилювати транспорт інших антибіотиків всередину бактеріальних клітин, а також про істотне зниження вірулентності патогенів при набутті фосфоміцин-резистентності.

Фосфоміцин має такі переваги, як висока концентрація в сечовивідних шляхах, мінімальний вплив на шлунково-кишкову флору і практична відсутність схильності до формування резистентності.

Сьогодні доведена безпека та ефективність препарату в якості засобу для антибіотикопрофілактики після операцій на нижніх сечових шляхах, трансректальної біопсії передміхурової залози та часто рецидивуючих ІСШ, при лікуванні асимптоматичній бактеріурії та ІСШ під час вагітності, лікуванні хронічного бактеріального простатиту, а також як частини антимікробних заходів при мультирезистентних бактеріальних штаммах.

Ключові слова: фосфоміцин, інфекція сечових шляхів, резистентність, уропатоген, мультирезистентні штами, цистит, простатит, антибіотикопрофілактика.

New horizons for the role of fosfomycin in the era of multi-drug resistant urinary tract infections

M. V. Shostak, F. I. Kostyev, L. I. Krasyluk, Yu. Yu. Petrovskyi

The genital-urinary system is a complex of organs which are anatomically and physiologically interconnected. Therefore, infectious diseases of the urinary tract can affect the urethra, bladder and urethra, kidneys and prostate gland.

Urinary tract infections (UTIs) are characterized by the presence of bacteria, viruses, fungi or parasites in the urinary tract, which cause inflammation and form the clinical picture of the disease.

Despite the fact that fosfomycin is an antibiotic with a long history, it has unique properties that make it an effective antibiotic therapy for UTIs with consistently low resistance patterns of uropathogens. It is an antibacterial drug with a chemical structure that is not similar to other known antibiotics and is considered a strong alternative in the treatment of infections caused by multi-resistant pathogens, has a wide spectrum of action against gram-positive and gram-negative microorganisms, including many antibiotic-resistant microorganisms.

Current data indicate the ability to penetrate biofilms of uropathogens, synergistically enhance the transport of other antibiotics inside bacterial cells, as well as a significant reduction in the virulence of pathogens when fosfomycin resistance is acquired. Fosfomycin has such advantages as a high concentration in the urinary tract, a minimal effect on the gastrointestinal flora and a practical lack of tendency to form resistance.

Today, the safety and effectiveness of the drug has been proven as a means of antibiotic prophylaxis after operations on the lower urinary tract, transrectal biopsy of the prostate gland and frequently recurrent UTIs, in the treatment of asymptomatic bacteriuria and UTIs during pregnancy, in the treatment of chronic bacterial prostatitis, as well as a part of antimicrobial measures in multiresistant bacterial strains.

Keywords: fosfomycin, urinary tract infection, resistance, uropathogen, multiresistant strains, cystitis, prostatitis, antibiotic prophylaxis.

Інфекції сечових шляхів (ІСШ) – запальний процес інфекційної природи, що локалізується в різних відділах сечовидільної системи. ІСШ належать до найбільш соціально значущих і витратних інфекційних захворювань у людини і посідають друге місце, поступаючись лише респіраторним інфекціям.

У структурі внутрішньолікарняних інфекцій частка ІСШ може досягати 40%; тільки у США понад 10 млн візитів до лікаря на рік, 2 млн відвідувань відділень невідкладної допомоги та 100 тис. госпіталізацій пов’язані з ІСШ [1, 2]. ІСШ є важливою причиною захворюваності у пацієнтів обох ста-

тей і різного віку та є джерелом важливих наслідків, а саме:

- часто рецидивного перебігу,
- ураження верхніх сечових шляхів з розвитком пієлонефриту та уросепсису,
- передчасних пологів та затримки внутрішньо-утробного розвитку в акушерській практиці,
- ускладнень після застосування терапії, зокрема коліту, спричиненого *Clostridium difficile*;
- полірезистентністю до антибіотиків [3].

Встановлено, що ІСШ сьогодні є першими серед захворювань, антибактеріальна терапія яких формує резистентні форми мікроорганізмів. Висока поширеність, стійкість до лікування і схильність до частого рецидиву ІСШ визначають факт, що у США > 15% всіх антибіотиків загальною вартістю понад 1 млрд доларів виписуються з приводу амбулаторних ІСШ [4]. Підраховано, що навіть один епізод внутрішньолікарняної бактеріурії суттєво збільшує вартість лікування хворого. ІСШ з частотою ≥ 3 епізодів на рік можуть слугувати джерелом вкрай негативної якості життя пацієнтів, зниження самооцінки, дезадаптації та навіть соціальної ізоляції [5].

Незважаючи на наявність різноманітних методів лікування та профілактики ІСШ, саме раціональна антибактеріальна терапія залишається ядром сучасної стратегії лікування ІСШ, в той час як арсенал, доступність та ефективність антибіотиків і уроантисептиків є ключовим засобом її здійснення. В реаліях постіндустріального суспільства основною проблемою ефективного антибактеріального лікування ІСШ є щорічне значне зростання резистентності уропатогенів та формування їх мультирезистентних штамів [2].

Проблема мікробної мультирезистентності в сучасних умовах

Минуло майже 50 років відтоді, як закінчився «золотий вік» винайдення антибіотиків (1945–1975), але ми все ще намагаємося визначити нові мішені для ліків і створити нові хімічні класи антибіотиків, щоб замінити ті, що застаріли через антибіотикорезистентність.

Прогресивне зростання поширеності госпітальних та позалікарняних інфекцій сечової системи, спричинених мультирезистентними уропатогенами, насамперед сімейства *Enterobacteriaceae*, на сьогодні – один із головних факторів, що лімітують ефективність антибактеріальної терапії [6, 7]. Нозокоміальні ІСШ нині є найбільшим джерелом та резервуаром госпітальних патогенів, резистентних до антибіотиків [2]. Резистентність найчастіше носить характер перехресної та міжгрупової, ферменти, які продукуються мікроорганізмами для інактивації субстанції антибіотика, все частіше мають широкий і розширений спектр, а існуючі клінічні стратегії та парадигми призначення антимікробних препаратів нерідко визначають підвищену селекцію резистентних мутантних штамів [7].

Істотне зростання кількості випадків інфекцій, спричинених резистентними грамнегативними бактеріями, за останні десятиліття визначається у всьому світі. Поширення β -лактамаз розширеного спектра (БЛРС) серед ізолятів *Enterobacteriaceae* робить найбільший внесок у формування резистентності уропатогенів як

позалікарняних, так і нозокоміальних ІСШ [6, 8]. Вироблення цих ферментів забезпечує стійкість бактерій до цефалоспоринових третього та четвертого покоління, монобактамів та ко-резистентність до інших класів антибактеріальних препаратів, зокрема фторхінолонів, котримоксазолу, тетрациклінів і аміноглікозидів [6, 8, 9].

Водночас суттєво зростає і поширеність інших типів β -лактамаз, що забезпечують резистентність уропатогенів до цефалоспоринових розширеного спектра та карбапенемів, таких як AmpC β -лактамаза, серинові карбапенемази, метало- β -лактамаз [6]. Протягом 2012–2023 рр. абсолютна більшість мікробактеріальних ізолятів *Escherichia coli* (*E.coli*) і *Klebsiella pneumoniae*, за даними Європейської мережі спостереження за антимікробною резистентністю (EARS-Net), була резистентною як мінімум до одного з протестованих антибіотиків, а багато мали комбіновану резистентність до цефалоспоринових третього покоління, фторхінолонів та аміноглікозидів [10].

На жаль, динаміка поширення антимікробної резистентності патогенних мікроорганізмів значно випереджає існуючі темпи розроблення нових антимікробних субстанцій. Незважаючи на величезні зусилля з використанням широкого спектра стратегій платформи відкриття антибіотиків, включаючи геноміку, біоінформатику, системну біологію та постгеномні підходи, у кращому випадку успіх був вкрай повільним [11].

Зокрема, за майже чверть віку XXI сторіччя в клінічну практику введено лише кілька антибактеріальних засобів з активністю щодо БЛРС-продукуючих ізолятів *Enterobacteriaceae* та уропатогенів з полірезистентним фенотипом, зокрема тигециклін [7]. Важко уявити, що останнім новим хімічним класом антибіотиків для лікування інфекцій, спричинених грамнегативними (супербактеріальними) бактеріями, були хінолони, відкриті понад 50 років тому, а для грампозитивних (лінезолід та даптоміцин) – майже 30 років тому. Стагнація розроблення і виробництва, складнощі багаторівневих контрольованих досліджень і умов реєстрації FDA (Управління за санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів США, Food and Drug Administration) та ЕМА (Європейське агентство лікарських засобів, European Medicines Agency), з якими стикаються сьогодні виробники найновіших антибактеріальних субстанцій і, як результат, їхня обмежена доступність і дорожнеча, не дають надії на те, що арсенал сучасних антимікробних засобів найближчим часом зможе ефективно протистояти драматичному зростанню поширеності мультирезистентних бактеріальних уропатогенних штамів [11].

Усе це визначає доцільність перегляду діючих стратегій антимікробної терапії. Значна кількість наукових публікацій за останні роки свідчить про зростаючий інтерес клініцистів та мікробіологів до раціонального застосування «старих» антибіотиків як ефективної альтернативи стратегії лікування захворювань, спричинених мультирезистентними уропатогенами [12–16]. Приклад поліміксинів демонструє, що «старі» препарати, які були виключені зі стандартів лікування та рутинної клінічної практики, можуть мати значну активність щодо мультирезистентних ізолятів [7, 12]. Подібна стратегія дозволяє не тільки оптимізувати оснащеність антибіотиками, а й зберегти високу ефек-

тивність нових субстанцій, уникати призначення молекулу, насамперед фторхінолонів, з відомим високим ризиком розвитку резистентності [17].

У роботі використано методи системного аналізу та семантичної оцінки наукової літератури щодо проблеми ефективності фосфоміцину в лікуванні ІСШ, а також частоти, структури, механізмів та формування бактеріальної резистентності до фосфоміцину. Пошук даних проводили з використанням електронних баз даних NIH- NCBI, PubMed [18].

Загальна характеристика фосфоміцину

Фосфоміцин (оригінальна назва фосфономіцин) – бактерицидний антибіотик природного походження, відомий протягом майже 50 років, вперше ідентифікований командою компанії пеніцилінів і антибіотиків (Compañía Española de Penicilina y Antibióticos) у 1969 р. у ферментативних бульйонах штамів *Streptomyces fradiae* [15] і має широкий спектр антибактеріальної активності, а також досить швидкий бактерицидний ефект щодо багатьох грамнегативних (передусім *Enterobacteriaceae* та *Pseudomonas aeruginosa*, проте включаючи *Acinetobacter baumannii*) і грампозитивних (таких, як *Staphylococcus aureus* та *Enterococcus faecalis*) аеробних бактерій [13]. Відтоді фосфоміцин використовують у багатьох країнах як для внутрішньовенного введення (динатрієва сіль), так і для перорального застосування (кальцієва сіль або трометамол).

На сьогодні фосфоміцин внесений як препарат першої лінії для лікування та антимікробної профілактики інфекцій нижніх сечових шляхів у настановах багатьох професійних асоціацій, зокрема Європейської та Американської асоціацій урологів. Фосфоміцин має унікальний механізм антимікробної дії за рахунок інгібіції UDP-N-ацетилглюкозамін енолпірувілтрансферази – ферменту, що каталізує ініціальний етап синтезу бактеріальної стінки [14]. Як антиметаболічний інгібітор, препарат перешкоджає формуванню N-ацетилмурамової кислоти – необхідного прекурсора пептидогліканового ланцюга клітинної стінки бактерії [15].

У клінічній практиці лікування інфекцій сполуками фосфоміцину, зокрема при внутрішньовенному введенні, відрізняється підтвердженою мікробіологічною та клінічною ефективністю. Ефективність перорального застосування сполук фосфоміцину задокументовано при інфекціях нижніх сечових шляхів. Біодоступність при вживанні у формі фосфоміцину трометамолу становить 34–65% залежно від їжі. Максимальна концентрація (C_{max}) фосфоміцину у сироватці досягається вже через 2–2,5 год, а високі концентрації у сечі утворюються протягом 4 год і залишаються високими (>128 мг/л) до 48 год після одноразового вживання 3 г препарату, період напіввиведення становить 5,7 год [12, 19].

Препарат не зв'язується з білками плазми крові. Середній обсяг розподілу становить 136 л. Фосфоміцин досить уроселективний, до 95% дози виводиться із сечею у незміненому вигляді протягом 24 год. Медіана часу досягнення пікової концентрації (T_{max}) становить 4 год (400 мг). Пікові концентрації у тканинах досягаються пізніше, ніж у сироватці, T_{max} для тканин становить 6 год, водночас у пацієнтів із порушеннями функції нирок при кліренсі кре-

атиніну від 20 до 40 мл/хв T_{1/2} збільшується до 6,4 год, при кліренсі 5–10 мл/хв – до 11,5 год [7, 14, 15].

Вживання сполук фосфоміцину відрізняє хороша переносимість і мінімальна токсичність [7, 12, 14, 15]. Серед небажаних реакцій найбільш значущим є транзиторне підвищення активності трансаміназ та диспептичні явища, що відбуваються незабаром після відміни препарату та не потребують специфічної терапії. В цілому фосфоміцин є одним із найбільш безпечних антибактеріальних препаратів [12, 13, 19].

Після близько двадцяти років широкого використання фосфоміцину він був витіснений у 90-х роках минулого століття фторхінолонами, зростаюча популярність і широке представництво яких, як засобів системної терапії, поступово призвели до істотного скорочення призначень фосфоміцину в клінічній практиці. Переоцінка ролі фосфоміцину в останні десятиріччя – результат надзвичайних темпів формування резистентності уропатогенів до фторхінолонів у світі, значного зростання частоти мультирезистентної та панрезистентної флори, стагнації розроблення нових антибіотиків та послідовного зниження арсеналу ефективних засобів антибактеріальної терапії, а крім того – його унікальної здатності протистояти формуванню резистентних штамів [15–17, 19].

В останні роки використання фосфоміцину вражаюче зросло внаслідок значної кількості мультирезистентних мікроорганізмів, для яких фосфоміцин, окремо або в комбінації, є альтернативою лікування [15, 17, 19].

Незважаючи на тривалий життєвий цикл, набутої резистентності до фосфоміцину грамнегативних мікроорганізмів, особливо *E.coli*, сьогодні фіксують порівняно рідко. За цим параметром препарат близький до цефтазидиму і суттєво перевершує неантисинегнійні цефалоспориїни III покоління, інгібіторзахищені амінопеніциліни та фторхінолони [3, 17]. Природну стійкість до препарату мають деякі неферментуючі грамнегативні палички, зокрема *P.aeruginosa*, внутрішньоклітинні збудники та анаероби. В силу того, що фосфоміцин не належить до якоїсь групи антибіотиків, він не має перехресної резистентності з іншими антибактеріальними препаратами, тому до препарату часто виявляються чутливими госпітальні мультирезистентні штами, включаючи резистентний до метициліну *Staphylococcus aureus* і ванкоміцин-резистентний *Enterococcus* [19, 20].

