

Health

SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL



Здоров'я чоловіка

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№2 (89) '2024

of man

ISSN 2786-7373 (Online)

ISSN 2787-7315 (Print)

**ШЛЯХИ ПІДВИЩЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ
ВНУТРІШНЬОМІХУРОВОЇ ХІМІОТЕРАПІЇ
МІТОМІЦИНОМ У ПАЦІЄНТІВ
З М'ЯЗОВО-НЕІНВАЗИВНИМ РАКОМ
СЕЧОВОГО МІХУРА ВИСОКОГО
РИЗИКУ**

5

**ОСОБЛИВОСТІ НІА ТА ПРОДУКЦІЇ
ЦИТОКІНІВ У ПАЦІЄНТІВ З ХВОРОБАМИ
СЕЧОСТАТЕВОЇ СИСТЕМИ**

14

**ВПЛИВ COVID-19 НА РЕПРОДУКТИВНУ
ФУНКЦІЮ ЧОЛОВІКІВ**

49

**ВИБІР МЕТОДУ ОПЕРАТИВНОГО
ЛІКУВАННЯ ДОБРОЯКІСНОЇ
ПРОСТАТИЧНОЇ ОБСТРУКЦІЇ –
НА ЩО МИ ПОВИННІ
ОРІЄНТУВАТИСЬ?**

57

**КОНЦЕПТУАЛЬНА МОДЕЛЬ
ТА ПСИХОКОРЕКЦІЙНІ ЗАХОДИ
МЕДИКО-ПСИХОЛОГІЧНОГО
КОНСУЛЬТУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ
ІЗ ПРОБЛЕМНИМ ГЕМБЛІНГОМ,
ЩО СПРОВОКОВАНИЙ
АЛЕКСИТИМІЄЮ**

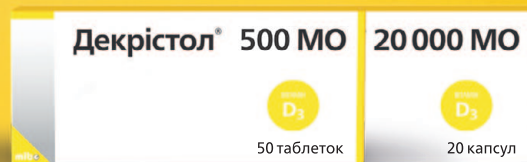
63

НІМЕЦЬКИЙ ВІТАМІН D
ДЛЯ ВСІЄЇ РОДИНИ

D₃ Декрістол®



№1
У 2022 РОЦІ



НАЙБІЛЬШИЙ АСОРТИМЕНТ ДОЗ • ЩОДЕННИЙ / ЩОТИЖНЕВИЙ ПРИЙОМ

Certificate of Free Sale Декрістол® D3 – 1000 MO, 18 грудня 2017 р.; 2000 MO – 14 серпня 2017 р.; 4000 MO – 4 грудня 2017 р.; 5600 MO – 14 серпня 2017 р.
Інструкції для медичного застосування Декрістол® 500 MO. Крутілі, біла або жовтувата таблетка білого або жовтуватого кольору. Будь ласка, зверніть увагу! Більш детальна інформація викладена в інструкції для медичного застосування препарату, також її можна отримати у ТОВ «МІБЕ УКРАЇНА». Склад: 1 таблетка містить колекальциферолу (у вигляді концентрату (порошкова форма)) 12,5 мг, що відповідає 500 MO вітаміну D3. Показання. Профілактика рахіту та остеомаляції у дітей, підлітків та дорослих. Профілактика дефіциту вітаміну D у дітей, підлітків та дорослих із вивленим ризиком такого дефіциту. Як доповнення до специфічної терапії остеопорозу у дорослих. Протипоказання. Гіперчутливість до активної речовини або до будь-яких допоміжних речовин, вказаних у розділі «Склад». Побічні реакції зафіксовані на тлі прийому. Частота побічних реакцій невідома, оскільки масштабні клінічні дослідження, які дали б змогу оцінити частоту, не проводилися. Більш детальна інформація про можливі побічні реакції та протипоказання міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Дата останнього перегляду інструкції – 23.09.2021. Категорія відпуску. Без рецепта. Реєстраційне посвідчення № UA/18957/01/01, наказ МОЗ України № 2034.

*Згідно даних Sale out системи дослідження «PharmCore» – бренд Декрістол® займає перше місце в грошовому вираженні сумарно серед ринків лікарських засобів АТС 5 рівня A11C05 колекальциферол та дериватів колекальциферолу (джерело моновітаміну та вітаміноподібних речовин) за підсумками 2022 року.
**Зображення упаковок Декрістол® у даному рекламному матеріалі відзнялися від оригінальних упаковок, що представлені в аптечних мережах України.

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

Декрістол® 20 000 MO. Крутілі прозорі м'які капсули, по 20 капсул. Будь ласка, зверніть увагу! Більш детальна інформація викладена в інструкції з медичного застосування препарату, також її можна отримати у ТОВ «МІБЕ УКРАЇНА». Склад: 1 капсула містить колекальциферолу 20,0 мг, що відповідає 0,5 мг, або 20 000 MO, вітаміну D3. Показання. Лікування клінічно підтвердженого дефіциту вітаміну D у дорослих; профілактика дефіциту вітаміну D у пацієнтів з високим ризиком нестачі вітаміну D. Протипоказання. Підвищена чутливість до активної речовини, арахісу, сої або будь-яких інших допоміжних речовин, що містяться в лікарському засобі. Гіперкальціємія. Гіперальбуміємія. Гіпервітаміноз D. Гіперкальціємія. Ниркова недостатність. Саркоїдоз. Туберкульоз. Додатковий прийом вітаміну D. Побічні реакції зафіксовані на тлі прийому. Неясно (від 1/1000 до < 1/100); гіперкальціємія та гіперкальціурія. Детальна інформація про можливі побічні реакції міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Реєстраційне посвідчення № UA/17901/01/01. Дата останнього перегляду інструкції – 16.01.21 р. № 60. Категорія відпуску. За рецептом.

Інформація надається для медичних та фармацевтичних працівників виключно з метою ознайомлення.
Перед застосуванням ознайомтесь з повним текстом інструкції.



ЗДОРОВ'Я ЧОЛОВІКА 2 (89)/2024

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»

Науково-практичний журнал «Здоров'я чоловіка» включений до Переліку наукових фахових видань України, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора наук, кандидата наук та ступеня доктора філософії зі спеціальності: 222 – Медицина, за наказом МОН України від 28.12.2019 № 1643 - категорія Б.

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.

Науково-практичний журнал «Здоров'я чоловіка» індексується в наукометричній базі SCOPUS з 14 жовтня 2023 року.

РЕКОМЕНДОВАНО

Наказ від 27.06.2024 № 3010 «Про введення в дію рішення вченої ради НУОЗ України імені П. Л. Шупика від 26.06.2024»

Підписано до друку 28.06.2024.

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.

Свідоцтво 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, 2024

© ДУ «Інститут урології імені академіка О.Ф. Возіанова Національної академії медичних наук України», 2024

© ГО «Всеукраїнська асоціація безперервної професійної освіти лікарів та фармацевтів», 2024

© ВГО «Асоціація сексологів та андрологів України», 2024

© Professional-Event, 2024

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

Заступники головного редактора

К. Р. Нуріманов – канд. мед. наук, завідувач відділом сексопатології і андрології ДУ «Інститут урології імені академіка 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
Ю. 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

Є.М. Семак

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»

Scientific and practical journal "Health of man" is included in the List of scientific professional publications of Ukraine, in which the results of dissertations for obtaining the scientific degrees of Doctor of Science, Candidate of Science and Doctor of Philosophy in the specialty can be published: 222 - Medicine, according to the order of the Ministry of Education and Culture of Ukraine dated 28.12.2019 №1643 - category B.

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.

Scientific and practical journal "Health of man" was accepted for SCOPUS since October 14, 2023

RECOMMENDED BY

Order dated June 27, 2024 No. 3010 «On the implementation of the decisions of the Academic Council Shupyk National Healthcare University of Ukraine from June 26, 2024»

Passed for printing 28.06.2024.