Наукові роботи останніх років демонструють відновлення інтересу до фосфоміцину як препарату для лікування ІСШ і інших інфекцій, зокрема спричинених мультирезистентними і панрезистентними штамми грамнегативних бактерій, насамперед *Enterobacteriaceae*, у зв'язку з його активністю серед значного відсотка цих штамів [7, 17, 19, 21]. Клініко-мікробіологічні дані щодо використання препарату за наявності таких інфекцій все ще є розрізненими, а систематизація наукових даних щодо механізмів та частот бактеріальної резистентності, досліджень потенціалу формування резистентності і селекції стійких мутантних штамів – ключовий момент визначення місця і подальших перспектив фосфоміцину в клінічній практиці у світлі значного поширення БЛРС-продукуючих ізолятів [6, 16, 17, 22].

У 1996 р. FDA схвалило клінічне використання перорального фосфоміцину для лікування неускладнених

інфекцій нижніх сечових шляхів, таких, як гострий цистит. У наступні роки пероральна форма фосфоміцину також була схвалена для периопераційної профілактики трансректальної біопсії передміхурової залози, після оперативного лікування нижніх сечових шляхів, рецидивних ІСШ, гострих неускладнених ІСШ у дітей та гострого циститу під час вагітності.

У 2020 р. Європейське агентство з медицини (ЕМА) схвалило фосфоміцин для інфузій при лікуванні широкого спектра захворювань (зокрема ускладнених інфекцій сечовивідних шляхів, інфекцій кісток і суглобів, бактеріального менінгіту), коли загальноприйняті препарати вважаються неефективними. Деякі європейські країни, такі як Австрія, Франція, Німеччина, Греція та Іспанія, дозволяють використовувати фосфоміцин внутрішньовенно з іншими антибіотиками, такими як β-лактамі антибіотики або фторхінолони, у важкохворих пацієнтів, які страждають від карбапенем-резистентних інфекцій, спричинених *Enterobacteriaceae* [23]. Це пов'язано з унікальним механізмом дії препарату і відсутністю таких побічних ефектів, як нефротоксичність, характерних для аміноглікозидів або колістину [14].

У 2016 р. ВООЗ включила похідні фосфонові кислоти, зокрема фосфоміцин, до категорії критично важливих антибіотиків у медицині людини, підкресливши їх високу частоту використання та як доступну терапію для лікування серйозних бактеріальних інфекцій у людей [11]. Незважаючи на високу актуальність в медицині, дані щодо профілів чутливості до фосфоміцину ще не були включені до щорічного звіту про резистентність до антимікробних препаратів ВООЗ або ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control, Європейський центр профілактики та контролю захворювань). Отже, глобальна епідеміологія профілів резистентності до фосфоміцину та ферментів, що модифікують цій антибіотик, все ще є неповною та не контролюється належним чином [24].

Фосфоміцин – достатньо вивчений антибіотик, що має обґрунтовану доказову базу застосування, включаючи значну кількість клінічних (починаючи з 1973 р.) та *in vitro* досліджень. У базі Pubmed (pubmed.gov) на сьогодні наявні 4505 результатів щодо запиту «Fosfomicin», з яких майже 300 є дослідженнями клінічної або мікробіологічної (*in vitro* та *in vivo*) ефективності в монотерапії або поєднанні з іншими засобами.

Ефективність фосфоміцину при інфекціях сечових шляхів

За час застосування в клінічній практиці проведено близько 60 контрольованих клінічних досліджень застосування пероральної форми фосфоміцину при гострому циститі, а також опубліковано результати метааналізів щодо цієї теми [3, 7, 13, 16, 17, 19, 21, 22, 25–51]. Вживання разової дози 3 г препарату порівнювали з хінолонами і фторхінолонами – норфлоксацином [27, 32, 33, 36, 37, 42], ципрофлоксацином [41, 52], офлоксацином [29], пefлоксацином [53], нітрофуранами [16, 25, 38, 44, 54], цефалоспоринами [39, 55], амінопеніцилінами [28, 48] і аміноглікозидами [26], а також триметопримом [31, 43] та поєднанням сульфаметоксазолу/триметоприму (TMP/SMX) [29, 30].

Дослідження проводили як у порівнянні з режимом при їх одноразового вживання препаратів груп порівняння, так і при їх системному застосуванні протягом 3–7 діб, при неускладнених та ускладнених ІСШ, у групах пременопаузальних жінок, у постменопаузі, серед дітей, дівчаток-підлітків, чоловіків і навіть серед хворих-реципієнтів трансплантантів органів [22, 25, 26, 56, 57]. Також існує кілька контрольованих досліджень застосування фосфоміцину у вагітних, зокрема при безсимптомній бактеріурії [44, 46–48].

Переважає кількість авторів метааналізів та контрольованих досліджень використання фосфоміцину при неускладнених ІСШ акцентують увагу на високу ефективність фосфоміцину порівняно з компараторами щодо клінічних та мікробіологічних критеріїв оцінювання при кращих або подібних показниках переносимості та профілю безпеки. Крім того, досягнуто зіставну з конкурентами або статистично вищу (практично для всіх випадків одноразового прийому препаратів-компараторів) ерадикацію збудників [19, 21, 49, 51]. Результати клінічних досліджень застосування фосфоміцину при ІСШ свідчать про його високу клініко-лабораторну ефективність; незалежно від років проведення дослідження, клінічне та лабораторне одужання досягалося у 88–96% випадків [19, 31, 49, 51].

Ще одним висновком на підставі даних всіх досліджень стала подібна або краща переносимість фосфоміцину щодо пацієнтів, які приймають препарати порівняння, більш високий профіль його безпеки, можливість застосування вагітними та в педіатричній практиці, а також безперечно більш висока зручність вживання [22].

Іншим загально визнаним вектором застосування фосфоміцину є антибіотикопрофілактика, зокрема тривала антимікробна профілактика при рекурентних ІСШ, катетер-асоційованих ІСШ, асимптоматичній бактеріурії вагітних і дітей із МСР (міхурово-сечовідного рефлюксу), а також антибактеріальна профілактика при інвазивних дослідженнях і ендоскопічних операціях на сечових шляхах [22]. Зокрема, сучасна настанова Європейської урологічної асоціації рекомендує фосфоміцин у якості стандартизованого засобу антибіотикопрофілактики рецидивних ІСШ у дозі 3 г кожні 10 діб [58], а також як частину комплексного лікування гонококового уретриту у чоловіків (разом з азитроміцином та цефтріаксоном) і як засіб перидопераційної антимікробної профілактики перед ТУР сечового міхура [58, 59]. Проте існує все ще обмежена кількість робіт, що присвячені цьому питанню.

Високу ефективність (85–92,3%) одноразового передопераційного вживання фосфоміцину продемонстрував ретроспективний порівняльний аналіз багаторічного досвіду одноразового прийому 3 г препарату до ендоскопічних урологічних маніпуляцій з урахуванням даних культуральних досліджень сечі і бактеріологічного контролю ранової інфекції, що проведений у клініці Токійського університету та медичному коледжі Кіото і Нагоя [19, 55, 64, 65]. Виявлено, що ефект однократної антибіотикопрофілактики фосфоміцином перед ТУР сечового міхура навіть серед хворих високого ризику відповідний застосуванню ін'єкційних цефалоспоринов [59].

Інше рандомізоване клінічне дослідження, в якому вивчали застосування двох пероральних доз 3 г

фосфоміцину трометаміну, продемонструвало високу ефективність, безпеку та низьку вартість у періопераційній профілактиці ІСШ після уретероскопічного видалення конкременту [66].

Фосфоміцин достовірно знижує частоту призначень парентеральної антибіотикотерапії у веденні рекурентних інфекцій сечової системи (РІСШ) у жінок з мультирезистентними і панрезистентними уропатогенами [60], а при фармакокінетичному моніторингу ефектів тривалого інтермітуючого вживання з метою запобігання рецидиву РІСШ (у режимі 3 г перорально кожні 72 год) ефективно відтворює суттєво вищі концентрації в плазмі та сечі, ніж необхідна мінімальна інгібуюча концентрація (МІК) для *E.coli* (≥ 8 мг/л у сечі) [61]. Аналогічні висновки щодо ефективного тривалого профілактичного застосування фосфоміцину зроблені під час дослідження результативності інтермітуючої антимікробної профілактики рецидивних ІСШ у вагітних з асимптоматичною бактеріурією [35, 44, 46–48], дітей з міхурово-мисковим рефлюксом [34, 62] та хворих-реципієнтів ниркових трансплантів із симптомними ІСШ [63].

Крім того, існує достатня експериментально-клінічна база достовірно більш високої ефективності однократного вживання фосфоміцину порівняно з фторхінолонами, цефалоспоринами та триметоприм-сульфаметоксазолу для періопераційної антибіотикопрофілактики інфекційно-септичних ускладнень при трансректальній біопсії передміхурової залози [50, 52, 67].

Новою нішею використання фосфоміцину є лікування гострого та хронічного простатиту у чоловіків. Як відомо, при хронічному запаленні передміхурової залози фармакокінетика та обмежене проникнення більшості антимікробних препаратів через гемато-простатичний бар'єр (крім фторхінолонів, макролідів та, частково, тетрациклінів) перешкоджають їх ефективному накопиченню в тканині цього органа, унеможливаючи їх достатнє локальне дозування та експозицію, необхідні для дієвої ерадикації бактеріальних патогенів, які особливо несприятливі при мультирезистентних штаммах, що притаманні рецидивному перебігу хронічного простатиту [57].

Фосфоміцин має привабливі фармакологічні властивості, які сприяють його проникненню у збагачену ліпідами паренхіму передміхурової залози, включаючи низьку молекулярну масу (138,1 г/моль), великий об'єм розподілу (0,3 л/кг), низький рівень зв'язування з білками та високу розчинність у ліпідах [24]. Огляд Alex C.F. Kwan зі співавт. (2020 р.) на підставі аналізу даних використання препарату у чоловіків із запальною патологією передміхурової залози, опублікованих за 35 років (1984–2019), демонструє, що пероральна форма фосфоміцину при багаторазовому вживанні ефективно інфільтрує тканину передміхурової залози, досягає адекватних простатичних концентрацій, має активність проти багатьох резистентних грамнегативних патогенів та є безпечним і ефективним засобом досягнення клінічного та мікробіологічного одужання [56].

Пероральне вживання фосфоміцину у передміхуровій залозі досягає середньої концентрації (приблизно 6,5 мкг/г) і залишається протягом принаймні 17 год

після одноразової дози 3 г. І хоча досі не існує чіткого консенсусу щодо відповідного режиму дозування фосфоміцину при гострому простатиті, отримані дані свідчать, що вживання препарату при хронічному бактеріальному рекурентному захворюванні (категорія II НІН) кожні 2–3 доби протягом 4–6 тиж – дієва та ефективна альтернатива першої лінії для хворих без високих перспектив конвенціонального лікування [56].

Визначаючи перспективу застосування фосфоміцину в терапії ІСШ, критично важливо розглянути існуючі дані щодо частоти та механізмів формування бактеріальної антибіотикорезистентності до клінічно значущих уропатогенів.

Механізми формування резистентності до фосфоміцину

Наведено декілька механізмів формування резистентності до фосфоміцину, включаючи порушення транспорту, модифікацію цільової зони (мішені дії) та ферментативну інактивацію антибіотика.

Дослідження Suárez and Mendoza щодо резистентності фосфоміцину, опубліковане в 1991 р., продемонструвало, що у більшості бактеріальних видів стійкість викликана генами, опосередкованими плазмідами [68]. На сьогоднішній плазмідна резистентність до фосфоміцину визначена як основна причина стійкості до препарату *E.Coli* (fosA, fosA3, fosC2, fosA5, fosL1), *Enterobacter cloacae* (fosA2), *Klebsiella pneumoniae* (fosA, fosA3, fosA4, fosA5), *Staphylococcus spp.* (fosB) та *Enterococcus faecium* (fosB3) [13, 24, 70]. Іншим вивченим фактором, що визначає стійкість мікроорганізмів до фосфоміцину, є формування хромосомно-резистентних мутантів [68].

Хромосомні мутації можуть впливати на функцію мембранних транспортних систем, спричиняючи суттєве зниження внутрішньоклітинної концентрації препарату. У *E.coli* описано наявність двох різних транспортних систем засвоєння фосфоміцину: гліцерол-3-фосфатного (GlpT) транспорту та гексозо-фосфатного транспорту (UHPRT). Мутації, що впливають на експресію цих систем, формують резистентність патогенів до фосфоміцину. До такого ж результату веде пошкодження біологічних систем, що регулюють експресію цих транспортів, зниження внутрішньоклітинного рівня цАМФ як результат специфічної мутації гена ptsI та порушення активації uhpT у відповідь на специфічну стимуляцію як результат мутацій гена uhpA [24, 71].

Однак механізм, який привернув найбільшу увагу через його більшу епідеміологічну важливість, – це інактивація фосфоміцину, яка може бути спричинена металоферментами, що ефективно погіршують дію антибіотика, блокуючи його інгібіторну дію на бактеріальний ензим MufA *E.coli*, до цистеїн-115-залишку якого ковалентно з'єднується фосфоміцин. FosA5 і FosA6, отримані з хромосоми *K. pneumoniae*, вважаються одними з найбільш частих металоферментів, що призводять до фосфоміцин-резистентності [24].

Заміна цистеїну в цільовій зоні дії препарату на аспарат результується у стійкій резистентності до антибіотика. По порушенні структури MufA існують у мікроорганізмів з природною резистентністю до фосфоміцину, наприклад *Vibrio fischeri*, *Mycobacterium*

tuberculosis та *Chlamydia trachomatis*. Заміна інших амінокислот ензиму MurA *E.coli* (Asp369Asn and Leu370Ple), а також порушення його експресії можуть бути причинами формування фосфоміцин-резистентного фенотипу [71]. Резистентність до фосфоміцину в цьому випадку – результат дії ферментів, що інактивують антибіотик додаванням амінокислотних залишків або H₂ в його оксиранове кільце.

Було описано різні металоферменти, включаючи FosX і FosA, які інактивують фосфоміцин, відкриваючи епоксидне кільце шляхом включення молекули води та глутатіону відповідно. FosB, інший металофермент, інактивує фосфоміцин шляхом додавання молекули цистеїну або бацілтіолу. Описано три основні гени, що кодують ці ферменти:

- fosA кодує глутатіон-S-трансферазу,
- fosB – L-цистеїніолтрансферазу,
- fosX – епоксидгідрату.

Гени fosA і fosB містяться в бактеріальних плазмідах, fosX – хромосомальний ген *Listeria monocytogenes*. Включення fosA в плазміди та їх трансформація в *E.coli* підвищує значення МІК фосфоміцину [24, 72].

У деяких уропатогенів, зокрема *P.aeruginosa*, визначена АТФ-залежна резистентність до фосфоміцину [24, 74]. Передбачається, що ферментна деградація фосфоміцину в цих випадках може бути обумовлена наявністю фосфоміциніназ – специфічних ферментів, які інактивують антибіотик, що достовірно наявні у фосфоміцин-продукуючих бактерій, зокрема *Streptomyces spp.* (FosA і FosB) і *Pseudomonas syringae* (FosC) і захищають клітинний склад самих клітин-виробників фосфоміцину від його руйнівної дії: ізоформи FosA каталізують фосфориляцію фосфоміцину в інактивний монофосфат, FosB – у дифосфат, FosC за структурою та дією подібна до FosA [74]. Усі ці реакції енергозалежні і проходять виключно у присутності АТФ [24].

Частота формування фосфоміцин-резистентності

In vitro мутантні ізоляти, резистентні до фосфоміцину, формуються досить швидко. За даними серії досліджень, проведених у Франції у 1974–1975 рр., лише 7,3% ізолятів госпітальних уропатогенів не розвивають пристосувальних мутацій до фосфоміцину, тоді як понад 50% ізолятів мають частоту мутацій від 1×10^{-7} до 1×10^{-6} клітин [23,76–78]. Частота формування резистентних мутантів *P.aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* значно вище, ніж *E.coli*. Зіставлення частот формування резистентності in vitro та in vivo, використовуючи модель легеневої інфекції з *P.aeruginosa*, виявило зіставні цифри частот мутацій (близько 1×10^{-7}) [79].

Водночас клінічні дані контрольованих досліджень щодо формування резистентних до фосфоміцину мутантів, засновані на використанні фосфоміцину трометамолу при ІСШ, демонструють дуже низькі частоти резистентності уропатогенів навіть при повторних курсах терапії [76, 78, 96, 100]. Одне з перших системних клінічних досліджень широкого використання фосфоміцину в Іспанії виявило формування резистентності у 3% із 959 випадків його застосування, зокрема у 10% із 86 випадків захворювань, спричинених *P.aeruginosa*.

Саме такі частоти резистентності мікроорганізмів зберігалися стабільними протягом десятиліть вживання фосфоміцину у країнах Західної Європи [79].

Метааналіз серії досліджень, проведений у 2010 р. М. Е. Falagas зі співавт., не виявив достовірного збільшення резистентності уропатогенів у всіх включених клінічних дослідженнях із фосфоміцином, у ході яких було проведено оцінювання [49]. Дані десяти більш ранніх інших клінічних досліджень оцінюють збільшення резистентності уропатогенів до фосфоміцину в ході лікування при ІСШ у 0–1%, а бактеріальної флори при інфекціях іншої локалізації (гострий отит, остеомиєліт, респіраторні інфекції) – у 2,3–6,7% [79]. За наявності екстраурологічної патології формування резистентності за даними клінічних досліджень відбувалося також щодо *P.aeruginosa*, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.* і *Enterobacter spp.* із суттєвими перевагами *P.aeruginosa*.

D. E. Karageorgopoulos зі співавт., автори масштабного системного аналізу резистентності до фосфоміцину, в якому проаналізовано дані всіх опублікованих на рік видання досліджень чутливості до цього антибіотика, не виявили значних трендів формування резистентності уропатогенних штамів *E.coli* [79]. Цей факт особливо важливий, виходячи із структури етіології неускладнених ІСШ, а саме: грамнегативна флора до 96%, переважно *E.coli* (від 77% до 89% усіх ІСШ) [80, 81]. З іншого боку, регіони, які історично споживають суттєво більшу кількість фосфоміцину, закономірно мають дещо вищі патерни резистентності БЛРС-продукуючих штамів. Зокрема, іспанське лонгitudінальне дослідження, проведене з 1997 до 2009 рр., демонструє зростання БЛРС-формууючих штамів уропатогенів з 4% до 11% за 12 років, віддзеркалюючи 340% збільшення споживання фосфоміцину за цей час [100].

Результати дослідження впливу фосфоміцину на фекальну флору виявили деяку зміну співвідношення мікроорганізмів-колонізаторів на користь ізолятів *Klebsiella* і *Enterobacter* з наступною реверсією цих змін протягом 28 днів після закінчення вживання антибіотика [79]. Порівняльні дослідження вживання фосфоміцину (3 г одноразово), ципрофлоксацину (250 мг 2 рази на добу протягом 3 днів), нітрофурантоїну (100 мг 2 рази на добу протягом 7 днів), не виявили через 28–40 днів резистентних штамів фекальної *E.coli* у групах фосфоміцину та нітрофурантоїну, в той час як ципрофлоксацин-резистентні бактерії визначалися у 8% пацієнтів, які приймали ципрофлоксацин [79].

В іншому дослідженні застосування нітрофурантоїну протягом 5 днів порівняно до однократного вживання фосфоміцину трометамолу, через 28 днів приводить до статистично вищих шансів на мікробіологічну та клінічну елімінацію уропатогену [54].

Цікаво, що розвиток резистентності до фосфоміцину в бактеріальній популяції не корелює з мутаційною частотою бактеріальної популяції. Гіпермутабельні штами мають вищу ймовірність розвитку шкідливих мутацій, але не тих, які асоційовані з фосфоміцин-резистентністю. Мутації, що розвиваються, не можуть впливати на проліферацію антибіотик-резистентних штамів [79, 83].

Незважаючи на давність та широке впровадження у клінічну практику, порівняно високу частоту формування резистентності in vitro, чутливість патогенної

флори до фосфоміцину не зазнала істотних змін з початку застосування препарату. В Японії, де фосфоміцин широко застосовують для лікування системних інфекцій, двома масштабними дослідженнями продемонстровано відсутність змін чутливості ізолятів до препарату за 25 років його застосування [12]. Системний аналіз даних 12 європейських досліджень, що відображають динаміку чутливості до препарату серед різних патогенів, незважаючи на широке пероральне та парентеральне застосування фосфоміцину в країнах-учасниках досліджень (Іспанія, Італія, Франція), не зазначив суттєвої різниці чутливості до фосфоміцину серед усіх патогенних мікроорганізмів, що оцінювались, з початку до кінця спостережень, починаючи з дебюту препарату у 1977 р. У жодному із зазначених досліджень, які охоплюють весь період застосування препарату, чутливість *E.coli* до препарату не зменшувалася більш ніж на 2,2% [79].

Частина дослідників вказує на взаємозв'язок низької резистентності до препарату зі значним зниженням його споживання на початку 2000 р. через зростаючу популярність фторхінолонів і нітрофуранів. З іншого боку, масштабні дослідження резистентності до препарату в Іспанії у 1973–1975 рр. не підтвердили формування стійкості уропатогенів залежно від споживання препарату в рамках однієї установи або країни [77, 79].

Масштабне дослідження рівня чутливості уропатогенів до фосфоміцину, нещодавно проведене в Йоханесбурзі серед 8906 ізолятів уропатогенів, отримало показники загальної чутливості до препарату 95,7% серед 4700 ізолятів *Enterobacteriaceae* (95% довірчий інтервал (ДІ): 95,1–96,2) та 98,6% серед грам-позитивних мікроорганізмів. У ході дослідження виявлено 37,9% мультирезистентних *Enterobacteriaceae* (MDRE). Важливо, що фосфоміцин виявив активність проти 94,4% продуцентів β -лактамаз розширеного спектра (ESBL) і 90,7% резистентних до карбапенему *Enterobacteriaceae* (CRE).

Серед протестованих уропатогенів, жоден із резистентних до метициліну *Staphylococcus aureus* і ванкомицин-резистентних ізолятів *Enterococcus* не були стійкими до фосфоміцину. Загальна чутливість *in vitro* була значно вищою для фосфоміцину ($p=0,0001$) порівняно з амоксициліном/клавулоном, цефалексином, цефуроксимом, ципрофлоксацином, триметопримом/сульфаметоксазолом та нітрофурантоїном [20].

Щодо *P.aeruginosa*, лише одне з досліджень продемонструвало зниження чутливості на 4% за 5 років, тоді як абсолютна більшість навпаки свідчить про деяке підвищення чутливості до препарату з часом [79]. Настанов останніх років включають фосфоміцин у список препаратів, рекомендованих для лікування інфекцій, спричинених *P.aeruginosa*, зокрема настанова Іспанського товариства хіміотерапії (Sociedad Española de Quimioterapia, SEQ) вважає фосфоміцин варіантом комбінованої цільової терапії проти штамів, стійких до інших антибіотиків, у дозах від 16 до 24 г/добу [85], а огляд Bassetti et al. визначає фосфоміцин у поєднанні із потенційно активним бета-лактамом в якості емпіричної терапії серед пацієнтів із високою підозрою на інфекцію, що спричинена *P.aeruginosa* [86].

Біологічна ціна фосфоміцин-резистентності

Існуюча дискореляція лабораторної резистентності уропатогенів до фосфоміцину та відповідних клінічних результатів, а також суттєві відмінності інтерпретації значно вищої чутливості до фосфоміцину у клінічних дослідженнях, на сьогодні інтерпретується як біологічна ціна мутаційної резистентності до фосфоміцину, яку платять бактерії для виживання [72, 88, 95].

Сучасні дослідження біологічної ціни резистентності патогенів *Enterobacteriaceae* виявили цікаву закономірність: мутантні резистентні ізоляти мають істотно нижчу швидкість росту, ніж їхні фосфоміцин-чутливі батьківські штами [88]. Таку закономірність неодноразово описували щодо *E.coli*, *K.pneumoniae* та *Proteus mirabilis* [88, 89]. Іншими проявами є знижена здатність до адгезії фосфоміцин-резистентних уропатогенів на поверхні уротелія сечового тракту. Експериментальні та клінічні дослідження для підтвердження таких даних підтвердили початкові результати: фосфоміцин-резистентні штами в експерименті *in vivo* були суттєво менш вірулентними, ніж їхні фосфоміцин-чутливі батьки, а клінічне багатоцентрове рандомізоване дослідження тривалої антибіотикопрофілактики фосфоміцином порівняно з доксицикліном у колоректальній хірургічній практиці продемонструвало, що хоча і відбувається деяке зростання резистентності фекальних культур (з 9% до 17%), проте в кінцевому підсумку зниження числа резистентних штамів в післяопераційній рані практично не змінюється внаслідок значного зниження їхньої вірулентності та здатності спричинювати інфікування [79].

Підсумовуючи отримані дані, можна зробити висновки, що придбання фосфоміцин-резистентності уропатогенами *Enterobacteriaceae* істотно впливає на їхню вірулентність щодо органів сечової системи, оскільки швидкість росту і здатність до адгезії на уротелії – ключові моменти, що забезпечують їхню персистенцію в сечовому тракті [72, 79, 88].

Відображаючи причину біологічної ціни мутаційної антибіотикорезистентності до фосфоміцину, можна говорити про підтверджену втрату резистентними уропатогенами важливих клітинних функцій – зниження поглинання гліцерол-3-фосфату, необхідного метаболіту гліколізу і фосфоліпідного біосинтезу *E.coli* як результат мутацій *glpT*, а також порушення транспорту багатьох вуглеводів внаслідок мутацій *ptsI*. [72]. Мутації генів *ptsI* і *guaA*, пов'язаних із фосфоміцин-резистентністю, знижують рівень цАМФ у клітині з відповідним зниженням активності та здатності адгезії до епітелію.

Крім *E.coli*, такий самий механізм впливу резистентності на вірулентність продемонстрований у *Shigella flexneri* та *Salmonella typhimurium*. Щодо *P.aeruginosa*, на сьогодні доведеним є лише один *GlpT*-шлях мутацій, пов'язаних з фосфоміцин-резистентністю [83]. Більшість шляхів формування фосфоміцин-резистентності є енерговитратними, виснажують бактеріальну клітину та знижують енергетичний ресурс для інших її функцій. Крім того, зазначено, що придбання патогенними ізолятами найбільш вивченого типу мутацій, пов'язаних із зміною структури білка-мішені комплементарного зв'язування фосфоміцину, *MugA*,

є причиною неповноцінного синтезу бактеріальної клітинної стінки і призводить до морфологічних та функціональних змін, позаяк білок MupA є абсолютно необхідним для багатьох клітинних функцій *E.coli* [79].

Антимікробна активність фосфоміцину у біоплівках

Фосфоміцин продемонстрував високу швидкість проникнення в зрілі біоплівки *P.aeruginosa* [75, 87]. Цікавий факт щодо резистентних форм *P.aeruginosa* полягає в тому, що придбання патогенним штамом будь-якого з двох механізмів резистентності до фосфоміцину (суперекспресія *fosA* або мутація в *glpT*) істотно знижує кількість стійких клітин-персистерів (субпопуляцій), які є важливою ланкою формування бактеріальних біоплівок [75]. Саме ці персистери *P.aeruginosa*, набуваючи одного з механізмів резистентності до фосфоміцину, втрачають резистентність до фторхінолонів, зокрема офлоксацину [73].

Існує декілька досліджень *in vitro* та досліджень на тваринах, які продемонстрували, що фосфоміцин у поєднанні з різними антибіотиками здатний знищувати або зменшувати біоплівки грам-позитивних і грам-негативних бактерій. Вивчено, що анаеробне середовище, присутнє всередині біоплівок, сприяє експресії транспортера фосфоміцину *GlpT*, тому істотно більша кількість антибіотика здатна проникати всередину бактерії [72, 91]. Прикладом є опубліковані дослідження ефективного інгібування біоплівок метицилін-резистентного *Staphylococcus aureus*, при застосуванні фосфоміцину у комбінації з ванкоміцином, рифампіцином, лінезолідом, міноцикліном, ванкоміцином або тейкопланіном, мультирезистентних *Enterococcus faecalis* у монотерапії та в комбінації з гентаміцином, *P.aeruginosa* у поєднанні з тобраміцином, синергічно посилюючи проникнення цього антибіотика всередину [72, 91].

Подібні дані можуть стати новою віхою у формуванні теоретичних основ принципової стратегії лікування інфекцій, пов'язаних з бактеріальними біоплівками – мікробними співтовариствами, що відрізняються на порядок (до 1000 разів) вищою антибіотико-резистентністю щодо вільно плаваючих планктонних бактеріальних клітин [90, 91]. Висока щільність міжклітинних взаємовідносин і плазмідного обміну в мікробному співтоваристві біоплівки та відомі екологічні закономірності виникнення та розвитку біоплівок, поряд із сучасними поглядами на їх роль у катетер-асоційованих інфекціях, надають таким науковим даним пріоритетне і надзвичайно важливе значення [91].

Фактори, що впливають на антибіотикорезистентність

Придбання уропатогенами фосфоміцин-резистентності несе високу біологічну ціну, тому у багатьох ситуаціях для її компенсації та збереження вірулентності мікроорганізми потребують додаткових мутацій. С точки зору мікробіології та генетики, одночасне формування одразу кількох мутацій в одному штамі (для паралельного придбання механізмів антибіотикорезистентності та компенсації їхньої біологічної ціни зниження вірулентності) досить мало ймовірно та безпосередньо інгібує зростання та активність клітин [92].

Селекція штамів із симультанною резистентністю та вірулентністю за наявності фосфоміцину статистично можлива лише в умовах низьких концентрацій антибіотика та недостатньої тривалості його експозиції. Існують доказові дані зворотної залежності частоти формування резистентних ізолятів від концентрації препарату *in vitro* [93]. Цікаво, що при концентрації фосфоміцину 2000 mg/l резистентних штамів не було взагалі, тоді як при 250 mg/l мутанти резистентні були визначені у всіх штаммах *K.pneumoniae*, *P.aeruginosa*, більшості штамів *Proteus spp.* та жодному із штамів *E.coli*. [93]. Також, на моделях циститу та *in vivo* показана безпосередня кореляція концентрації та експозиції препарату з чутливістю уропатогенів [79, 87].