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, 2024

© SI «Acad. O.F. Vozianov institute of urology NAMS of Ukraine», 2024

© PO «All-ukrainian Association of continuing professional education of doctors and pharmacists», 2024

© PO «Association of sexologists and andrologists of Ukraine», 2024

© Professional-Event, 2024

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

Deputy of chief editor

K. R. Nurimanov – MD, PhD, head of the Department of Sexopathology and Andrology of SI «Academician O.F. Vozianov institute of urology of the 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 Kostyev
Garnik Kocharyan
Volodymyr Lisovy
Oleh Nikitin
Sergiy Pasiechnikov
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
Volodymyr Spyrndonenko
Alexander Khelaia
Olena Khaustova
Juza Chen
Vasyl Chernenko
Sergiy Shamraev
Yuliia Shcherbakova

PROJECT DIRECTOR

O. S. Shcherbinska

ADVERTISING DIRECTOR

I. M. Lukavenko

RESPONSIBLE SECRETARY

Ye. M. Semak

ADVERTISING

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

LITERARY EDITOR

L. V. Sukhykh

DESIGN AND LAYOUT

A. O. Bondarenko

TABLE OF CONTENTS №2 (89)/2024

TOPICAL ISSUES

Ways to increase the effectiveness of intravesical chemotherapy with Mitomycin-C in patients with high-risk of non-muscle-invasive bladder cancer
F. I. Kostyev, R. S. Chystiakov,
V. V. Lysenko, O. V. Bondar,
V. O. Varbanets 5

Characteristics of HLA and cytokine production in patients with diseases of the genitourinary system
S. O. Vozianov, M. O. Kolesnyk,
V. Ye. Driianska, O. V. Shulyak,
T. V. Poroshina, K. R. Nurimanov,
Yu. M. Bondarenko, O. P. Petrina,
V. S. Savchenko 14

UROLOGY

Adaptation of the assessment of complications of endoscopic surgery of nephrolithiasis according to the Clavien-Dindo classification
S. O. Vozianov, V. V. Chernenko,
D. V. Chernenko, V. Y. Savchuk, A. L. Klus,
Ye. V. Pylypenko 33

SEXOLOGY AND ANDROLOGY

Chronic prostatitis and chronic pelvic pain syndrome – the current state of the problem
S. S. Kulyk, O. S. Fedoruk 38

FOR PRACTICING PHYSICIANS

Orthopedic manifestations of degenerative melanosis (Clinical case report)
M. D. Protsailo, V. H. Dzhyvak, I. M. Horishniy,
T. V. Hariyan, S. V. Kucher, A. M. Prodan 45

LECTURES AND REVIEWS

Impact of COVID-19 on male reproductive function (Literature review)
O. D. Nikitin, M. D. Kvach, P. P. Dezhniuk,
M.O. Yasynetskyi 49

The coiuce of the method of surgical treatment for benign prostatic obstruction – what should we focus on?
V. I. Zaitsev 57

Conceptual model and psychocorrective measures of medico-psychological counseling of patients with problem gambling caused by alexithymia
A. O. Salnikova 63

ЗМІСТ №2 (89)/2024

АКТУАЛЬНІ ТЕМИ

Ways to increase the effectiveness of intravesical chemotherapy with Mitomycin-C in patients with high-risk of non-muscle-invasive bladder cancer

F. I. Kostyev, R. S. Chystiakov,
V. V. Lysenko, O. V. Bondar,
V. O. Varbanets 5

Особливості HLA та продукції цитокінів у пацієнтів з хворобами сечостатевої системи

С. О. Возіанов, М. О. Колесник,
В. Є. Дріяньська, О. В. Шуляк,
Т. В. Порошина, К. Р. Нуріманов,
Ю. М. Бондаренко, О. П. Петрина,
В. С. Савченко 14

УРОЛОГІЯ

Адаптація оцінки ускладнень ендоскопічної хірургії нефролітіазу за класифікацією Clavien–Dindo

С. О. Возіанов, В. В. Черненко,
Д. В. Черненко, В. Й. Савчук, А. Л. Ключ,
Є. В. Пилипенко 33

СЕКСОЛОГІЯ ТА АНДРОЛОГІЯ

Хронічний простатит та синдром хронічного тазового болю – сучасний стан проблеми

С. С. Кулик, О. С. Федорук 38

НА ДОПОМОГУ ЛІКАРЮ-ПРАКТИКУ

Ортопедичні прояви дегенеративного меланозу (Клінічний випадок)

М. Д. Процайло, В. Г. Дживак, І. М. Горішний,
Т. В. Гаріян, С. В. Кучер, А. М. Продан 45

ЛЕКЦІЇ ТА ОГЛЯДИ

Вплив COVID-19 на репродуктивну функцію чоловіків (Огляд літератури)

О. Д. Нікітін, М. Д. Квач, П. П. Дежнюк,
М. О. Ясинецький 49

Вибір методу оперативного лікування доброякісної простатичної обструкції – на що ми повинні орієнтуватись?

В. І. Зайцев 57

Conceptual model and psychocorrective measures of medico-psychological counseling of patients with problem gambling caused by alexithymia

А. О. Salnikova 63

DOI: <https://doi.org/10.30841/2786-7323.2.2024.310011>
 УДК: 616.62/63-006.36.04-072.2:615.277.3Мітоміцин_С(043.3)

Ways to increase the effectiveness of intravesical chemotherapy with Mitomycin-C in patients with high-risk of non-muscle-invasive bladder cancer

F. I. Kostyev, R. S. Chystiakov, V. V. Lysenko, O. V. Bondar, V. O. Varbanets
 Odessa National Medical University

The objective: to analyze the experience of using hyperthermic intravesical chemotherapy (HIVEC) with Mitomycin-C (MMC) and the addition of dimethyl sulfoxide (DMSO) in high-risk of non-muscle-invasive bladder cancer (HR NMIBC) patients and to compare oncological results with BCG therapy.

Materials and methods. From March 2018 to January 2021, 53 patients with high-risk of NMIBC underwent a HIVEC adjuvant regimen at the University Clinic of Odessa National Medical University. The results were compared with a group of patients who received adjuvant intravesical BCG therapy from 2015 to 2019. In the HIVEC group, 16 (30.2%) patients with reduced bladder capacity underwent a session of the HIVEC therapy with prior injection of DMSO solution into the bladder. The primary endpoint was recurrence-free survival (RFS). Secondary endpoints were time to recurrence, progression-free survival (PFS), cancer-specific survival and overall survival at 36 months.

Results. The incidence of the disease recurrence (42.6% vs 22.6%; $p=0.028$) and progression (20.4% vs 7.5%; $p=0.50$) were different between the BCG and HIVEC, respectively. The mean time to recurrence in patients who received HIVEC MMC was significantly higher than in patients of the BCG group: 31.5 months (95% CI: 29.1–34.0) versus 26.0 months (95% CI: 22.7–29.3), respectively ($p=0.034$). Cox regression analysis showed that the hazard ratio for HIVEC vs BCG for the RFS at 36 months was 0.48 (95% CI: 0.24–0.96; $p=0.04$). The RFS and the PFS indicators during the 36-month follow-up period in patients who received additional intravesical DMSO administration were not significantly different from other patients in the HIVEC therapy group.

Conclusions. Hyperthermic intravesical chemotherapy with the addition of DMSO is a safe treatment option for patients with high-risk of noninvasive bladder cancer with efficacy comparable to BCG therapy.

Keywords: non-muscle-invasive bladder cancer, hyperthermic intravesical chemotherapy, dimethyl sulfoxide.

Шляхи підвищення ефективності внутрішньоміхурової хіміотерапії мітоміцином у пацієнтів з м'язово-неінвазивним раком сечового міхура високого ризику

Ф. І. Костєв, Р. С. Чистяков, В. В. Лисенко, О. В. Бондар, В. О. Варбанець

Мета дослідження: аналіз досвіду застосування гіпертермічної внутрішньоміхурової хіміотерапії (HIVEC) з мітоміцином та додаванням диметилсульфоксиду (ДМСО) у пацієнтів з м'язово-неінвазивним раком сечового міхура (МНІРСМ) групи високого ризику та порівняння онкологічних результатів з БЦЖ терапією.

Матеріали та методи. З березня 2018 р. по січень 2021 р. в Університетській клініці Одеського національного медичного університету 53 пацієнти з МНІРСМ групи високого ризику отримали в ад'ювантному режимі курс HIVEC. Результати порівнювали з групою пацієнтів, які отримували ад'ювантну внутрішньоміхурову терапію вакцинацією БЦЖ протягом 2015–2019 рр. У 16 (30,2%) пацієнтів зі зниженою ємністю сечового міхура проводили сеанс HIVEC з попереднім введенням розчину ДМСО до сечового міхура. Первинною кінцевою точкою було безрецидивне виживання (БРВ). Вторинними кінцевими точками були час до рецидиву, виживаність без прогресування (БПВ), канцер-специфічна виживаність та загальна виживаність через 36 міс.

Результати. Частота рецидивів захворювання (42,6% проти 22,6%; $p=0,028$) та прогресування (20,4% проти 7,5%; $p=0,50$) відрізнялися між групами БЦЖ та HIVEC відповідно. Середній час до рецидиву у пацієнтів, які отримували HIVEC, був значно вищим, ніж у пацієнтів групи БЦЖ, а саме: 31,5 міс (95% ДІ: 29,1–34,0) проти 26,0 міс (95% ДІ: 22,7–29,3) відповідно ($p=0,034$). Регресійний аналіз Кокса продемонстрував, що співвідношення ризиків для HIVEC проти БЦЖ терапії для БРВ через 36 міс становило 0,48 (95% ДІ: 0,24–0,96; $p=0,04$). Показники БРВ та БПВ протягом 36-місячного періоду спостереження у пацієнтів, які отримали додаткове введення ДМСО внутрішньоміхурово, істотно не відрізнялися від інших пацієнтів у групі HIVEC.

Висновки. Гіпертермічна внутрішньоміхурова хіміотерапія з мітоміцином з додаванням диметилсульфоксиду є безпечним варіантом лікування пацієнтів з неінвазивним раком сечового міхура високого ризику з ефективністю, що порівняна з терапією БЦЖ.

Ключові слова: м'язово-неінвазивний рак сечового міхура, гіпертермічна внутрішньоміхурова хіміотерапія, диметилсульфоксид.

Bladder cancer is the sixth most common cancer in males worldwide and the twelfth most common cancer [1]. In the European Union the age-standardised incidence rate was 20 for men and 4.6 for women in 2020, respectively [2]. In Ukraine the age-standardized incidence rate was 11.1 for

men and 1.5 for women in 2020, respectively [3]. Approximately 75% of newly diagnosed bladder cancer patients have a non-muscle-invasive tumor (NMIBC) [2].

In patients at high risk for NMIBC, adjuvant intravesical instillation of the Bacillus Calmette-Gu rin (BCG) vaccine

Table 1

Comparison characteristics HIVEC subgroups of the EORTC stratification

Parameter	Subgroup with DMSO n=16 (%)	Subgroup without DMSO n=37 (%)
Sex:		
Male	11 (68,8)	29 (78,4)
Female	5 (31,2)	8 (21,6)
Age	72,25±11,69 (range 48-85)	62,24 ±11,72 (range 37-81)
Primary	5 (31,2)	35 (94,6)
Recurrent	11 (68,8)	2 (5,4)
Ta	1 (6,3)	2 (5,4)
T1	15 (93,7)	35 (94,6)
№ of tumors		
Single	5 (31,3)	26 (70,3)
Multiple	11 (68,7)	11 (29,7)
Diameter of tumors		
< 3	8 (50,0)	15 (40,5)
≥ 3	8 (50,0)	22 (59,5)
Concomitant CIS	5 (31,3)	5 (13,5)
G2	-	23 (62,2)
G3	16 (100)	14 (37,8)
Low grade		22 (59,5)
High grade	16 (100)	15 (40,5)

Note: Ta, T1 – pathologic stage; CIS – carcinoma in situ; G1-G2, Low grade – High grade – grade of differentiation; * – Independent sample T test – data are expressed as «mean ± standard deviation», p statistical significance level; EORTC – European Organisation for Research and Treatment of Cancer.

with supportive care is recommended as an effective way to preserve the bladder [4–6]. A separate category includes patients of highest-risk group and patients who have undergone unsuccessful BCG therapy (BCG failure). According to the European Association Urology (EAU) Guidelines one of the treatment options for these patients is immediate radical cystectomy (RC) [2]. But many patients are elderly and have comorbidities, that makes them unsuitable for RC [7–9]. Thus, the alternative bladder-sparing intravesical therapy for patients with NMIBC is necessary.

One of the ways to increase the effectiveness of intravesical chemotherapy to reduce the risks of recurrence and progression is the use of physical methods like local hyperthermia (one of them is hyperthermic intravesical chemotherapy – HIVEC) [10–12] or chemical methods (dimethyl sulfoxide – DMSO) [13, 14] to get drugs across bladder penetrating barriers.

The objective: of this work is to analyze the experience of using hyperthermic intravesical chemotherapy with Mitomycin C in the adjuvant treatment of high-risk NMIBC patients and to compare oncological results with BCG therapy.

MATERIALS AND METHODS

This non-randomized, ambispective, observational and single center study was carried out according to the “Convention for the Protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with regard to the Application of Biology and Medicine by the Council of Europe (ETS #164, April 1997), the “Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects” by the World Medical Association (October 2013) and approved by the Bioethics Commission of the Odessa National Medical University (Protocol #135A, 03.07.2019). Before including any patient to the study protocol, their personal written informed consent to participate in the study was obtained and all measures to ensure their anonymity were taken.

From March 2018 to January 2021, 53 prospective patients underwent HIVEC-MMC adjuvant regimen in University Clinic of Odessa National Medical University (UC ONMedU). The patients who received adjuvant intravesical BCG therapy in UC ONMedU from 2015 to 2019 were used as a retrospective control group (Fig. 1).

The inclusion criteria were the diagnosis of high-risk NMIBC as defined by the 2018 version of the EAU guidelines and Karnofsky status from 100 to 60 percent. Patients were excluded if they had a history of hypersensitivity to MMC or any contraindication to BCG. Before the start of intravesical therapy, both groups underwent transurethral resection of all visible bladder tumors (TURBT) under general anesthesia using endoscopic mono- or bipolar resection. Intravesical instillations started 3–4 weeks after TURBT/Re-TURBT.

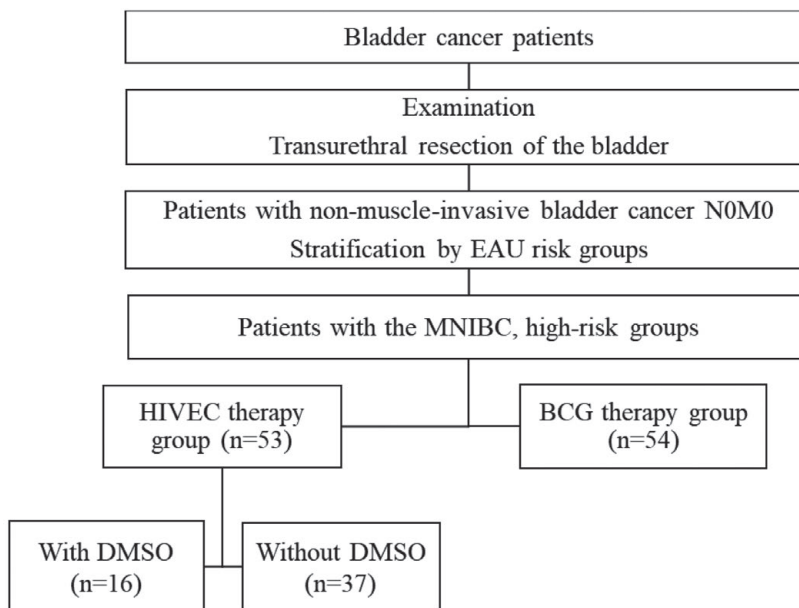


Fig. 1. Study design scheme

Note: EAU – European association of urology; NMIBC – non-muscle-invasive bladder cancer; HIVEC – hyperthermic intravesical chemotherapy; BCG – Bacillus Calmette-Guerin, MMC – Mitomycin C; DMSO – dimethyl sulfoxide.

Patient characteristics

Of the 107 patients included in the study, 84 (78.5%) were men, 23 (21.5%) were women. There were no statistical differences by sex among the patients of the studied groups ($p=0.45$). The average age of patients in the HIVEC-therapy group was (65.26 ± 12.50) years old, in the BCG-therapy group – (64.65 ± 12.00) years old ($p=0.8$). In addition, there were no significant imbalances in tumor characteristics such as size, number of tumors, depth of invasion into the bladder mucosa, histological classification, and the presence of concomitant CIS, which was reflected in the earlier article [15]. This publication reflects the continuation of our work and is devoted to the analysis of the oncological results obtained depending on the type of intravesical therapy used, as well as depending on the addition of DMSO. The initial characteristics of patients in the HIVEC therapy group, depending on the addition of DMSO, are presented in Table 1.

Treatment

The protocol of HIVEC treatment included the Mitomycin-C use at a dose of 40 mg once a week for 6 weeks. The instillations were performed using a Combat BRS system V2.0 for hyperthermic chemotherapy (Combat Medical, Wheathampstead, UK) that heated the solution to the temperature of 41–43 °C extravasically and recirculated it for 60 minutes at a stable pressure and a rate of 200 ml/minute. In the chemohyperthermia group, 16 (30.2%) patients with reduced bladder capacity due to repeated or large TUR, according to our methodology, underwent the HIVEC session with prior injection of DMSO solution into the bladder. The bladder capacity decrease below 200 ml was determined on the basis of patient complaints and confirmed by ultrasound.

All patients underwent the penetrant dose titration to ensure better tolerability. The first instillation was carried out with a preliminary injection of 50 ml of 5% DMSO solution, in further instillations the concentration of DMSO solution was brought up to 10% with an intravesical exposure time of 5 minutes.

The treatment for patients in the BCG cohort was based on the use of Uro-BCG applied to an emptied bladder. The patient had to withstand a least 1 hour before urinating. The main course of treatment is 6 weekly instillations and a maintenance course of 3 weekly instillations at 3, 6, and 12 months.

Surveillance

Every three months, all patients underwent cystoscopy and urine cytology. Computed tomography-intravenous urography was performed at the screening visit, and then once a year or as clinically indicated. In case of endoscopic suspicion of the tumor recurrence or the positive cytology was detected a “cold” bladder biopsy was performed. TURBT was performed if cystoscopy revealed a tumor or imaging suggested a possible recurrence of cancer.

Outcomes

The primary outcome was recurrence-free survival (RFS), defined as a diagnosis of urothelial carcinoma in the time from the end of intravesical adjuvant treatment to histologically confirmed tumor recurrence. The secondary outcome was progressive-free survival (PFS), that was defined as the time from the end of

intravesical adjuvant treatment to a histologically or radiologically confirmed diagnosis of muscle-invasive bladder cancer or metastatic disease, the mean time to recurrence (TTR), cancer-specific (CSS) and overall survival (OS) at 36 months.