Ймовірність розвитку резистентності при інфекційному процесі у багатофакторній комплексній біологічній системі залежить від швидкості ерадикації інфекційного агента, фармакокінетики та фармакодинаміки препарату щодо специфічних ділянок, типу інфекції, стану захисних систем та ефективності імунної відповіді хазяїна [24, 94]. Рівень резистентності до антибіотика, що проявляється клітинами-мутантами зі свого боку є важливим компонентом результату терапії фосфоміцином. Біологічна ціна набуття резистентності – результат задіяних специфічних біологічних систем, генетичного фону та умов середовища, може бути видо- та штамоспецифічною і залежить від характеру перебігу інфекції [24, 95].

На сьогодні залишається неоціненою клінічна значущість біологічної ціни придбання фосфоміцин-резистентності щодо результату лікування препаратом, так само як і ймовірність розвитку компенсаторних мутацій під час лікування [24, 79].

Відомо, що уразливість мікроорганізму до різних концентрацій антибіотика може формувати різні типи мутацій, що реалізуються в різних рівнях резистентності [92]. Рівень концентрації, для виникнення резистентності до якого бактеріям доведеться набувати дві різні мутації, називається концентрацією, що пригнічує мутації (КПМ). Саме експозиція бактерій у концентраціях антибіотика, близьких до МК, є фактором, який індукує так звану SOS-відповідь, що стимулює мутагенез клітин в оточенні [99].

Загалом поява резистентних мутантів можлива тільки у вузькому діапазоні концентрацій з рівня пригнічення росту мікроорганізмів (приблизно відповідає МК) до КПМ. Інакше кажучи, вживання субефективних, низьких доз препарату і недостатня експозиція – надійні корні ефективних мутаційних змін, що спричинюють антибіотикорезистентність [87].

Частота розвитку мутаційної резистентності до фосфоміцину знаходиться у безпосередній залежності від рН середовища. Показано зниження ризику мутаційної резистентності при підкисленні середовища, особливо при зниженні рН менше 6.0 [79]. Відомо, що кисле середовище негативно впливає на здатність уропатогенних штамів *Enterobacteriaceae* до проліферації, що призводить до підвищення енерговитратності процесів внутрішньоклітинного транспорту та обмежує адгезійні властивості *E.coli* по відношенню до епітеліальних клітин. Очевидно, що застосування фосфоміцину в середовищі з низькою

pH здатне підвищити ефективність тривалих курсів вживання антибіотика, зокрема при тривалій антибактеріальній профілактиці рецидивуючих ІСШ.

Сучасний ренесанс поєданого застосування фосфоміцину з іншими антибактеріальними агентами несе можливість зниження частоти спонтанних мутацій та покращання результатів лікування [89]. Вибір другого антибіотика повинен ґрунтуватися на антимікробній активності щодо штаму збудника, а також потенційної синергії та специфічних даних про попередження розвитку резистентності [79]. Найбільш вивченим у лікуванні грамнегативної флори є синергізм карбапенемів, колістину, тигецикліну та аміноглікозидів у комбінації з фосфоміцином [97, 98]. Водночас аміноглікозиди і тигециклін видоспецифічно проявляють аналогічну активність у перешкодженні розвитку резистентності до фосфоміцину [79, 87, 97, 98].

ВИСНОВКИ

Незважаючи на те, що фосфоміцин є давнім антимікробним препаратом з 50-річною історією, він має унікальні властивості, завдяки яким протягом останніх 20 років його розглядають як додатковий ресурс у лікуванні інфекцій, спричинених мультирезистентними патогенами. Незважаючи на довгий «життєвий шлях», препарат залишається ефективним засобом антибіотикотерапії ІСШ із стабільно низькими патернами резистентності уропатогенів, насамперед *Enterobacteriaceae*, і є засобом вибору для емпіричної терапії гострого циститу у жінок з вищою ефективністю, ніж основні конкуренти, та суттєво вищою зручністю застосування. Спостереження за резистентністю до фосфоміцину патогенних ізолятів у клінічних дослідженнях за останні п'ять десятиліть застосування

препарату демонструють стабільно низькі значення показників резистентності у клінічній практиці, навіть у країнах з традиційно високим та тривалим споживанням препарату.

Мутаційне набуття уропатогенами фосфоміцин-резистентності призводить до суттєвого зниження їхньої вірулентності, адгезивності, клітинної активності та проліферації. Унікальними властивостями фосфоміцину внаслідок специфічного залучення транспортних систем бактерій є здатність проникати у біоплівку уропатогенів та синергічно посилювати транспорт інших антибіотиків всередину бактеріальних клітин.

Дослідження останнього часу дають можливість розширити показання для призначення фосфоміцину в якості засобу для антибіотикопрофілактики при частоті рецидивуючих ІСШ, при трансректальній біопсії передміхурової залози, після оперативного лікування нижніх сечових шляхів, гострих неускладнених ІСШ у дітей, циститу та асимптоматичній бактеріурії під час вагітності, при лікуванні хронічного бактеріального простатиту, а також як частини антимікробних заходів при мультирезистентних бактеріальних штаммах.

Існуючі дані свідчать, що комбінована антибактеріальна терапія фосфоміцину з аміноглікозидами, тигецикліном, карбапенемами при екстенсивної та панрезистентності уропатогенів доцільна навіть при негативних культуральних патернах чутливості уропатогенів до останніх. З іншого боку, емпірична монотерапія препаратом при *P.aeruginosa*-асоційованих ІСШ без даних антибіотикограми не є доцільною. Засоби (зокрема аліментарні), що підкислюють pH сечі, здатні істотно знижувати резистентність уропатогенів та підвищувати ефективність лікування фосфоміцином.

Відомості про авторів

Шостак Максим Володимирович – канд. мед. наук, доц., кафедра загальної, військової та дитячої хірургії з курсом урології, Одеський національний медичний університет; тел.: (093) 755-57-77. E-mail: Max.shostak@gmail.com
ORCID: 0000-0003-0942-6393

Костев Федір Іванович – д-р мед. наук, проф., завідувач, курс урології, кафедра загальної, військової та дитячої хірургії з курсом урології, Одеський національний медичний університет; тел.: (067) 482-23-11. E-mail: prof.kostev@gmail.com

ORCID: 0009-0004-9953-1422

Красилюк Леонід Іванович – канд. мед. наук, доц., кафедра загальної, військової та дитячої хірургії з курсом урології, Одеський національний медичний університет; тел.: (067) 557-33-70. E-mail: krasilyuk@gmail.com

ORCID: 0000-0001-6846-0394

Петровський Юрій Юрійович – канд. мед. наук, доц., кафедра симуляційних медичних технологій, Одеський національний медичний університет; тел.: (067) 763-89-80. E-mail: yuriy.petrovskiy@gmail.com

ORCID: 0000-0002-0924-7611

Information about the authors

Shostak Maksym V. – MD, PhD, Associate Professor, Department of General, Military and Pediatric Surgery With a Course of Urology, Odesa National Medical University; tel.: (093) 755-57-77. E-mail: Max.shostak@gmail.com

ORCID: 0000-0003-0942-6393

Kostyev Fedir I. – MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Urology Course, Department of General, Military and Pediatric Surgery With a Course of Urology, Odesa National Medical University; tel.: (067) 482-23-11. E-mail: prof.kostev@gmail.com

ORCID: 0009-0004-9953-1422

Krasilyuk Leonid I. – MD, PhD, Associate Professor, Department of the Chair of General, Military and Pediatric Surgery With a Course of Urology, Odesa National Medical University; tel.: (067) 557-33-70. E-mail: krasilyuk@gmail.com

ORCID: 0000-0001-6846-0394

Petrovskiy Yuriy Yu. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Simulation Medical Technologies, Odesa National Medical University; tel.: (067) 763-89-80. E-mail: yuriy.petrovskiy@gmail.com

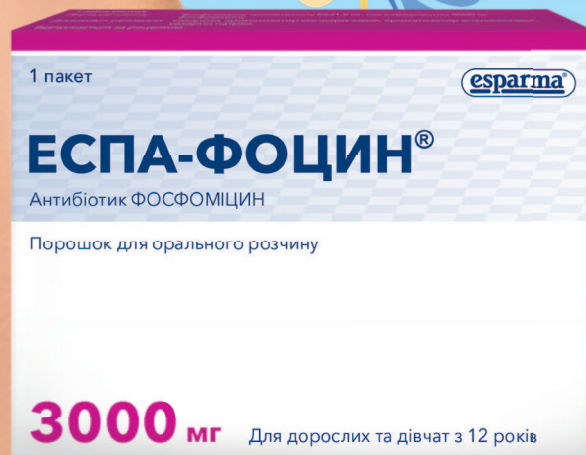
ORCID: 0000-0002-0924-7611

ЕСПА-ФОЦИН®

фосфоміцин 3 г

Вироблено в Німеччині

1 ПАКЕТ



Рекомендовано Європейською асоціацією урологів¹

АНТИБІОТИК ДЛЯ ПОПЕРЕДЖЕННЯ РЕКУРЕНТНИХ ІСШ²

Фосфоміцину трометамол одноразово по 3 г кожні 10 днів, тривалий час

¹ Guidelines on Urological Infections, Bonkat G. et al. European Association of Urology, 2023.

² ІСШ – інфекції сечовивідних шляхів.

Інформація для медичних та фармацевтичних працівників. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. ESPA-ФОЦИН®, Р.П. № UA/14782/01/01. Заявник: Еспарма ГмбХ, Німеччина. Виробник: Ліндофарм ГмбХ, Німеччина. Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності: Нойштрассе 82, 40721 Гльден, Німеччина. Склад: 1 пакет містить фосфоміцину трометамолу 5631,0 мг, що еквівалентно 3000 мг фосфоміцину. Показання: Лікування гострих неускладнених інфекцій нижніх сечовивідних шляхів, спричинених чутливими до фосфоміцину мікроорганізмами у дорослих пацієнтів та дівчат від 12 років. Профілактика інфекційних захворювань під час діагностичних процедур та хірургічних втручань у дорослих. Протипоказання: гіперчутливість до компонентів препарату, ниркова недостатність, гемодіаліз, вік до 12 років. Побічні ефекти: порушення роботи шлунково-кишкового тракту, діарея, головний біль, висип та інші. Ці явища найчастіше нетривалі і проходять самостійно. Обов'язково уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Еспа-фоцин®, а саме з повним переліком протипоказань, побічних реакцій та особливостей застосування. Телефон для звернення з питань фармаконадзора: 0 800 300 879.