Statistical analysis

A comparative analysis of the corresponding parameters in both groups was carried out according to the χ^2 method and using the t-test for independent samples. The Kaplan-Meier method was used to obtain estimates of the RFS, PFS, CSS, and OS. The indicators were compared with each other using a log-rank test. A univariate and multivariate Cox proportional hazards regression model was used to analyze potential risk factors for intravesical recurrence and progression. The hazard ratio and its 95% confidence interval were calculated. IBM SPSS Statistics for Windows (version 28.0) was used as a program for calculating statistical indicators. A p -value <0.05 was considered an indicator of statistical significance.

RESEARCH RESULTS AND THEIR DISCUSSION

The median follow-up period was 28 months (range 8–46) in the HIVEC group and 34 months (range 9–68) for the BCG group. There were 35 recurrences (BCG = 23, HIVEC = 12), 15 disease progressions (BCG = 11, HIVEC = 4) and 6 deaths (BCG = 4; HIVEC = 2) due to bladder cancer during the 36 months follow-up.

Survival analysis

The recurrences rates were significantly different between the two groups (42.6% versus 22.6%; $p=0.028$), respectively. The 12-month RFS was 94.2% for the HIVEC group and 77.8% for the BCG group (HR 0.32; 95% CI: 0.13–0.80; $p=0.02$), and the 24-month RFS was 79.1% for the HIVEC group and 66.1% for the BCG group (HR 0.86; 95% CI: 0.48–1.55; $p=0.24$). The Kaplan-Meier analysis of recurrence-free survival for two adjuvant treatment strategies is shown in Fig. 2.

The mean time to recurrence (TTR) in patients who received HIVEC MMC was significantly higher than in patients of the BCG group: 31.5 months (95% CI: 29.1–34.0) versus 26.0 months (95% CI: 22.7–29.3), respectively ($p=0.034$). Recurrent tumor, concomitant Carcinoma in situ (CIS), high grade of differentiation, the BCG treatment, and the number of intravesical instillations were independent prognostic factors for tumor recurrence by the Cox hazards regression model.

The incidence of the disease progression was different between the two groups (20.4% versus 7.5%; $p=0.050$), respectively. The 12-month PFS was 100% for HIVEC and 92.5% for BCG (HR 0.39; 95% CI: 0.09–1.73; $p=0.25$), and the 24-month PFS was 93.1% for HIVEC and 82.9% for BCG (HR 1.38 ;95% CI: 0.70–2.75; $p=0.35$). The PFS analysis using the Kaplan-Meier method for two adjuvant treatment strategies is shown in Fig. 3.

Although the incidence of the disease progression in patients who received HIVEC MMC was higher than in patients who received the intravesical BCG, the mean time to progression did not differ significantly: 32.0 (95% CI: 29.7–34.3) versus 34.7 (95% CI: 33.5–35.9), respectively ($p=0.084$). Recurrent tumor, concomitant CIS, and

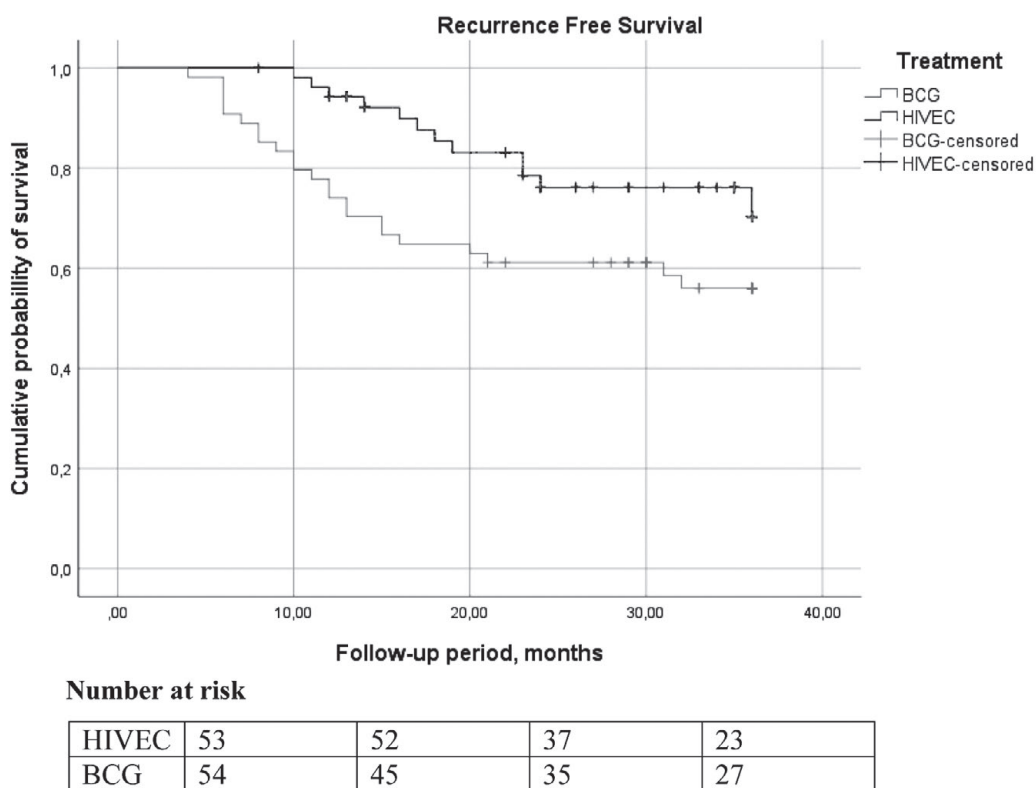


Fig. 2. Recurrence-free survival (RFS) curves in both treatment groups

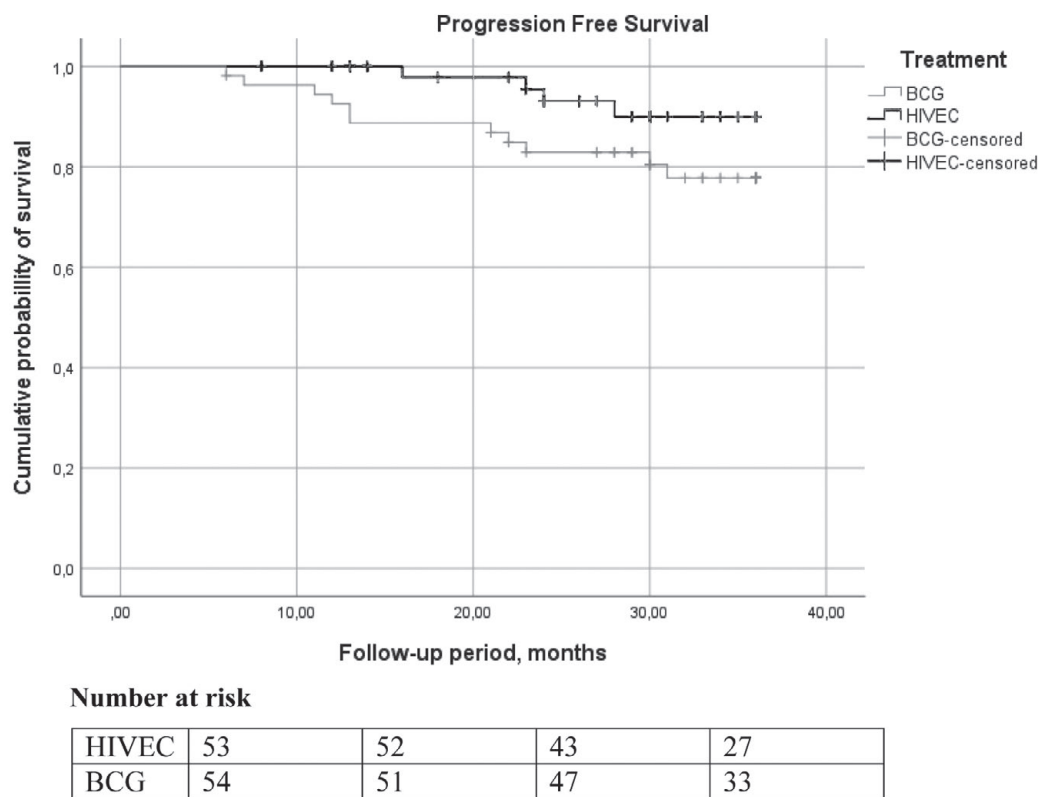


Fig. 3. Progression-free survival (PFS) curves in both treatment groups

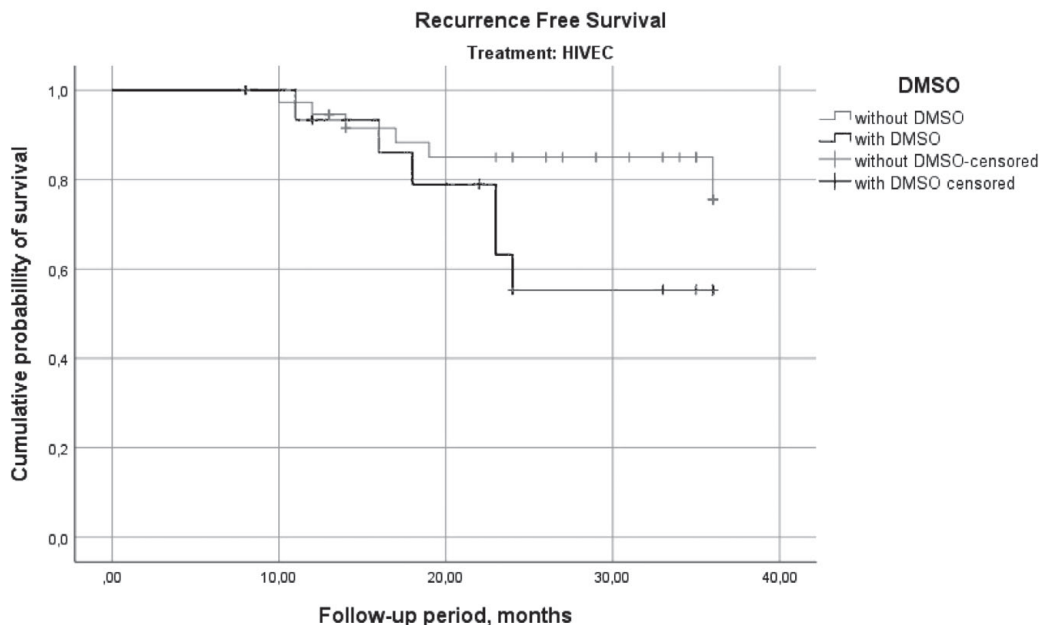


Fig. 4. Kaplan-Meier curves of RFS indicators of patients in the HIVEC therapy group depending on the addition of DMSO to the treatment regimen

high grade of differentiation were independent prognostic factors for tumor progression after the adjuvant treatment by the Cox hazards regression model.

The 12-month CSS was 100% for both groups, the 24-month CSS was 94.5% for HIVEC and 93.2% for BCG. Overall survival rates during follow-up were not statistically different and amounted to 77.8% in the BCG therapy group and 86.8% in the HIVEC therapy group ($p=0.222$). The 12-month OS was 98.1% for HIVEC and 100% for BCG, the 24-month OS was 90% for HIVEC and 87% for BCG. The mean time to death did not differ either from 33.7 (95% CI: 32.0–35.4) versus 33.5 (95% CI: 32.1–34.9; $p=0.458$), respectively. Cox regression analysis showed hazard ratios for HIVEC vs BCG for the RFS, PFS and OS at 36 months to be 0.48 (95% CI: 0.24–0.96; $p=0.04$), 0.38 (95% CI: 0.12–1.19; $p=0.10$) and 0.83 (95% CI: 0.33–2.12; $p=0.67$), respectively.

DMSO subgroup results

The average bladder capacity in the DMSO subgroup was 184 ± 8.6 ml. The time of the instillation session was shortened depending on the patient’s ability to withstand the solution in the bladder until a strong urge to urinate occurred. The average time of the instillation session in the subgroup with previous administration of DMSO was 40.4 ± 4.8 minutes (95% CI: 38,1–42,8) (range 32–48 minutes). In the subgroup without DMSO administration it was significantly higher: 57.1 ± 3.1 minutes (95% CI: 56,1–58,1) (range 51–60 minutes; $p=0.013$).

DMSO subgroup survival analysis

During the follow-up period, 6 cases of relapse and 3 cases of disease progression were registered in the subgroup received hyperthermic chemoperfusion with DMSO (respectively, 12 and 4 in the total group of HIVEC therapy).

Although the frequency of relapses was significantly higher in the subgroup with DMSO ($p<0.05$; χ^2 -test), the

RFS indicators during the 36-month follow-up period in patients who received additional intravesical DMSO did not differ significantly from other patients in the HIVEC therapy group during the follow-up period after the end of the induction course therapy: 83.8% vs. 62.5%, respectively (HR 0.12; 95% CI: 0.13–1.28; $p=0.41$). The mean time to relapse was also comparable among patients of the studied subgroups: 32.8 months (95% CI: 29.9–35.6) versus 28.6 months (95% CI: 23.9–33.2), respectively (Log Rank test; $p=0.107$) (Fig. 4)

The RFS indicators of patients who received DMSO instillations before the start of chemohyperthermia were also not significantly different from other patients in the HIVEC therapy group during the follow-up period after the end of the induction therapy course: 80.0% vs. 95.3%, respectively (HR 0.15; 95% CI: 0.02–1.427; $p=0.1$). Median time to progression was also comparable among patients in the studied subgroups: 33.0 months (95% CI: 29.8–36.2) versus 35.6 months (95% CI: 34.7–36.4), respectively (Log Rank test; $p=0.107$) (Fig. 5).

In the subgroup of HIVEC therapy with the addition of DMSO, 3 patients died, in the subgroup without prior administration of DMSO, 4 deaths were recorded during the observation period. A total of 1 death due to bladder cancer was recorded during the 36-month follow-up in each of the subgroups. The overall and cancer-specific survival rates during the 36-month follow-up were not statistically different.

Treatment surveillance

Six-week therapy courses were not fully completed due to the side effects: 13 (24.1%) patients in the BCG therapy group (7 patients received 4 instillations, 6–5 ones); 4 patients (7.5%) in the HIVEC group did not undergo a full course therapy (1 patient received 4 instillations, 3–5 ones) ($p=0.005$). In 18 (33.3%) patients from

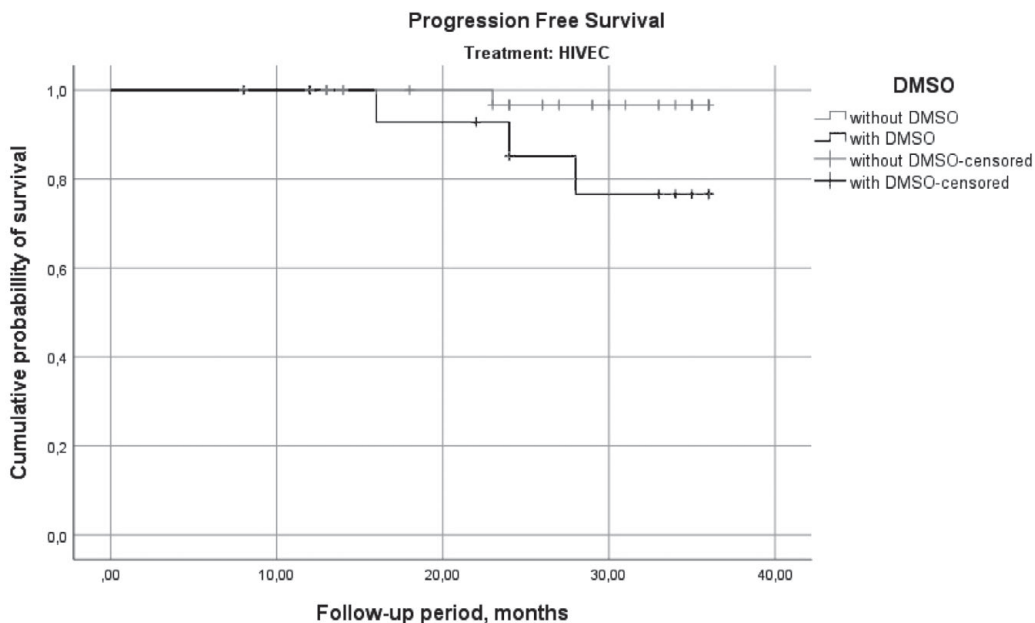


Fig. 5. Kaplan-Meier curves of PFS indicators of patients in the HIVEC therapy group depending on the addition of DMSO to the treatment regimen

the BCG group and 8 (15.1%) patients from the HIVEC group, the instillation schedule was shifted for a week once due to moderate local toxicity ($p < 0.05$), twice – in 8 (14.8%) and 2 (3.8%), respectively. In the subgroup with previous administration of DMSO, 2 patients from 4 HIVEC groups did not complete the full induction course of chemohyperthermia (one patient received 4 instillation sessions, 1 patient – 5 sessions).

The mechanism of action of local intravesical hyperthermia in the treatment of bladder cancer is well understood. It is based on an increase in the permeability of cell membranes since heating causes instability of the phospholipid bilayer of cancer cells and increases the concentration and depth of penetration of chemotherapy drugs into the tissues of the bladder wall [16]. This results in the denaturation of cellular proteins and the release of heat shock proteins during cell necrosis, especially HSP70, as well as an increase in circulating tumor antigen, which stimulates an adaptive T cell response that induces both the adaptive and innate immune systems [17]. It is known that hyperthermia promotes both direct and indirect processes of DNA damage, which enhances the anticancer immune response [18–20].

Preliminary results from the use of HIVEC show the promise of this method [21]. Alejandro Sousa et al., in their adjuvant group with HIVEC treatment in intermediate and high-risk patients, reported a 2-year cumulative incidence of recurrence of 12.5% (95% CI: 7.8–19.3%) with the earliest recurrence at 7 months in one patient, who was successfully retreated with HIVEC [22]. There were more publications of the HIVEC results in patients with high-risk NMIBC in 2021 and 2022.