ПОСИЛАННЯ

1. Zagaglia C, Ammendola MG, Maurizi L, Nicoletti M, Longhi C. Urinary Tract Infections Caused by Uropathogenic *Escherichia coli* Strains-New Strategies for an Old Pathogen. *Microorganisms*. 2022;10(7):1425. doi: 10.3390/microorganisms10071425.
2. Bruxvoort KJ, Bider-Canfield Z, Casey JA, Qian L, Pressman A, Liang AS, et al. Outpatient Urinary Tract Infections in an Era of Virtual Healthcare: Trends From 2008 to 2017. *Clin Infect Dis*. 2020;71(1):100-08. doi: 10.1093/cid/ciz764.
3. Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol*. 2015;13(5):269-84. doi: 10.1038/nrmicro3432.
4. Turner RM, Wu B, Lawrence K, Hackett J, Karve S, Tunceli O. Assessment of Outpatient and Inpatient Antibiotic Treatment Patterns and Health Care Costs of Patients with Complicated Urinary Tract Infections. *Clin Ther*. 2015;37(9):2037-47. doi: 10.1016/j.clinthera.2015.06.013.
5. Naber KG, Tirán-Saucedo J, Wagenlehner FME, RECAP group. Psychosocial burden of recurrent uncomplicated urinary tract infections. *GMS Infect Dis*. 2022;10:01. doi: 10.3205/id000078.
6. Zahar JR, Lortholary O, Martin C, Potel G, Plesiat P, Nordmann P. Addressing the challenge of extended-spectrum beta-lactamases. *Curr Opin Investig Drugs*. 2009;10(2):172-80.
7. Cassir N, Rolain JM, Brouqui P. A new strategy to fight antimicrobial resistance: the revival of old antibiotics. *Front Microbiol*. 2014;5:551. doi: 10.3389/fmicb.2014.00551.
8. Pitout JD, Laupland KB. Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern. *Lancet Infect Dis*. 2008;8(3):159-66. doi: 10.1016/S1473-3099(08)70041-0.
9. Diene SM, Merhej V, Henry M, El Filali A, Roux V, Robert C, et al. The rhizome of the multidrug-resistant *Enterobacter aerogenes* genome reveals how new «killer bugs» are created because of a sympatric lifestyle. *Mol Biol Evol*. 2013;30(2):369-83. doi: 10.1093/molbev/mss236.
10. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net). Annual Epidemiological Report 2022. Stockholm; 2023. 46 p.
11. Hoffman PS. Antibacterial Discovery: 21st Century Challenges. *Antibiotics (Basel)*. 2020;9(5):213. doi: 10.3390/antibiotics9050213.
12. Popovic M, Steinort D, Pillai S, Joukhadar C. Fosfomicin: an old, new friend? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2010;29(2):127-42. doi: 10.1007/s10096-009-0833-2.
13. Falagas ME, Kastoris AC, Kapaskelis AM, Karageorgopoulos DE. Fosfomicin for the treatment of multidrug-resistant, including extended-spectrum beta-lactamase producing, Enterobacteriaceae infections: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2010;10(1):43-50. doi: 10.1016/S1473-3099(09)70325-1.
14. Michalopoulos AS, Livaditis IG, Gougoutas V. The revival of fosfomicin. *Int J Infect Dis*. 2011;15(11):e732-9. doi: 10.1016/j.ijid.2011.07.007.
15. Candel FJ, Cantón R. Current approach to fosfomicin: From bench to bedside. *Enferm Infect Microbiol Clin (Engl Ed)*. 2019;37(1):1-3. doi: 10.1016/j.eimc.2018.10.002.
16. Gardiner BJ, Stewardson AJ, Abbott IJ, Peleg AY. Nitrofurantoin and fosfomicin for resistant urinary tract infections: old drugs for emerging problems. *Aust Prescr*. 2019;42(1):14-9. doi: 10.18773/austprescr.2019.002.
17. Ruiz Ramos J, Salaverri Lletí M. Fosfomicin in infections caused by multidrug-resistant Gram-negative pathogens. *Rev Esp Quimioter*. 2019;32(1):45-54.
18. Gibney G, Baxevanis AD. Searching NCBi databases using Entrez. *Curr Protoc Bioinformatics*. 2011;(1):1.3.1-1.3.25. doi: 10.1002/0471250953.bi0103s34.
19. Falagas ME, Vouloumanou EK, Samonis G, Vardakas KZ. Fosfomicin. *Clin Microbiol Rev*. 2016;29(2):321-47. doi: 10.1128/CMR.00068-15.
20. Mothibi LM, Bosman NN, Nana T. Fosfomicin susceptibility of uropathogens at Charlotte Maxeke Johannesburg Academic Hospital. *S Afr J Infect Dis*. 2020;35(1):173. doi: 10.4102/sajid.v35i1.173.
21. Falagas ME, Kastoris AC, Karageorgopoulos DE, Rafailidis PI. Fosfomicin for the treatment of infections caused by multidrug-resistant non-fermenting Gram-negative bacilli: a systematic review of microbiological, animal and clinical studies. *Int J Antimicrob Agents*. 2009;34(2):111-20. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2009.03.009.
22. Shostak MV, Kostev FI, Savchuk RV. The renaissance of fosfomicin in the treatment of urinary tract infections amid the widespread increase in uropathogen resistance: a systemic analysis. *Men Health*. 2015;52(1):83-92.
23. Bert F, Lambert-Zechovsky N. Antibiotic resistance patterns in *Pseudomonas aeruginosa*: an 8-year surveillance study in a French hospital. *Int J Antimicrob Agents*. 1997;9(2):107-12. doi: 10.1016/s0924-8579(97)00033-2.
24. Mattioni MV, Hrabak J, Bitar I. Fosfomicin resistance mechanisms in Enterobacteriales: an increasing threat. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023;13:1178547. doi: 10.3389/fcimb.2023.1178547.
25. Datta R, Juthani-Mehta M. Nitrofurantoin vs Fosfomicin: Rendering a Verdict in a Trial of Acute Uncomplicated Cystitis. *JAMA*. 2018;319(17):1771-2. doi: 10.1001/jama.2018.4654.
26. Caramalli S, Amprimo MC, Cavalli G, Mantelli M, Pollastrelli E, Raiteri F, et al. Effect and pharmacokinetics of netilmicin given as bolus intramuscular administration: an open comparative trial versus amikacin and fosfomicin in elderly patients affected by urinary tract infections. *Int J Clin Pharmacol Res*. 1991;11(2):55-65.
27. Reynaert J, Van Eyck D, Vandepitte J. Single dose fosfomicin trometamol versus multiple dose norfloxacin over three days for uncomplicated UTI in general practice. *Infection*. 1990;18(2):77-9. doi: 10.1007/BF01643432.
28. Neu HC. Fosfomicin trometamol versus amoxycillin--single-dose multicenter study of urinary tract infections. *Chemother*. 1990;36(1):19-23.
29. Naber KG, Thyroff-Friesinger U. Fosfomicin trometamol versus ofloxacin/co-trimoxazole as single dose therapy of acute uncomplicated urinary tract infection in females: a multicentre study. *Infection*. 1990;18(2):S70-6. doi: 10.1007/BF01643431.
30. Crocchiolo P. Single-dose fosfomicin trometamol versus multiple-dose cotrimoxazole in the treatment of lower urinary tract infections in general practice. Multicenter Group of General Practitioners. *Chemotherapy*. 1990;36(1):37-40. doi: 10.1159/000238815.
31. Harvard DR, O'Dowd TC, Holmes W, Smail J, Slack RC. A comparative double-blind randomised study of single dose fosfomicin trometamol with trimethoprim in the treatment of urinary tract infections in general practice. *Chemotherapy*. 1990;36(1):34-6. doi: 10.1159/000238814.
32. Boerema JB, Willems FT. Fosfomicin trometamol in a single dose versus norfloxacin for seven days in the treatment of uncomplicated urinary infections in general practice. *Infection*. 1990;18(2):S80-8. doi: 10.1007/BF01643433.
33. de Jong Z, Pontonnier F, Plante P. Single-dose fosfomicin trometamol (Monuril) versus multiple-dose norfloxacin: results of a multicenter study in females with uncomplicated lower urinary tract infections. *Urol Int*. 1991;46(4):344-8. doi: 10.1159/000282164.
34. Careddu P, Borzani M, Scotti L, Varotto F, Garlaschi L, Fontana P. Treatment of lower urinary tract infections in children: single dose fosfomicin trometamol versus piperimicid acid. *Chemioterapia*. 1987;6(4):290-4.
35. De Cecco L, Ragni N. Urinary tract infections in pregnancy: Monuril single-dose treatment versus traditional therapy. *Eur Urol*. 1987;13(1):108-13. doi: 10.1159/000472874.
36. Selvaggi FP, Dittono P, Traficante A, Battaglia M, Di Lorenzo V. Fosfomicin trometamol (Monuril) versus norfloxacin in single dose for adult female uncomplicated UTIs. Multicenter randomized, double-blind study. *Chemotherapy*. 1990;36(1):31-3. doi: 10.1159/000238813.
37. Cortés R, Pascual T, Lou Arnal S, Orozco F, Sunyer L. Single oral dose of phosphomycin trometamol versus piperimicid acid and norfloxacin in treating uncomplicated low-level urinary tract infections. *Aten Primaria*. 1992;10(9):1007-12.
38. Van Pienbroek E, Hermans J, Kaptein AA, Mulder JD. Fosfomicin trometamol in a single dose versus seven days nitrofurantoin in the treatment of acute uncomplicated urinary tract infections in women. *Pharm World Sci*. 1993;15(6):257-62. doi: 10.1007/BF01871127.
39. Elhanan G, Tabenkin H, Yahalom R, Raz R. Single-dose fosfomicin trometamol versus 5-day cephalixin regimen for treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in women. *Antimicrob Agents Chemother*. 1994;38(11):2612-4. doi: 10.1128/AAC.38.11.2612.
40. Lecomte F, Allaert FA. Le traitement monodose de la cystite par fosfomicine trométamol (Monuril®): analyse de 15 essais comparatifs portant sur 2048 malades. *Médecine Mal Infect*. 1996;26(3):338-43.
41. Bozkurt O, Kara C A.S. Comparison efficacy of single dose fosfomicin with ciprofloxacin in the treatment of urinary tract infection in symptomatic women. *Turk Urol Derg*. 2008;34:360-2.
42. Stein GE. Single-dose treatment of acute cystitis with fosfomicin trometamol. *Ann Pharmacother*. 1998;32(2):215-9. doi: 10.1345/aph.17227.
43. Minassian MA, Lewis DA, Chattopadhyay D, Bovill B, Duckworth GJ, Williams JD. A comparison between single-dose fosfomicin trometamol (Monuril) and a 5-day course of trimethoprim in the treatment of uncomplicated lower urinary tract infection in women. *Int J Antimicrob Agents*. 1998;10(1):39-47. doi: 10.1016/s0924-8579(98)00021-1.
44. Thomsin H, Aghayan M, Lambotte R. Single dose fosfomicin trometamol versus multiple dose nitrofurantoin in pregnant women with bacteriuria: preliminary results. *Infection*. 1990;18(2):94-7. doi: 10.1007/BF01643435.
45. Sojo-Dorado J, López-Hernández I, Rosso-Fernandez C, Morales IM, Palacios-Baena ZR, Hernández-Torres A, et al. Effectiveness of Fosfomicin for the Treatment of Multidrug-Resistant *Escherichia coli* Bacteremic Urinary Tract Infections: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2022;5(1):e2137277. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.37277.

46. Krcmery S, Hromec J, Demesova D. Treatment of lower urinary tract infection in pregnancy Int J Antimicrob Agents. 2001;17:279-82.
47. Bayrak O, Cimentepe E, Inegöl I, Atmaca AF, Duvan CI, Koç A, et al. Is single-dose fosfomycin trometamol a good alternative for asymptomatic bacteriuria in the second trimester of pregnancy? Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. 2007;18(5):525-9. doi: 10.1007/s00192-006-0190-y.
48. Estebanez A, Pascual R, Gil V, Ortiz F, Santibáñez M, Pérez BC. Fosfomycin in a single dose versus a 7-day course of amoxicillin-clavulanate for the treatment of asymptomatic bacteriuria during pregnancy. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2009;28(12):1457-64. doi: 10.1007/s10096-009-0805-6.
49. Falagas ME, Vouloumanou EK, Togiias AG, Karadima M, Kapaskelis AM, Rafailidis PI, et al. Fosfomycin versus other antibiotics for the treatment of cystitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Antimicrob Chemother. 2010;65(9):1862-77. doi: 10.1093/jac/dkq237.
50. Roberts MJ, Scott S, Harris PN, Naber K, Wagenlehner FME, Doi SAR. Comparison of fosfomycin against fluoroquinolones for transrectal prostate biopsy prophylaxis: an individual patient-data meta-analysis. World J Urol. 2018;36(3):323-30. doi: 10.1007/s00345-017-2163-9.
51. Cai T, Tamani I, Tascini C, Köves B, Bonkat G, Gacci M, et al. Fosfomycin Trometamol versus Comparator Antibiotics for the Treatment of Acute Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Urol. 2020;203(3):570-8. doi: 10.1097/JU.0000000000000620.
52. Noreikaite J, Jones P, Fitzpatrick J, Amitharaj R, Pietropaolo A, Vasdev N, et al. Fosfomycin vs. quinolone-based antibiotic prophylaxis for transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostate: a systematic review and meta-analysis. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2018;21(2):153-60. doi: 10.1038/s41391-018-0032-2.
53. Richaud C. Le traitement monodose de la cystite non compliquée chez la femme à propos d'un essai fosfomycine trométamol (Monuril®) versus péfloxacine. Médecine Mal Infect. 1995;25(2):154-9.
54. Huttner A, Kowalczyk A, Turjeman A, Babich T, Brossier C, Eliakim-Raz N, et al. Effect of 5-Day Nitrofurantoin vs Single-Dose Fosfomycin on Clinical Resolution of Uncomplicated Lower Urinary Tract Infection in Women: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2018;319(17):1781-9. doi: 10.1001/jama.2018.3627.
55. Etani T, Asaoka M, Kondo S, Wachino C, Tomiyama N, Hattori T, et al. Efficacy of fosfomycin in preventing infection after endoscopic combined intrarenal surgery in periods of limited supply of first- and second-generation cephalosporins. Int J Urol. 2022;29(9):977-82. doi: 10.1111/iju.14896.
56. Kwan ACF, Beahm NP. Fosfomycin for bacterial prostatitis: a review. Int J Antimicrob Agents. 2020;56(4):106106. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106106.
57. Gian J, Cunha BA. Raoultella planticola chronic bacterial prostatitis with prostatic calcifications: successful treatment with prolonged fosfomycin therapy. Int J Antimicrob Agents. 2016;47(5):414. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2016.02.009.
58. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress. 2023. 84 p.
59. Yang J, Zhang P, Zhou H, Feng S, Zhang X. Prospective, randomized controlled study of the preventive effect of fosfomycin tromethamine on post-transurethral resection of bladder tumor urinary tract infection. Int J Urol. 2018;25(10):894-5. doi: 10.1111/iju.13719.
60. Carroll TF, Christie AL, Prokesch BC, Zimmern PE. Fosfomycin Prevents Intravenous Antibiotic Therapy in Women With Recurrent Urinary Tract Infections: A Retrospective Review. Female Pelvic Med Reconstr Surg. 2022;28(2):109-14. doi: 10.1097/SPV.0000000000001083.
61. Kuiper SG, Dijkmans AC, Wilms EB, Kamerling IMC, Burggraaf J, Stevens J, et al. Pharmacokinetics of fosfomycin in patients with prophylactic treatment for recurrent Escherichia coli urinary tract infection. J Antimicrob Chemother. 2020;75(11):3278-85. doi: 10.1093/jac/dkaa294.
62. Wu T-H. Treatment of recurrent complicated urinary tract infections in children with vesicoureteral reflux. J Microbiol Immunol Infect. 2016;49(5):717-22.
63. Ten Doesschate T, van Werkhoven H, Meijvis S, Stalenhof J, van Zuilen A, de Vries A, et al. Fosfomycin-trometamol for Urinary Tract Infections in Kidney Transplant Recipients. Transplantation. 2019;103(6):1272-6. doi: 10.1097/TP.0000000000002427.
64. Yamamoto S, Mitsui Y, Ueda Y, Suzuki T, Higuchi Y, Qiu J, et al. Assessment of single-dose regimen for antimicrobial prophylaxis to prevent perioperative infection in urologic surgery. Hinyokika Kyo. 2008;54(9):587-91.
65. Hamasuna R, Betsunoh H, Sueyoshi T, Yakushiji K, Tsukino H, Nagano M, et al. Bacteria of preoperative urinary tract infections contaminate the surgical fields and develop surgical site infections in urological operations. Int J Urol. 2004;11(11):941-7. doi: 10.1111/j.1442-2042.2004.00941.x.
66. Qiao LD, Chen S, Lin YH, Li JX, Hu WG, Hou JP, et al. Evaluation of perioperative prophylaxis with fosfomycin tromethamine in ureteroscopic stone removal: an investigator-driven prospective, multicenter, randomized, controlled study. Int Urol Nephrol. 2018;50(3):427-32. doi: 10.1007/s11255-017-1776-7.
67. Gu HM, Gu JS, Chung HS, Jung SI, Kwon D, Kim MH, et al. Fosfomycin for Antibiotic Prophylaxis in Men Undergoing a Transrectal Prostate Biopsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. Medicina (Kaunas). 2023;59(5):911. doi: 10.3390/medicina59050911.
68. Suárez JE, Mendoza MC. Plasmid-encoded fosfomycin resistance. Antimicrob Agents Chemother. 1991;35(5):791-5. doi: 10.1128/AAC.35.5.791.
69. Zubieta JK, Smith YR, Bueller JA, Xu Y, Kilbourn MR, Jewett DM, et al. mu-opioid receptor-mediated antinociceptive responses differ in men and women. J Neurosci. 2002;22(12):5100-7. doi: 10.1523/JNEUROSCI.22-12-05100.2002.
70. Lee YC, Chen PY, Wang JT, Chang SC. Prevalence of fosfomycin resistance and gene mutations in clinical isolates of methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Antimicrob Resist Infect Control. 2020;9(1):135. doi: 10.1186/s13756-020-00790-x.
71. Takahata S, Ida T, Hiraiishi T, Sakakibara S, Maebashi K, Terada S, et al. Molecular mechanisms of fosfomycin resistance in clinical isolates of Escherichia coli. Int J Antimicrob Agents. 2010;35(4):333-7. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2009.11.011.
72. Diez-Aguilar M, Cantón R. New microbiological aspects of fosfomycin. Rev Esp Quimioter. 2019;32(1):8-18.
73. De Groot VN, Fauvar M, Kint CI, Verstraeten N, Jans A, Cornelis P, et al. Pseudomonas aeruginosa fosfomycin resistance mechanisms affect non-inherited fluoroquinolone tolerance. J Med Microbiol. 2011;60(3):329-36. doi: 10.1099/jmm.0.019703-0.
74. García P, Arca P, Evaristo SJ. Product of fosC, a gene from Pseudomonas syringae, mediates fosfomycin resistance by using ATP as cosubstrate. Antimicrob Agents Chemother. 1995;39(7):1569-73. doi: 10.1128/AAC.39.7.1569.
75. Kumon H, Ono N, Iida M, Nickel JC. Combination effect of fosfomycin and ofloxacin against Pseudomonas aeruginosa growing in a biofilm. Antimicrob Agents Chemother. 1995;39(7):1569-73. doi: 10.1128/AAC.39.7.1569.
76. Gobernado M. Fosfomycin. Rev Esp Quimioter. 2003;16(1):15-40.
77. Dámaso D, Moreno-López M, Martínez-Beltrán J. Evolution of sensitivity to fosfomycin in bacteria isolated in 1973, 1974 and 1975 in the Servicio de Microbiología y Epidemiología de la 'Clínica Puerta de Hierro', Madrid. Chemotherapy. 1977;(1):104-11. doi: 10.1159/000222035.
78. Philippon A, Arlet G, Lagrange P. Escherichia coli : fréquence de résistance et évolution à divers antibiotiques urinaires dont la fosfomycine en milieu hospitalier (11 816 souches, 1991-1995). Médecine Mal Infect. 1996;26(5):539-41.
79. Karageorgopoulos DE. Fosfomycin: evaluation of the published evidence on the emergence of antimicrobial resistance in Gram-negative pathogens. J Antimicrob Chemother. 2012;67(2):255-68.
80. Foxman B. Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden. Infect Dis Clin North Am. 2014;28(1):1-13. doi: 10.1016/j.idc.2013.09.003.
81. Gagliotti C, Balode A, Baquero F, Degener J, Grundmann H, Gür D, et al. Escherichia coli and Staphylococcus aureus: bad news and good news from the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net, formerly EARSS), 2002 to 2009. Euro Surveill. 2011;16(11):19819. doi: 10.2807/ese.16.11.19819-en.
82. Oteo J, Orden B, Bautista V, Cuevas O, Arroyo M, Martínez-Ruiz R, et al. CTX-M-15-producing urinary Escherichia coli O25b-ST131-phylogroup B2 has acquired resistance to fosfomycin. J Antimicrob Chemother. 2009;64(4):712-7. doi: 10.1093/jac/dkp288.
83. Castañeda-García A, Rodríguez-Rojas A, Guelfo JR, Blázquez J. The glycerol-3-phosphate permease GlpT is the only fosfomycin transporter in Pseudomonas aeruginosa. J Bacteriol. 2009;191(22):6968-74. doi: 10.1128/JB.00748-09.
84. Raz R. Fosfomycin: an old--new antibiotic. Clin Microbiol Infect. 2012;18(1):4-7. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03636.x.
85. Mensa J, Barberán J, Soriano A, Linares P, Marco F, Cantón R, et al. Antibiotic selection in the treatment of acute invasive infections by Pseudomonas aeruginosa: Guidelines by the Spanish Society of Chemotherapy. Rev Esp Quimioter. 2018;31(1):78-100.
86. Bassetti M, Vena A, Croxatto A, Righi E, Guery B. How to manage Pseudomonas aeruginosa infections. Drugs Context. 2018;7:212527. doi: 10.7573/dic.212527.
87. Shi J. Efficacy of combined vancomycin and fosfomycin against methicillin-resistant Staphylococcus aureus in biofilms in vivo. PLoS One. 2014;9(12):e113133.
88. Andersson DI, Hughes D. Antibiotic resistance and its cost: is it possible to reverse resistance? Nat Rev Microbiol. 2010;8(4):260-71. doi: 10.1038/nrmicro2319.
89. Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global spread of Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. Emerg Infect Dis. 2011;17(10):1791-8. doi: 10.3201/eid1710.110655.
90. Harmsen M, Yang L, Pamp SJ, Tolker-Nielsen T. An update on Pseudomonas aeruginosa biofilm formation, tolerance, and dispersal. FEMS Immunol Med Microbiol. 2010;59(3):253-68. doi: 10.1111/j.1574-695X.2010.00690.x.
91. Høiby N, Bjarnsholt T, Givskov M, Molin S, Ciofu O. Antibiotic resistance of bacterial biofilms. Int J Antimi-