Zhao et al. published a systematic review and meta-analysis comparing chemohyperthermia and BCG in patients with intermediate- and high-risk NMIBC. The

meta-analysis included 5 studies, 1 of which focused on HIVEC in high-risk patients [23]. The authors presented results of the randomized clinical trial «Hyperthermic intravesical chemotherapy – High Risk» of the high-risk NMIBC patients who were randomized to receive adjuvant BCG or HIVEC: RFS at 24 months was 86.5% for HIVEC and 71.8% for BCG ($p = 0.184$), PFS survival for HIVEC vs BCG was 95.7% vs 71.8% ($p = 0.043$). The results of the first randomized trial show that HIVEC did not worse than BCG on any of the clinical efficacy endpoints [24].

In August 2021 the group of authors from Spain presented data of the results of a multicenter prospective study of the 205 patients with high-risk NMIBC who received the adjuvant chemohyperthermia MMC by the COMBAT BRS system [25]. For high-risk NMIBC patients the 1-year recurrent-free survival rate was 80.34%, the 2-year recurrent-free survival rate was 64.88%, and the 1-year and 2-year progression-free survival rate was 93.99% and 86.52% respectively. Tan et al reported the result of 2-year outcomes of a HIVEC-E multicenter study. It was 557 BCG naïve patients in this study, and 358 patients from this cohort were WHO 2004 High Grade. The RFS at 12 months and 24 months for BCG naïve was 87.6% and 75.0%, respectively. The PFS at 12 months and 24 months was 95.5% and 90.8%, respectively [26].

The results of the HIVEC treatment in high-risk NMIBC also have been published. The 1-year RFS rate was 60.5%, 67.5%, 91.1%, and 94.1% respectively [27–30]. The worst RFS results were obtained in studies with a big number of the patients who were previously BCG treated.

Hyperthermic chemotherapy with the Combat BRS system might be an excellent alternative to BCG therapy for high-risk NMIBC patients. The results of our study

demonstrate that the RFS for the HIVEC group at 12 months and 24 months was 94.2% and 76.1%, respectively, and the PFS for the HIVEC group at 12 months and 24 months was 100.0% and 93.1%, respectively. This treatment method has a good tolerability. Only 4 patients (8.7%) discontinued the treatment due to adverse events, that is consistent with published data from other authors (4–28%) [24–31].

Also, the data obtained by us indicate that the addition of a penetrant substance to the therapeutic instillation scheme in patients with limited ability to withstand a full session of chemoperfusion allows obtaining oncological results similar to the results of the full treatment group.

DMSO is a dipolar solvent, miscible with lipid and water. DMSO can affect the lipid bilayer, thereby increasing the drug penetration in cytomembrane and biological barriers. DMSO has also been approved by U.S. Food and Drug Administration (FDA) for interstitial cystitis/bladder pain syndrome, which proved DMSO is safe for intravesical instillation [32]. Co-administration of DMSO (10–50%) promoted the penetration of water-soluble drugs (e.g., cisplatin, pirarubicin, doxorubicin) [33–35] and a lipophilic drug paclitaxel [36] across the urothelium in dogs or rats [13, 14, 36]. Yaman et. found intravesical instillation of epirubicin with DMSO enhanced the epirubicin absorption of the bladder wall, the fluorescence of epirubicin was observed throughout the bladder tumor and in the deeper muscle layers. In contrast, epirubicin's fluorescence was only seen in the bladder mucosa in the epirubicin without DMSO group [37].

All patients in the DMSO-pretreated HIVEC subgroup were at ultra-high risk of recurrence and progression (according to EAU 2019 guidelines), in contrast to the monochemotherapy subgroup, where only 11 (29.7%) of 37 patients were classified as ultra-high-risk. This factor also explains the rather high absolute numbers of relapses and progressions in the subgroup with DMSO. Thanks to the course of intravesical chemohyperthermia modernized due to the previous administration of DMSO, the biology of recurrent tumors turned out to be quite favorable (absence of CIS; Low Grade stage of differentiation, low level of proliferative activity marker Ki-67). A study on the dynamics of changes in the biology of recurrent tumors under the influence of intravesical therapy was published by us earlier [15]. This made it possible to conduct

repeated courses of hyperthermic chemoperfusion in three cases, and in two cases of muscle-invasive relapses, taking into account the absence of signs of lymphadenopathy and metastases, the presence of local symptoms associated with low bladder capacity, a radical rescue cystectomy was performed.

Practical meaning. The use of hyperthermic chemotherapy in high-risk patients is an effective and safe first-line treatment option for intravesical therapy. When BCG therapy is ineffective, it is recommended to carry out HIVEC therapy in patients who cannot undergo radical cystectomy. In this study we reflected our experience in the treatment of high-risk NMIBC in elderly patients, most of them were not tolerable to RC.

Limitations of this study include the small cohort of the patients, the non-randomized nature of the study and short follow-up. The comparison group was recruited primarily retrospectively, while the HIVEC therapy group was recruited prospectively, which may have an impact on the obtained results. Unfortunately, since February 2022, the patient follow-up has been difficult due to the all-out war in Ukraine.

Prospects for further research. The obtained research results are the basis for further analysis of the influence of the methods to get drugs across bladder penetrating barriers, on the effectiveness of intravesical chemotherapeutic drugs of the new generation.

CONCLUSIONS

Hyperthermic intravesical chemotherapy with MMC is a safe treatment option for patients with high-risk noninvasive bladder cancer, with efficacy comparable to BCG therapy. The combination of dimethyl sulfoxide and HIVEC may improve oncological treatment outcomes in patients with limited chemotherapy exposure time.

Conflicts of interest. The authors declare that they have no conflict of interest in relation to this research, whether financial, personal, authorship or otherwise, that could affect the research and its results presented in this article.

Funding. The study was performed without financial support.

Data availability. Data will be made available on reasonable request

Information about the authors

Kostyev Fedir I. – Professor of the Department of Urology, Odesa National Medical University; tel.: (048) 723-33-24. *E-mail: prof.kostev@g.ail.com*

ORCID: 0000-0001-6480-564X

Chystiakov Roman S. – Assistant Professor of the Department of radiation diagnostic, therapy and oncology, Odesa National Medical University; tel.: (048) 723-33-24. *E-mail: romanchystiakov@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-7049-7628

Lysenko Viktoriia V. – Head of Urologic service of University clinic, Odesa National Medical University; tel.: (048) 723-33-24. *E-mail: viktoryialysenko1966@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-7200-4954

Bondar Oleksandr V. – Professor of the Department of radiation diagnostic, therapy and oncology, Odesa National Medical University; tel.: (048) 723-33-24. *E-mail: ovbondar0708@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-8746-1878

Varbanets Valeriia O. – Assistant Professor of Department of surgery, Odesa National Medical University; tel.: (048) 723-33-24. *E-mail: valeria.varb@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-7216-7203

Відомості про авторів

Костев Федір Іванович – д-р мед. наук, професор кафедри урології, Одеський національний медичний університет; тел.: (048) 723-33-24. *E-mail: prof.kostev@g.ail.com*

ORCID: 0000-0001-6480-564X

Чистяков Роман Сергійович – асистент, кафедра променевої діагностики, терапії та онкології, Одеський національний медичний університет; тел.: (048) 723-33-24. *E-mail: romanchystiakov@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-7049-7628

Лисенко Вікторія Володимирівна – голова урологічної служби Університетської клініки, Одеський національний медичний університет; тел.: (048) 723-33-24. *E-mail: viktoriyalisenko1966@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-7200-4954

Бондар Олександр Вадимович – д-р мед. наук, професор кафедри променевої діагностики, терапії та онкології, Одеський національний медичний університет; тел.: (048) 723-33-24. *E-mail: oxbondar0708@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-8746-1878

Варбанець Валерія Олександрівна – асистент, кафедра хірургії, Одеський національний медичний університет; тел.: (048) 723-33-24. *E-mail: valeriy.varb@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-7216-7203

REFERENCES

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-49. doi: 10.3322/caac.21660.
- Babjuk M, Burger M, Capoun O, Cohen D, Compérat EM, Dominguez Escrig JL, et al. European Association of Urology Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (Ta, T1, and Carcinoma in Situ). *Eur Urol.* 2022;81(1):75-94. doi: 10.1016/j.eururo.2021.08.010.
- Fedorenko Z, Michailovich Yu, Goulak L, Gorokh Ye. Cancer in Ukraine 2020–2021: Incidence, mortality, prevalence and other relevant statistics. *Bull National Cancer Reg Ukr. Kyiv;* 2022. 23 p.
- Cambier S, Sylvester RJ, Collette L, Gontero P, Brausi MA, van Andel G, et al. EORTC Nomograms and Risk Groups for Predicting Recurrence, Progression, and Disease-specific and Overall Survival in Non-Muscle-invasive Stage Ta-T1 Urothelial Bladder Cancer Patients Treated with 1-3 Years of Maintenance Bacillus Calmette-Guérin. *Eur Urol.* 2016;69(1):60-9. doi: 10.1016/j.eururo.2015.06.045.
- Schmidt S, Kunath F, Coles B, Draeger DL, Krabbe LM, Dersch R, et al. Intravesical Bacillus Calmette-Guérin versus mitomycin C for Ta and T1 bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;1(1):CD011935. doi: 10.1002/14651858.CD011935.pub2.
- Oddens J, Brausi M, Sylvester R, Bono A, van de Beek C, van Andel G, et al. Final results of an EORTC-GU cancers group randomized study of maintenance bacillus Calmette-Guérin in intermediate- and high-risk Ta, T1 papillary carcinoma of the urinary bladder: one-third dose versus full dose and 1 year versus 3 years of maintenance. *Eur Urol.* 2013;63(3):462-72. doi: 10.1016/j.eururo.2012.10.039.
- Hautmann RE, de Petriconi RC, Volkmer BG. Lessons learned from 1,000 neobladders: the 90-day complication rate. *J Urol.* 2010;184(3):990-4. doi: 10.1016/j.juro.2010.05.037.
- Catto JWF, Gordon K, Collinson M, Pooh H, Twiddy M, Johnson M, et al. Radical Cystectomy Against Intravesical BCG for High-Risk High-Grade Nonmuscle Invasive Bladder Cancer: Results From the Randomized Controlled BRAVO-Feasibility Study. *J Clin Oncol.* 2021;39(3):202-14. doi: 10.1200/JCO.20.01665.
- Parker WP, Smelser W, Lee EK, Habermann EB, Thapa P, Zaid HB, Frank I, et al. Utilization and Outcomes of Radical Cystectomy for High-grade Non-muscle-invasive Bladder Cancer in Elderly Patients. *Clin Genitourin Cancer.* 2017;S1558-7673(17)30208-2. doi: 10.1016/j.clgc.2017.07.011.
- Grimberg DC, Shah A, Tan WP, Etienne W, Spasojevic I, Inman BA. Hyperthermia Improves Solubility of Intravesical Chemotherapeutic Agents. *Bladder Cancer.* 2020;6(4):461-70. doi: 10.3233/BLC-200350.
- Vartolomei MD, Ferro M, Roth B, Teoh JY, Gontero P, Shariat SF. Device-assisted intravesical chemotherapy treatment for nonmuscle invasive bladder cancer: 2022 update. *Curr Opin Urol.* 2022;32(5):575-83. doi: 10.1097/MOU.0000000000001010.
- Zhou W, Liu J, Mao D, Hu C, Gao D. The clinical efficacy and safety of equipment-assisted intravesical instillation of mitomycin C after transurethral resection of bladder tumour in patients with nonmuscular invasive bladder cancer: A meta-analysis. *PLoS One.* 2022;17(10):e0276453. doi: 10.1371/journal.pone.0276453.
- Wang S, Jin S, Shu Q, Wu S. Strategies to Get Drugs across Bladder Penetrating Barriers for Improving Bladder Cancer Therapy. *Pharmaceutics.* 2021;13(2):166. doi: 10.3390/pharmaceutics13020166.
- Shen Z, Shen T, Wientjes MG, O'Donnell MA, L. Intravesical treatments of bladder cancer: review. *Pharm Res.* 2008;25(7):1500-10. doi: 10.1007/s11095-008-9566-7.
- Kostyev F, Bondar O, Chystiakov R, Lysenko V, Stavnychiy O, Varbanets V. The impact of different adjuvant intravesical therapy methods on tumor biology in patients with high-risk non-muscle-invasive bladder cancer. *Cent European J Urol.* 2021;74(4):496-502. doi: 10.5173/cej.2021.0122.
- Multhoff G, Habl G, Combs SE. Rationale of hyperthermia for radio(chemo)therapy and immune responses in patients with bladder cancer: Biological concepts, clinical data, interdisciplinary treatment decisions and biological tumour imaging. *Int J Hyperthermia.* 2016;32(4):455-63. doi: 10.3109/02656736.2016.1152632.
- Milani V, Noessner E, Ghose S, Kupfner M, Ahrens B, Scharner A, et al. Heat shock protein 70: role in antigen presentation and immune stimulation. *Int J Hyperthermia.* 2002;18(6):563-75. doi: 10.1080/02656730210166140.
- Mantso T, Goussetis G, Franco R, Botaitis S, Pappa A, Panayiotidis M. Effects of hyperthermia as a mitigation strategy in DNA damage-based cancer therapies. *Semin Cancer Biol.* 2016;37:38-96-105. doi: 10.1016/j.semcancer.2016.03.004.
- Chiancone F, Fabiano M, Carrino M, Fedelini M, Meccariello C, Fedelini P. Impact of systemic inflammatory markers on the response to Hyperthermic IntraVesical Chemotherapy (HIVEC) in patients with non-muscle-invasive bladder cancer after bacillus Calmette-Guérin failure. *Arab J Urol.* 2021;19(1):86-91. doi: 10.1080/2090598X.2021.1874627.
- Dayanc BE, Beachy SH, Ostberg JR, Repasky EA. Dissecting the role of hyperthermia in natural killer cell mediated anti-tumor responses. *Int J Hyperthermia.* 2008;24(1):41-56. doi: 10.1080/02656730701858297.
- Guerrero-Ramos F, Castellano-Gauna D, Garcia-Rojo E, Duarte M, de la Rosa-Kehrmann F, Villacampa-Aubá F. HIVEC con mitomicina C. Mitomycin C HIVEC. Update and results in high risk patients. *Arch Esp Urol.* 2018;71(4):417-425.
- Sousa A, Piñeiro I, Rodríguez S, Aparici V, Monserrat V, Neira P, et al. Recirculant hyperthermic IntraVesical chemotherapy (HIVEC) in intermediate-high-risk non-muscle-invasive bladder cancer. *Int J Hyperthermia.* 2016;32(4):374-80. doi: 10.3109/02656736.2016.1142618.
- Zhao H, Chan WW, Castellani D, Chan EO, Ong WLK, Peng Q, et al. Intravesical Chemohyperthermia vs. Bacillus Calmette-Guérin Instillation for Intermediate- and High-Risk Non-muscle Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Surg.* 2021;8:775527. doi: 10.3389/fsurg.2021.775527.
- Guerrero-Ramos F, González-Padilla DA, González-Díaz A, de la Rosa-Kehrmann F, Rodríguez-Antolín A, Inman BA, et al. Recirculating hyperthermic intravesical chemotherapy with mitomycin C (HIVEC) versus BCG in high-risk non-muscle-invasive bladder cancer: results of the HIVEC-HR randomized clinical trial. *World J Urol.* 2022;40(4):999-1004. doi: 10.1007/s00345-022-03928-1.
- Plata A, Guerrero-Ramos F, Garcia C, González-Díaz A, González-Valcárcel I, de la Morena JM, et al. Long-Term Experience with Hyperthermic Chemotherapy (HIVEC) Using Mitomycin-C in Patients with Non-Muscle Invasive Bladder Cancer in Spain. *J Clin Med.* 2021;10(21):5105. doi: 10.3390/jcm10215105.
- Tan WP, Bello AP, Alvarez CG. A Multicenter Study of 2-year Outcomes Following Hyperthermia Therapy with Mitomycin C in Treating Non-Muscle Invasive Bladder Cancer: HIVEC-E. *Bladder Cancer.* 2022;8(4):379-93. doi: 10.3233/BLC-220026.
- Doisy L, Cimier A, Adypagavane A, Walz J, Marquette T, Maubon T, et al. Efficacy of HIVEC in patients with high-risk non-muscle invasive bladder cancer who are contraindicated to BCG and in patients who fail BCG therapy. *Int J Hyperthermia.* 2021;38(1):1633-8. doi: 10.1080/02656736.2021.2002435.
- Conroy S, Pang K, Jubber I, Hussain SA, Rosario DJ, Cumberbatch MG, et al. Hyperthermic intravesical chemo-