croB Agents. 2010;35(4):322-32. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2009.12.011.

92. Maisnier-Patin S, Andersson DI. Adaptation to the deleterious effects of antimicrobial drug resistance mutations by compensatory evolution. Res Microbiol. 2004;155:360-9.

93. Ferrara AM, Migliori GB, Piccioni PD, Grassi FA, Colombo ML, Grassi GG. Influence of Experimental Conditions on in vitro Activity of Fosfomycin Trometamol and Emergence of Resistant Variants. New Trends in Urinary Tract Infections. S. Karger AG. 1988:269-83. doi: 10.1159/000414984.

94. Austin DJ, Anderson RM. Studies of antibiotic resistance within the patient,

hospitals and the community using simple mathematical models. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 1999;354(1384):721-38. doi: 10.1098/rstb.1999.0425.

95. Björkman J, Nagaev I, Berg OG, Hughes D, Andersson DI. Effects of environment on compensatory mutations to ameliorate costs of antibiotic resistance. Science. 2000;287(5457):1479-82. doi: 10.1126/science.287.5457.1479.

96. Lorente Garín JA, Placer Santos J, Salvadó Costa M, Segura Alvarez C, Gelabert-Mas A. Antibiotic resistance transformation in community-acquired urinary infections. Rev Clin Esp. 2005;205(6):259-64.

97. Samonis G, Maraki S, Karageorgopoulos DE, Vouloumanou EK, Falagas ME. Synergy of fosfomycin with carbapenems, colistin, netilmicin, and tigeocycline against multidrug-resistant Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli, and Pseudomonas aeruginosa clinical isolates. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2012;31(5):695-701. doi: 10.1007/s10096-011-1360-5.

98. Okazaki M, Suzuki K, Asano N, Araki K, Shukuya N, Egami T, et al. Effectiveness of fosfomycin combined with other antimicrobial agents against multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa isolates using the efficacy time index assay.

J Infect Chemother. 2002;8(1):37-42. doi: 10.1007/s101560200004.

99. Crane JK, Alvarado CL, Sutton MD. Role of the SOS Response in the Generation of Antibiotic Resistance In Vivo. Antimicrob Agents Chemother. 2021;65(7):e0001321. doi: 10.1128/AAC.00013-21.

100. Oteo J, Bautista V, Lara N, Cuevas O, Arroyo M, Fernández S, et al. Parallel increase in community use of fosfomycin and resistance to fosfomycin in extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing Escherichia coli. J Antimicrob Chemother. 2010;65(11):2459-63. doi: 10.1093/jac/dkq346.

Стаття надійшла до редакції 13.11.2023. – Дата першого рішення 21.11.2023. – Стаття подана до друку 26.12.2023

ВИМОГИ ДО ПОДАННЯ НАУКОВИХ СТАТЕЙ

Редакція приймає на розгляд статті за умови, що:

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

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

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

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

Стаття складається з наступних елементів: титлу, основного тексту, резюме українською, англійською мовами з ключовими словами, списку літератури, відомості про автора/авторів.

Титул

- УДК (Універсальна десятична класифікація)
- ПІБ автора
- Назва статті

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

Основний текст

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

Додатки до основного тексту

До статті повинні бути додані всі використовувані в роботі таблиці, ілюстрації, список літератури. Ілюстрації мають бути подані у формі фотографії,

слайду, рентгенограми, електронного файлу та підготовлені на високому якісному рівні.

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

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

- Розміщувати таблиці слід в основному тексті статті одразу після абзацу, де вони згадуються.
- Посилання на таблицю робиться за допомогою арабських цифр.
- Таблиці не повинні дублювати зміст тексту.
- Автори повинні переконатися, що дані у таблицях відповідають тим, які зазначені у відповідних місцях у тексті.
- Підсумкові суми необхідно складати коректно, а відсотки – правильно розраховувати.
- Назви стовпців і рядків повинні відповідати їхньому змісту, текст подається без скорочень.
- Примітки до таблиці розміщуються під таблицею.

Резюме

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

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

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

Список літератури

Список літератури наводиться латиницею. Джерела на українській та російській мовах наводяться у тому написанні, як вони зазначені та реєструються на англійських сторінках сайтів журналів. Якщо джерело не має назви англійською мовою – воно наводиться транслітерацією.

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

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

Відомості про авторів

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

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

Скорочення не допускаються.

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

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

Статті просимо надсилати за адресою:

03039, м. Київ, а/с № 4, Редакція журналу «Здоров'я чоловіка»
e-mail: alexandra@professional-event.com Тел.: (044) 257-27-27
або головному редактору проф. Горпинченко І.І., e-mail: sexology@sexology.com.ua

Аналіз показників мінеральної щільності кісткової тканини, показника якості кісткової тканини (TBS) та транспорту солей у пацієнтів з нефролітіазом

О. Д. Нікітін¹, С. П. Пасєчников¹, С. В. Головко¹, І. А. Кордубайло², О. І. Нішкумай¹

¹Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

²КНП КОР «Київська обласна клінічна лікарня», м. Київ

Мета дослідження: визначення мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ), показника якості кісткової тканини (TBS) та аналіз транспорту солей у пацієнтів з наявністю та відсутністю сечокам'яної хвороби (СКХ).

Матеріали та методи. З метою якісної оцінки кристалурії було проведено дослідження транспорту солей. Оцінювання структурно-функціонального стану кісткової тканини виконували на базі Українського центру остеопорозу ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України» шляхом рентгенівської абсорбціометрії апарата «Hologic Discovery».

У дослідження були включені 80 осіб (15 чоловіків і 65 жінок), середній вік пацієнтів становив 58 років. Учасники дослідження були розподілені на дві групи залежно від наявності СКХ. До I групи (n=32) увійшли пацієнти без СКХ із соматичними захворюваннями в стадії ремісії, які не мали ознак критеріїв виключення. Остеопороз встановлено у 9 (28,1%) жінок цієї групи. До II групи (n=48) були включені хворі на СКХ. Остеопороз діагностовано у 18 (37,5%) жінок та у 3 (6,25%) чоловіків цієї групи.

Результати. У ході дослідження було встановлено, що МЩКТ у межах норми було у 21 (26,2%) хворого, відхилення МЩКТ у межах остеопенії – у 29 (36,3%) хворих, остеопороз – у 30 (37,6%) пацієнтів, а саме: у 27 (33,8%) жінок та у 3 (3,8%) чоловіків.

Аналіз стану МЩКТ продемонстрував, що нормальні денситометричні показники були співставними в обох групах (31,2% без СКХ та 22,9% у пацієнтів з нефролітіазом; $p>0,05$). Випадки остеопенії у пацієнтів із СКХ (33,3%) та без СКХ (40,7%) і кількість випадків виявленого остеопорозу також вірогідно не відрізнялись (43,8% та 28,1% відповідно; $p>0,05$).

Під час рентгенівської абсорбціометрії виявлено, що показник якості кісткової тканини TBS був вірогідно нижчий у пацієнтів з наявністю СКХ ($p<0,05$). Порівняльний аналіз транспорту солей продемонстрував, що рівень сечової кислоти у крові пацієнтів із СКХ був вірогідно вище ($p=0,02$), ніж показники пацієнтів без нефролітіазу.

Висновки. Результати дослідження свідчать про необхідність проведення ультразвукового дослідження нирок та транспорту солей при перевірці МЩКТ у пацієнтів групи ризику остеопорозу з метою ранньої діагностики нефролітіазу та корекції кристалурії. Позаяк зниження показника TBS навіть при нормальній МЩКТ є також підвищеним фактором ризику переломів кісток, своєчасне проведення його визначення та корекція – надто важливі у пацієнтів з нефролітіазом. Отримані дані свідчать про необхідність проведення кореляційного аналізу факторів ризику в групі пацієнтів з нефролітіазом, зокрема впливу стану кісткової системи, показника TBS та кристалурії.

Ключові слова: нефролітіаз, остеопороз, оксалатурія, Trabecular Bone Score.

Analysis of bone mineral density, bone tissue quality index (TBS) and salt transport in patients with nephrolithiasis

О. Д. Nikitin, S. P. Pasichnikov, S. V. Golovko, I. A. Kordubailo, O. I. Nishkumay

The objective: to determine the bone mineral density (BMD), bone tissue quality index (TBS) and to analyze the salt transport in patients with and without urolithiasis.

Materials and methods. For qualitatively assess of crystalluria, a study of salt transport was conducted. Evaluation of the structural and functional state of bone tissue was performed on the basis of the Ukrainian Osteoporosis Center of the State University "Institute of Gerontology named after D. F. Chebotareva of National Academy of Sciences of Ukraine" by X-ray absorptiometry of the "Hologic Discovery" apparatus.

80 persons (15 men and 65 women) were included in the study, the average age of the patients was 58 years. Study participants were divided into two groups depending on the presence of urolithiasis. I group (n=32) included patients without urolithiasis with somatic diseases in the remission stage, who had no signs of exclusion criteria. Osteoporosis was diagnosed in 9 (28.1%) women of this group. Patients with urolithiasis were included in the II group (n=48). Osteoporosis was diagnosed in 18 (37.5%) women and 3 (6.25%) men in this group.

Results. It was established that 21 (26.2%) patients had BMD within the normal range, 29 (36.3%) patients had BMD abnormalities within the limits of osteopenia, and 30 (37.6%) patients had osteoporosis, namely: 27 (33.8%) women and 3 (3.8%) men.

Analysis of BMD status demonstrated that normal densitometric values were comparable in both groups (31.2% without urolithiasis and 22.9% patients with nephrolithiasis; $p > 0.05$). The incidence of osteopenia in patients with urolithiasis (33.3%) and without urolithiasis (40.7%) and the number of cases of detected osteoporosis also did not significantly differ (43.8% and 28.1%, respectively; $p > 0.05$).

During X-ray absorptiometry it was found that the TBS bone quality index was significantly lower in patients with urolithiasis ($p < 0.05$). A comparative analysis of salt transport demonstrated that blood uric acid levels in patients with urolithiasis were significantly higher ($p = 0.02$) than those in patients without nephrolithiasis.

Conclusions. The results of the study indicate the need for ultrasound examination of the kidneys and salt transport when checking BMD in patients at risk of osteoporosis for early diagnosis of nephrolithiasis and correction of crystalluria. Since a decrease in TBS even with a normal BMD is also an increased risk factor for bone fractures, its timely identification and correction are extremely important in patients with nephrolithiasis.

The obtained data indicate the need to conduct a correlational analysis of risk factors in the group of patients with nephrolithiasis, in particular, the influence of the state of the bone system, the TBS indicator and crystalluria.

Keywords: *nephrolithiasis, osteoporosis, oxalaturia, Trabecular Bone Score.*

Сечокам'яна хвороба (СКХ) – поліетіологічне захворювання, пов'язане з порушенням обміну речовин, що супроводжується утворенням каменів у сечових шляхах [1]. Статистичне збільшення поширеності захворювання в усіх країнах світу обумовлено багатьма факторами: географічними, кліматичними, етнічними, дієтичними, генетичними, а також можливістю ранньої діагностики СКХ. У середньому поширеність уролітіазу становить 1–20%, його збільшення визначається навіть у високо розвинутих країнах, таких як Німеччина (до 4,7%) та Сполучені Штати Америки (до 10,1%). Рівень рецидивів сечових каменів високий і через 10 років становить приблизно 50% [2].

За даними української статистики, у структурі захворюваності серед усіх урологічних захворювань СКХ посідає друге місце та має тенденцію до зростання показників. Більша частка причин цієї динаміки обумовлена інфекційними факторами, такими як пієлонефрит з частими рецидивами, що в результаті збільшує частоту виникнення ниркової недостатності, інвалідації та смертності [3].

На причину утворення каменів впливає багато факторів. Це залежить від особливостей кліматичних, соціально-економічних умов, особливостей харчування та питного режиму, спадковості, наявності супутніх захворювань та вживання лікарських засобів. Так, наприклад, ризик виникнення СКХ збільшується при супутньому цукровому діабеті та за наявності артеріальної гіпертензії [4]. В етіології СКХ розглядається окремий фактор порушення функції нирок за рахунок виникнення ниркової остеодистрофії на тлі вторинного гіперпаратиреозу [5].

Важливість пошуку факторів ризику СКХ, особливо при її рецидивуючому перебігу, є обов'язковою стратегією вторинної профілактики. Тому важливо ще на початку збору анамнезу перебігу захворювання враховувати як усі можливі причини вже діагностованого нефролітіазу, так і розглянути підходи до метафілактики, прогноз-модифікуючі складові. Останнім часом у сучасній літературі все більше зустрічається гіпотеза щодо асоціації СКХ з метаболічними захворюваннями кісткової тканини. Можливими причинами взаємозв'язку називають збільшення кристалурії при поєднаному перебігу цих захворювань [6]. Встановлено, що найпоширенішим типом каменів є оксалат кальцію (СаОх), сечова кислота, фосфат кальцію (СаРО₄), цистин [7].

Вирішення питання коморбідності при порушеннях МЩКТ та СКХ залишається надто актуальним. З одного боку, з метою профілактики остеопорозу (системного захворювання скелета, що характеризується зниженням мінеральної щільності кісткової тканини та порушенням мікроархітектури і призводить до підвищення крихкості кісток й високого ризику переломів) необхідно достатнє добове вживання сполук кальцію або кальційвмісних продуктів харчування (1000–1200 мг на добу для дорослої людини [8]), з іншого – обмеження виконання цієї рекомендації пацієнтами з причини страху виникнення або погіршення перебігу СКХ.

Обережне відношення до вживання препаратів солей кальцію базується на думці про можливе збільшення екскреції солей внаслідок їхнього аліментарного вживання, що відповідає одній з теорій нефролітіазу. Матрична теорія передбачає утворення каменів внаслідок запального процесу у сечовивідних шляхах на основі десквамованого епітелію. Колоїдна теорія підтримує гіпотезу про перехід захисних колоїдів з ліпофільної форми в ліпофобну, що спричинює патологічну кристалізацію. Іонна теорія ґрунтується на змінах рН сечі, коли відбувається сприятливі умови для формування каменів. Теорія преципітації та кристалізації віддзеркалює механізм утворення конкрементів у перенасиченій сечі внаслідок інтенсивного процесу кристалізації. При інгібіторній теорії порушується метастабільність сечі внаслідок порушення балансу між інгібіторами та промоторами каменеутворення [9].

Згідно з рекомендаціями Європейської асоціації урологів 2023 р., наголошується цільове добове вживання сполук кальцію та стани, коли навпаки обов'язково слід їх приймати, наприклад, при ентєральній гіпероксалурії, коли додатковий кальцій слід вживати під час їжі, щоб зв'язати кишковий оксалат. Якщо пацієнт вже приймає препарати сполук кальцію, наприклад, для профілактики чи лікування остеопорозу, то рекомендовано дотримуватися питного режиму для запобігання кальційурії [10].

Проблема ранньої діагностики та корекції порушень МЩКТ залишається надто актуальною. Якщо розвиток первинного остеопорозу зумовлений загальними процесами старіння, то для вторинного остеопорозу більш важливими є розкриття його складних механізмів, які спричинюють порушення мінеральної щільності або зміни якості кісткової тканини. Все це призводить до збільшення ризику низькоенергетичних переломів кіс-

ток у пацієнтів молодого працездатного віку, що додає й медико-соціальне обтяження [10]. Проте на сьогодні досліджень, які присвячені вивченню зв'язку стану МЩКТ та нефролітіазу, недостатньо.

Мета дослідження: оцінювання МЩКТ та аналіз транспорту солей у пацієнтів з наявністю та відсутністю СКХ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проводили на базі кафедри урології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, відділенні урології КНП КОР «Київська обласна клінічна лікарня». Усі його учасники підписали відповідну форму інформованої згоди. Пацієнтам проводили анкетування, зокрема застосовували Вісконсінську анкету «Життя із сечокам'яною хворобою», Health Assessment Questionnaire (HAQ), фізикальне обстеження. Діагноз СКХ встановлювали за допомогою анкетування, проведення ультразвукового дослідження нирок, комп'ютерної томографії з контрастом (за наявності нефролітіазу). З метою якісної оцінки кристалурії проводили дослідження транспорту солей на базі сертифікованої лабораторії ТОВ «МЛ «ДІЛА». Оцінювали колориметричним методом вміст у добовій кількості сечі фосфору, сечової кислоти, кальцію, оксалатів, у сироватці крові – рівнів кальцію, фосфору, сечової кислоти та рН за допомогою латексного методу.

Оцінювання структурно-функціонального стану кісткової тканини проводили на базі Українського центру остеопорозу ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України» (м. Київ). Рентгенівську абсорбціометрію виконували на приладі «Hologic Discovery». Оцінювали наступні показники: мінеральну щільність кісткової тканини поперекового відділу хребта (МЩКТ ПВХ), шийки правої стегнової кістки (МЩКТ ШПСК), шийки лівої стегнової кістки (МЩКТ ШЛСК), ультрадістального відділу кісток передпліччя (МЩКТ УДКП).

Ступінь порушення МЩКТ оцінювали за Т-показником (T-score) – відхилення від референтного значення пікової кісткової маси здорової людини та Z-індексом (Z-score), який відображає частку середньквадратичного відхилення МЩКТ обстежуваного порівняно з віковою нормою. Згідно з рекомендаціями ВООЗ, у жінок у період постменопаузи T-критерій від -1 до -2,5 (SD) розцінюється як остеопенія, рівень $T < -2,5 SD$ – як остеопороз [11].

Для оцінювання показника якості кісткової тканини (Trabecular Bone Score – TBS) використовували методу TBS iNsight, розробленого компанією Med-Imaps (м. Бордо, Франція). Це програмне забезпечення візуалізації мікроархітектури кістки для денситометрів (DXA), що оцінює трабекулярну кістку (TBS), надає надзвичайно корисну додаткову клінічну інформацію. Аналіз показника заснований на варіації сірих відтінків і амплітуді щільності пікселів рентгенівського зображення [12].

У дослідження не включали пацієнтів із хронічною хворобою зі швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) < 60 мл/хв/1,73 м² за розрахунковим методом за формулою СКД–ЕРІ, що затверджена рекомендаціями KDIGO 2017 [13].

У дослідженні взяли участь 80 пацієнтів (15 чоловіків і 65 жінок). Середній вік пацієнтів становив 58 років (від 49 до 64 років); середній термін тривалості менопаузи у жінок був 12 років (від 5 до 20 років). Діагноз СКХ до включення у дослідження було виявлено у 21 (26,3%) учасника, а саме: у 10 (12,5%) чоловіків та в 11 (13,75%) жінок. Після проведення додаткового обстеження діагноз СКХ було встановлено ще у 27 (33,75%) пацієнтів, а саме: у 2 (2,5%) чоловіків та у 25 (31,25%) жінок.

Усіх пацієнтів було розподілено на дві групи:

I група (n=32) – пацієнти без СКХ із соматичними захворюваннями в стадії ремісії, які не мали ознак критеріїв виключення (31 (96,9%) жінка та 1 (3,1%) чоловік, середній вік яких становив 64 роки (від 58 до 72 років). Середня тривалість менопаузи жінок становила 17 років (8–20 років).

II група (n=48) – пацієнти із СКХ (34 (70,8%) жінки та 14 (29,2%) чоловіків, середній вік яких становив 55,5 року (від 51,5 до 62,5 року). Середня тривалість менопаузи у жінок становила 12 років (5–18 років).

Оброблення матеріалу здійснювали за допомогою статистичних програм MS Excel і EZR (1-62.2023). Частоту кількісних показників вказували в абсолютних (n) і відносних (%) частотах, використовуючи критерій χ^2 . Для показників з нормальним розподілом результати подані у вигляді $M \pm \sigma$, де M – середнє значення, а σ – середнє квадратичне відхилення, а також у вигляді $Me [P25; P75]$ для змінних з розподілом, що був відмінним від нормального, використовували Me – медіану та квартильну оцінку показників $Q1 \div QIII$.

Для оцінювання відмінностей між групами застосовували ранговий однофакторний аналіз Манна–Уїтні, параметричний t-критерій Стьюдента. Статистично значущою вважали різницю при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За результатами дослідження було встановлено:

- МЩКТ у межах норми у загальній групі – у 21 (26,2%) пацієнта: у 13 (16,2%) жінок та у 8 (10%) чоловіків;
- відхилення МЩКТ у межах остеопенії – у 29 (36,3%) пацієнтів: у 25 (31,3%) жінок та у 4 (5%) чоловіків;

Остеопороз діагностовано у 30 (37,6%) пацієнтів: у 27 (33,8%) жінок та у 3 (3,8%) чоловіків.

При розподілі груп залежно від наявності СКХ встановлено, що нормальна МЩКТ у I групі була встановлена у 10 (31,2%) пацієнтів із 32, серед них у 9 (28,1%) жінок та в 1 (3,1%) чоловіка. Відхилення МЩКТ у межах остеопенії встановлено лише у жінок – у 13 (40,7%) пацієнток. Остеопороз також діагностовано лише у жінок – у 9 (28,1%).

У II групі із встановленою СКХ нормальна МЩКТ спостерігали в 11 (22,9%) пацієнтів із 48: у 4 (8,3%) жінок та у 7 (14,6%) чоловіків. Відхилення МЩКТ у межах остеопенії встановлено у 16 (33,3%) пацієнтів: у 12 (25%) жінок та у 4 (8,3%) чоловіків. Остеопороз діагностовано у 21 (45,83%) пацієнта: у 18 (37,5%) жінок та у 3 (6,25%) чоловіків.

Порівняльна оцінка мінеральної щільності кісткової тканини у пацієнтів залежно від наявності СКХ

Показник	Група I, n=32	Група II, n=48	p
	Me (QI-QIII)		
Вік, роки	64 (58–72)	55,5 (51,5–62,5)	p>0,05
Тривалість менопаузи, роки	17(8–20)	12 (5–18)	p>0,05
МЩКТ ПВХ, г/м ³	1,035 (0,959–1,12)	0,923 (0,815–0,995)	p>0,05
T-score, SD	-0,1 (-0,8–0,9)	-1,4 (-2,1–(-0,6))	p>0,05
Z-score, SD	0 (-0,75–0,9)	-0,2 (-1,4–0,8)	p>0,05
МЩКТ ШПСК, г/м ³	0,814 (0,7545–0,953)	0,693 (0,625–0,835)	p>0,05
T-score, SD	0,05 (-0,95–(-1,4))	-1,6 (-2,1–(-0,6))	p>0,05
Z-score, SD	0,8 (-0,5–1,35)	-0,3 (-1–0,4)	p>0,05
МЩКТ ШПЛС, г/м ³	0,856 (0,753–0,936)	0,718 (0,612–0,833)	p>0,05
T-score, SD	0,1 (-0,85–0,8)	-1,2 (-2,1–(-0,5))	p>0,05
Z-score, SD	-0,25 (-0,8–1)	-0,4 (-0,9–0,4)	p>0,05
УДКП, г/м ³	0,699 (0,680–0,711)	0,646 (0,57–0,729)	p>0,05
T-score, SD	0,1 (-0,4–0,25)	-1,4 (-2,4–(-0,6))	p>0,05
Z-score, SD	0,1 (-0,25–0,35)	-0,2 (-1,2–0,6)	p>0,05
TBS, од.	1,469 (1,4585–1,535)	1,255 (1,207–1,285)	p=0,02

Примітки: МЩКТ – мінеральна щільність кісткової тканини, ПВХ – поперековий відділ хребта, ШПСК – шийка правої стегнової кістки, ШПЛС – шийка лівої стегнової кістки, УДКП – ультрадистальний відділ кісток передпліччя, Trabecular Bone Score (TBS) – оцінка показника якості кісткової тканини; p – рівень значимості відмінності між групами.

Таблиця 2

Порівняльна оцінка показників транспорту солей у пацієнтів залежно від наявності СКХ

Показник	Група I, n=32	Група II, n=48	Орієнтовна норма лабораторії-виконавця	p
	Me (QI-QIII)			
Сечова кислота, мкмоль/л (венозна кров)	242 (218–310)	302,5 (244–366)	150–350	p=0,02
Кальцій, ммоль/л (венозна кров)	2,49 (2,25–2,53)	2,41 (2,37–2,5)	2,18–2,6	p>0,05
Фосфор, ммоль/л (венозна кров)	1,21 (1,19–1,24)	1,2 (1,1–1,36)	0,78–1,65	p>0,05
Оксалати, мг/24 год (добова сеча)	28,23 (16,2–34,56)	38,45 (28,1–48,83)	17,5–35,1	p<0,01
pH (добова сеча)	6,2 (6,0–6,4)	6 (6–6,5)	5,0–6,5	p>0,05
Кальцій, ммоль/24 год (добова сеча)	4,5 (3,4–5,6)	4,5 (3,4–5,5)	2,5–7,5	p>0,05
Фосфор, ммоль/24 год (добова сеча)	19,23 (16,1–32,23)	26,4 (18,32–32,6)	13–42	p>0,05
Сечова кислота, мкмоль/24 год (добова сеча)	3545 (2534–4556)	4001 (3127–4361)	1200–5900	p>0,05
Креатинін, мкмоль/л	77 (61–94)	75 (58–86)	Ч (62–106) Ж (44–80)	p>0,05
ШКФ, мл/хв/1,73 м ²	68 (56–93)	89(73–99)	>90	p>0,05

Примітки: ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації, СКХ – сечокам'яна хвороба.

Під час порівняльного аналізу рентгенівської абсорбціометрії встановлено, що різниці між показниками МЩКТ на рівні ПВХ, ШПСК, ШЛСК, УДКП не було (табл. 1). Проте показник якості кісткової тканини TBS був вірогідно нижчий у пацієнтів із СКХ (p<0,05).

Результати порівняльного аналізу транспорту солей (табл. 2) засвідчили, що рівень сечової кислоти крові у пацієнтів із СКХ був вірогідно вище (p=0,02),

ніж показники у пацієнтів без нефролітіазу, проте медіана не перевищувала орієнтовні референтні значення лабораторії-виконавця (1200–5900 мкмоль/24 г).

У пацієнтів із СКХ рівень екскреції оксалатів вірогідно перевищував як показники референтної норми, так і показники у пацієнтів без наявності нефролітіазу (p<0,01).

Інші показники транспорту солей не відрізнялися по групах.

Отже, результати дослідження продемонстрували, що захворюваність на СКХ є більш поширеною порівняно з початковою кількістю пацієнтів, що були включені у дослідження на основі відомих анамнестичних даних. Враховуючи наявність однієї з вагомих причин недостатнього вживання кальційвмісних саплементів – страху провокування нефролітіазу, комплексне дослідження МЩКТ та нирок становить дуже важливий аспект профілактики як СКХ, так і остеопорозу. Деякі результати досліджень доводять, що більша МЩКТ може сприяти зниженню формування СКХ [14]. Тому для досягнення цієї мети кальційвмісні препарати та продукти харчування рекомендовано включати в денний раціон. Водночас кальційурія є однією з частих причин нефролітіазу та асоціюється зі зниженням МЩКТ, а її відсутність – з нижчим ризиком переломів та більш високою МЩКТ [15].

Порушення кальцієвого гомеостазу є однією з провідних ланок патогенезу таких патологій, як остеопороз, нефролітіаз та асоційована з кардіоваскулярною патологією (судинною кальцифікацією та аритміями) [16]. Анкетування, що проводиться в дослідженнях, свідчить про асоціацію низького рівня вживання кальцію зі збільшенням кальційурії [8]. З недостатнім вживанням кальційвмісних продуктів також асоціюється оксалатурія, що становить досить часту причину нефролітіазу, з метою корекції якої рекомендовано вживання цитратних солей та кальцію [17].

Зазначене вище свідчить про необхідність більш ретельного вивчення факторів ризику зниження та стану МЩКТ, добового вживання кальцію, поширеності СКХ та причин її виникнення, насамперед, визначення транспорту солей з метою прийняття рішення про необхідність та можливість корекції.

У цьому дослідженні було проведено комплексне вивчення стану МЩКТ та транспорту солей у пацієнтів з уже діагностованим нефролітіазом. Результати засвідчили, що під час скринінгу виявлення СКХ за допомогою тільки анамнестичних даних вже раніше діагностованої СКХ є недостатнім, оскільки на момент включення у дослідження наявність СКХ за результатами анамнезу була підтверджена у 13 (16,25%) пацієнтів: у 9 (11,25%) чоловіків та у 4 (5%) жінок. Під час більш детального додаткового ультразвукового та КТ обстеження виявлено значно вищу розповсюдженість мікролітіазу – у 48 пацієнтів (майже 60% від загальної групи). Відсоток виявленої додаткової СКХ збільшився за рахунок жінок – 34 (42,5%).

При вивченні стану МЩКТ було встановлено, що нормальні денситометричні показники були співставними в обох групах (31,2% без СКХ та 22,9% у пацієнтів з нефролітіазом; $p > 0,05$), як і випадки остеопенії у пацієнтів із СКХ (33,3%) та без СКХ (40,7%). Кількість виявленого остеопорозу в групах також вірогідно не відрізнялася (43,8% та 28,1% відповідно; $p > 0,05$). За результатами денситометрії, МЩКТ у пацієнтів з нефролітіазом мала тенденцію до зниження, але статистично недостовірно. Водночас показник якості кісткової тканини TBS був вірогідно нижчий у пацієнтів із встановленою СКХ. Зниження якості

кісткової тканини підтверджено у пацієнтів з хронічною хворобою нирок (ХХН) 4-ї стадії [18]. Проте в цьому дослідженні не було включено пацієнтів, що мали ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м². Тому отримані дані вимагають подальшого вивчення причин та механізмів порушень якості кісткової тканини у пацієнтів із СКХ.

Під час аналізу показників транспорту солей встановлено, що у пацієнтів без діагностованої СКХ показники, що вивчалися, не перевищували референтні норми. Водночас у групі пацієнтів із нефролітіазом встановлено підвищену екскрекцію оксалатів порівняно з пацієнтами без наявності нефролітіазу ($p < 0,01$). Порівняльний аналіз транспорту солей також продемонстрував, що рівень сечової кислоти крові у пацієнтів із СКХ був вірогідно вище ($p = 0,02$), ніж показники пацієнтів без нефролітіазу, проте медіана не перевищувала орієнтовну референтну норму лабораторії.

Отже, отримані дані свідчать про необхідність проведення ультразвукового дослідження нирок та транспорту солей при перевірці МЩКТ у пацієнтів групи ризику остеопорозу з метою ранньої діагностики нефролітіазу та корекції кристалурії. У пацієнтів із СКХ встановлено вірогідне зниження рівня показника якості трабекулярної кісткової тканини TBS та оксалатурію. Оскільки зниження показника TBS навіть при нормальній МЩКТ є також підвищеним фактором ризику переломів кісток, своєчасне проведення його визначення та корекція порушень є надто важливими.

Результати дослідження свідчать про необхідність проведення кореляційного аналізу факторів ризику в групі пацієнтів з нефролітіазом, зокрема впливу стану кісткової системи, показника TBS.

ВИСНОВКИ

1. Не встановлено різниці в мінеральній щільності кісткової тканини у пацієнтів із СКХ та без неї.
2. У пацієнтів із СКХ відзначається вірогідно нижчий показник якості трабекулярної кісткової тканини TBS, що є також підвищеним фактором ризику переломів кісток.
3. Існує необхідність проведення ультразвукового дослідження нирок та транспорту солей при перевірці МЩКТ у пацієнтів групи ризику остеопорозу з метою ранньої діагностики нефролітіазу та подальшої метафілактики.
4. Отримані дані наявності оксалатурії у пацієнтів із СКХ та порушення показника якості кісткової тканини вимагають детального вивчення можливих причин та зв'язків змін якості кісткової тканини у пацієнтів із нефролітіазом і патологічною кристалурією.

Конфлікт інтересів: Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Фінансування: За власні кошти авторів.

Внесок авторів: Усі автори брали участь у пошуку публікацій за даною тематикою та наборі пацієнтів.

Згода на публікацію: Автори дають свою згоду на публікацію.

Відомості про авторів

Нікітін Олег Дмитрович – д-р мед. наук, завідувач, 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

Пасечніков Сергій Петрович – д-р мед. наук, проф., кафедра урології, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (067) 401-77-61. *E-mail: uroprof1@gmail.com*
ORCID: 0000-0003-1416-1262

Головко Сергій Вікторович – д-р мед. наук, проф., кафедра урології, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (050) 517-80-97. *E-mail: sgoturo@gmail.com*
ORCID: 0000-0001-9479-2675

Кордубайло Ілля Андрійович – лікар-інтерн за спеціальністю «хірургія», КНП КОР «Київська обласна клінічна лікарня», м. Київ; тел.: (095) 721-38-60. *E-mail: kordubajlo@ukr.net*
ORCID: 0000-0001-7087-561X

Нішкунмай Ольга Іванівна – д-р мед. наук, проф., кафедра внутрішньої медицини № 2, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (050) 917-84-60. *E-mail: nishkumay@ukr.net*
ORCID: 0000-0001-9958-0858

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

Pasiechnikov Sergii P. – MD, PhD, DSc, Professor, Department of Urology, Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (067) 401-77-61. *E-mail: uroprof1@gmail.com*
ORCID: 0000-0003-1416-1262

Golovko Sergiy V. – MD, PhD, DSc, Professor, Department of Urology, Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (050) 517-80-97. *E-mail: sgoturo@gmail.com*
ORCID: 0000-0001-9479-2675

Kordubailo Illia A. – Intern Doctor in Surgery, CNCE «Kyiv Regional Clinical Hospital of Kyiv Regional Council», Kyiv; tel.: (095) 721-38-60. *E-mail: kordubajlo@ukr.net*
ORCID: 0000-0001-7087-561X

Nishkumay Olha I. – MD, PhD, DSc, Professor, Department of Internal Medicine N2, Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (050) 917-84-60. *E-mail: nishkumay@ukr.net*
ORCID: 0000-0001-9958-0858

ПОСИЛАННЯ

- Pasiechnikov SP, Vozyanov SO, Lisoviy VM. Urology: textbook for students. higher med. educat. institutions. In: Pasiechnikov SP, editor. Kiev: New Book; 2013. 189 p.
- Chewcharat A, Curhan G. Trends in the prevalence of kidney stones in the United States from 2007 to 2016. *Urolithiasis*. 2021;49(1):27-39. doi: 10.1007/s00240-020-01210-w.
- Samchuk P, Krasiuk O, Iskenderov R, Metelskyi S, Klymenko Ya, Hrytsai V. Urolithiasis: modern approaches to classification, diagnosis, and treatment. *Health Man*. 2023;(2):60-7. doi: 10.30841/2786-7323.2.2023.286440.
- Mao Y, Hu W, Liu L, Liu Q. Association Between Gestational Diabetes Mellitus and Future Risk of Kidney Stones. *Front Public Health*. 2022;(10):843383. doi: 10.3389/fpubh.2022.843383.
- Kordubailo I, Nikitin O, Nishkumay O, Samchuk P. Urolithiasis and osteoporosis are sensitive issues of well-being. *Ukrainian Scientific Med Youth J*. 2021;127(4):38-43. doi: 10.32345/USMJ.4(127).2021.38-43.
- Caudarella R, Vescini F, Buffa A, Sini-cropi G, Rizzoli E, La Manna G, et al. Bone mass loss in calcium stone disease: focus on hypercalciuria and metabolic factors. *J Nephrol*. 2003;16(2):260-6.
- Letavernier E, Bazin D, Daudon M. Description of Stone Morphology and Crystalluria Improve Diagnosis and Care of Kidney Stone Formers. *Healthcare (Basel)*. 2022;11(1):2. doi: 10.3390/healthcare11010002.
- National Institute for Health and Care Excellence. NICE: Clinical Guideline [CG146] – Osteoporosis: assessing the risk of fragility fracture [Internet]. NICE; 2012. 16 p. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg146>.
- Rendina D, De Filippo G, Iannuzzo G, Abate V, Strazzullo P, Falchetti A. Idiopathic Osteoporosis and Nephrolithiasis: Two Sides of the Same Coin? *Int J Mol Sci*. 2020;21(21):8183. doi: 10.3390/ijms21218183.
- Geraghty RM, Davis NF, Tzelves L, Lombardo R, Yuan C, Thomas K, et al. Best Practice in Interventional Management of Urolithiasis: An Update from the European Association of Urology Guidelines Panel for Urolithiasis 2022. *Eur Urol Focus*. 2023;9(1):199-208. doi: 10.1016/j.euf.2022.06.014.
- Kanis JA, Harvey NC, McCloskey E, Bruyère O, Veronesi N, Lorentzon M, et al. Algorithm for the management of patients at low, high and very high risk of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int*. 2020;31(1):1-12. doi: 10.1007/s00198-019-05176-3.
- Hans D, Goertzen AL, Krieg MA, Leslie WD. Bone microarchitecture assessed by TBS predicts osteoporotic fractures independent of bone density: the Manitoba study. *J Bone Miner Res*. 2011;26(11):2762-9. doi: 10.1002/jbmr.499.
- Isakova T, Nickolas TL, Denburg M, Yarlagadda S, Weiner DE, Gutiérrez OM, et al. KDIGO US Commentary on the 2017 KDIGO Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Am J Kidney Dis*. 2017;70(6):737-51. doi: 10.1053/j.ajkd.2017.07.019.
- Li Z, Li L, Zheng J, Li M, Wu S, Xin K, et al. Associations between lumbar bone mineral density, serum 25-hydroxyvitamin D and history of kidney stones in adults aged 30-69 years in the USA (NHANES 2011-2018). *BMJ Open*. 2023;13(5):e070555. doi: 10.1136/bmjopen-2022-070555.
- Tostivint IN, Castiglione V, Alkouri R, Bertocchio J, Inaoui R, Daudon M, et al. How useful is an oral calcium load test for diagnosing recurrent calcium stone formers? *Uro*. 2022;(50):577-87.
- Dent EL, Ryan MJ. Fifty years of impact on treating bone disease: a commentary on Gasser et al. *Clin Sci (Lond)*. 2022;136(22):1657-9. doi: 10.1042/CS20220040.
- Barcelos A, Gonçalves J, Mateus C, Canhão H, Rodrigues AM. Costs of incident non-hip osteoporosis-related fractures in postmenopausal women from a payer perspective. *Osteoporos Int*. 2023;34(12):2111-9. doi: 10.1007/s00198-023-06881-w.
- Abdalbary M, Sobh M, Elnagar S, Elhadedy MA, Elshabrawy N, Abdelsalam M, et al. Management of osteoporosis in patients with chronic kidney disease. *Osteoporos Int*. 2022;33(11):2259-74. doi: 10.1007/s00198-022-06462-3.

Стаття надійшла до редакції 07.11.2023. – Дата першого рішення 15.11.2023. – Стаття подана до друку 20.12.2023

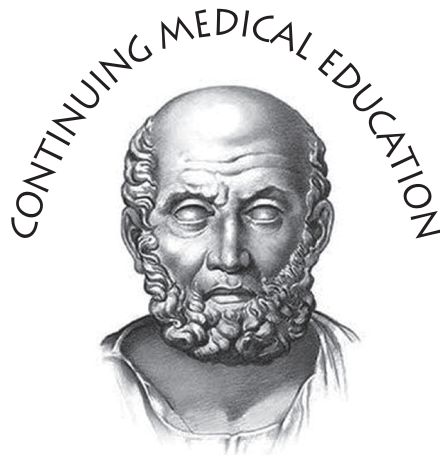


**ВСЕУКРАЇНЬСЬКА АСОЦІАЦІЯ
БЕЗПЕРЕРВНОЇ
ПРОФЕСІЙНОЇ ОСВІТИ
ЛІКАРІВ
ТА ФАРМАЦЕВТІВ**



ГО «ВСЕУКРАЇНЬСЬКА АСОЦІАЦІЯ БЕЗПЕРЕРВНОЇ ПРОФЕСІЙНОЇ ОСВІТИ ЛІКАРІВ ТА ФАРМАЦЕВТІВ»
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ імені П.Л. ШУПИКА

«ГІППОКРАТ» – сучасна електронна платформа післядипломної медичної освіти для лікарів



HIPPOCRATES

**Навчання доступне в будь-якій точці
і в будь-який зручний час при наявності інтернету**

www.hippocrates.org.ua

Канефрон® Н

Інвестиція в ефективність лікування



- 🍃 Зменшує частоту рецидивів циститу¹, хронічного пієлонефриту²
- 🍃 Запобігає повторному каменеутворенню³
- 🍃 Прискорює клініко-лабораторне відновлення після інвазивних втручань

Канефрон® Н (ВНО 1045) покращує результати комплексної терапії запальних процесів сечових шляхів та СКХ

Для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для поширення на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для фахівців у галузі охорони здоров'я.

Канефрон® Н. Таблетки, вкриті оболонкою: 1 таблетка містить порошок висушених лікарських рослин: трави золототисячника 18 мг, кореня любистку 18 мг, листя розмарину 18 мг. Краплі оральні: 100 г крапель містять 29 г водно-спиртового екстракту (1:16) з лікарських рослин: трави золототисячника 0,6 г, кореня любистку 0,6 г, листя розмарину 0,6 г. Показання. Для комплексного лікування запальних захворювань сечовивідних шляхів. Профілактика утворення сечових каменів, у тому числі і після їх видалення. Протипоказання. Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Пептична виразка у стадії загострення. Краплі не слід застосовувати як монотерапію у випадках порушень функції нирок. Не слід застосовувати Канефрон® Н для діуретичної терапії набряків, спричинених серцевою або нирковою недостатністю. Умови відпуску. Без рецепту.

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.