- therapy with mitomycin-C for the treatment of high-risk non-muscle-invasive bladder cancer patients. *BJU Compass*. 2022;4(3):314-21. doi: 10.1002/bco2.203.
29. Melgarejo Segura MT, Morales MA, Yáñez CY, Arrabal Polo MÁ, Gómez LP, Pareja VM, et al. Conductive hyperthermic chemotherapy versus electromotive drug administration of mitomycin C as intravesical adjuvant treatment of patients with intermediate or high-risk non-muscle invasive bladder cancer. *Urol Oncol*. 2023;41(2):109.e1-109.e8. doi: 10.1016/j.urolonc.2022.10.019.
30. Thyavithally YB, Waigankar SS, Dev P, Asari A, Pednekar AP, Athikari N, et al. Comparing adverse effects, short term outcomes, and cost implications of hyperthermic intravesical chemotherapy with Mitomycin-C and intravesical bacillus Calmette-Guerin instillation (Moscow-I strain) in the management of intermediate and high-risk nonmuscle invasive bladder cancer. *Urol Ann*. 2021;13(4):424-30. doi: 10.4103/UA.UA_139_20.
31. Thomsen JA, Nielsen DH, Lindgren MS, Jensen JB. Adverse events of hyperthermic intravesical chemotherapy for non-muscle invasive bladder cancer patients. *Scand J Urol*. 2021;55(4):281-6. doi: 10.1080/21681805.2021.1938664.
32. Lim YN, Dwyer P, Murray C, Karmakar D, Rosamilia A, Thomas E. Long-term outcomes of intravesical dimethyl sulfoxide/heparin/hydrocortisone therapy for interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Int Urogynecol J*. 2017;28(7):1085-9. doi: 10.1007/s00192-016-3232-0.
33. Schoenfeld RH, Belville WD, Jacob WH, Buck AS, Dresner ML, Insalaco SJ, et al. The effect of dimethyl sulfoxide on the uptake of cisplatin from the urinary bladder of the dog: a pilot study. *J Am Osteopath Assoc*. 1983;82(8):570-3.
34. Hashimoto H, Tokunaka S, Sasaki M, Nishihara M, Yachiku S. Dimethylsulfoxide enhances the absorption of chemotherapeutic drug instilled into the bladder. *Urol Res*. 1992;20(3):233-6. doi: 10.1007/BF00299723.
35. See WA, Xia Q. Regional chemotherapy for bladder neoplasms using continuous intravesical infusion of doxorubicin: impact of concomitant administration of dimethyl sulfoxide on drug absorption and antitumor activity. *J Natl Cancer Inst*. 1992;84(7):510-5. doi: 10.1093/jnci/84.7.510.
36. Chen D, Song D, Wientjes MG, Au JL. Effect of dimethyl sulfoxide on bladder tissue penetration of intravesical paclitaxel. *Clin Cancer Res*. 2003;9(1):363-9.
37. Wirth M, Plattner VE, Gabor F. Strategies to improve drug delivery in bladder cancer therapy. *Expert Opin Drug Deliv*. 2009;6(7):727-44. doi: 10.1517/17425240903022758.
38. Kostyev F, Bondar O, Chystiakov R, Lysenko V, Stavnychiy O, Varbanets V. The impact of different adjuvant intravesical therapy methods on tumor biology in patients with high-risk non-muscle-invasive bladder cancer. *Cent European J Urol*. 2021;74(4):496-502. doi: 10.5173/cej.2021.0122.

Стаття надійшла до редакції 23.05.2024. – Дата першого рішення 29.05.2024. – Стаття подана до друку 26.06.2024

Characteristics of HLA and cytokine production in patients with diseases of the genitourinary system

S. O. Vozyanov¹, M. O. Kolesnyk^{1,2}, V. Ye. Driianska^{1,2}, O. V. Shulyak¹, T. V. Poroshina^{1,2}, K. R. Nurimanov¹, Yu. M. Bondarenko¹, O. P. Petrina^{1,2}, V. S. Savchenko¹

¹SI «Acad. O. F. Vozyanov Institute of Urology National Academy of Sciences of Ukraine», Kyiv

²SI «Institute of Nephrology National Academy of Sciences of Ukraine», Kyiv

Immunogenetic diagnostics allows identifying individuals with a high degree of risk of developing certain diseases, and associative connections with the cytokine link of immunity to expand ideas about their immunogenesis to determine prognostic markers and its course.

The objective: to evaluate the associative relationships between the HLA-phenotype of patients with pathology of the genitourinary system and the cytokine link in order to determine the role in immunogenesis, improve prognosis and treatment.

Materials and methods. The study was carried out within the framework of the NDP "Evaluate the effectiveness and safety of various methods of treatment of men suffering from chronic calculous prostatitis".

The distribution of HLA-antigens in 464 patients with chronic cystitis (ChC), including proliferative cystitis (ChPC) and chronic prostatitis (ChP), sclerosis (SP), benign hyperplasia (HP) and prostate cancer (PC) was studied using the standard microlymphocytotoxic test (Terasaki). The reference group consisted of 350 healthy donors. Relative risk ($RR \geq 2$) and absolute (attributive) risk of the disease were determined. Levels of TNF- α , IL-18, MCP-1, IL-17, IL-4, VEGF were studied in blood serum by ELISA on the SunRise TouchScreen analyzer (Invitrogen, USA; Vector Best, Ukraine).

Results. The connection of the most common diseases of the genitourinary system with certain histocompatibility antigens ($RR \geq 2$) is shown. The causal role of HLA with a reliable absolute risk of developing chronic cystitis (including proliferative) (A10, B14, B16), as well as chronic prostatitis (A24, B8, B52), prostate sclerosis (A24, A28), benign hyperplasia (A29, B38) and prostate cancer (A25, A29, B40, B44, B49) was determined. Protective antigens – A25, A26, B5, B14, B16, B17 for chronic prostatitis, as well as A10, B15, B17 for sclerosis, A9, A10, B17 for benign prostatic hyperplasia and A1, B5, B13, B15 for prostate cancer.

Associations of high production of cytokines were found for pro-inflammatory: TNF- α with HLA-A10, A11, A28, B14, B44; IL-18 – A10 and A24; MSR-1 – A28, B8, B41; IL-17 – A24, A28, B14; anti-inflammatory IL-4 – A24 and A28 (A2, B8, B14 are associated with a lower level of the production, and A10 determines the tendency); and VEGF growth factor – A9, A25 and B8.

Conclusions. Associations of predictors of pathology and features of cytokines negative for its course determine additional risks for patients and act as markers for prediction and individualization of treatment.

Keywords: diseases of the genitourinary system, HLA-phenotype, cytokines, immunogenesis.

The relevance of studying the immunogenesis of genitourinary system diseases is due to the chronic course of many pathologies, resistance to therapy and deterioration of the quality of life, which prompts the search for effective individualized approaches to therapy.

Regulation of the immune response is one of the main physiological functions of the genes of Major Histocompatibility Complex (MHC), and the search for the genetic basis of predisposition to pathology allowed to determine the mechanisms of connection of histocompatibility antigens – Human Leucocyte Antigens (HLA) with certain diseases [1–3].

The mechanisms of connection between the HLA system and various lesions of the genitourinary system have been studied in the case of many pathological conditions, primarily of an immune-inflammatory [4–6]. The researchers confirmed the regulatory effect of HLA on the course of the immune response in such patients, and also found the frequency of a number of antigens in patients with glomerulonephritis, which is partially consistent with the results we described earlier [7, 8].

In the formation of the immune response, in addition to MHC, polymorphic genes of cytokines, genes of their recep-

tors and antagonists occupy an important place; large clusters of cytokine genes are predominantly located on human chromosomes 5 and 6 [9, 10]. One of the first studies devoted to the study of allelic variants of human cytokine genes was the work on tumor necrosis factor alpha (TNF- α) gene polymorphism [9], the localization of its genes in the MHC gene cluster, the allelic polymorphism of which is currently studied. Non-equilibrium linkage between alleles of genes of the MHC and alleles of the TNF- α gene, which is located in the middle of the MHC class III gene cluster between HLA-B and HLA-DR genes, is shown.

An important component of chronic inflammatory and autoimmune diseases are pro-inflammatory cytokines produced mainly by monocytes/macrophages (TNF- α , IL-18, MCP-1). The main source of TNF- α are monocyte-macrophage cells, endothelium and smooth cells, as well as resident cells of some organs. Interleukin (IL)-18 is a pleiotropic, pro-inflammatory cytokine produced mainly by macrophages, as well as T- and B-lymphocytes, dendritic cells, osteoblasts, kupfer liver cells, epithelial and endothelial cells and stimulates the production of IFN- γ , IL-1, -2, -17, ad-

hesion molecules of immunocompetent cells, increases the proliferative activity of T-lymphocytes (T-l) and activity of NK cells [11]. These effects of IL-18 allow it to be considered it as one of the key factors of the body's anti-infective defense, and in some cases it can act as a pathogenetic factor for diseases that are accompanied by acute and chronic inflammation, including the genitourinary system.

One of the main roles in the inflammation process belongs to monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1), which ensures the accumulation of monocytes/macrophages, lymphocytes in the inflammation focus, activation of vascular endothelial and smooth muscle cells of vessels, regulation of the main stages of acute and chronic inflammation [12, 13].

Recent studies has led to the discovery of a subpopulation of CD4+ cells, different from T helpers 1 and 2 types, which produce mainly IL-17 - T-helpers 17 (T-h 17). Their main function is pro-inflammatory and consists of the inclusion in the inflammatory reaction of a large number of different cells, due to the secretion of IL-6, -8, granulocyte-macrophage colony stimulating factor, as well as chemokines and metalloproteinases. IL-17 plays an important role in the recruitment, activation and migration of neutrophils; they can cause the development of autoimmune diseases [14]. But recently, data have been obtained on the anti-inflammatory effects of IL-17 [15], which does not cancel its pro-inflammatory properties.

Important reactions of the immune system are determined by anti-inflammatory mediators, among which IL-4 plays an important role, which is also able to stimulate the humoral link of immunity as a growth factor for B-lymphocytes, it promotes the activation of resting cells, enhances the production of immunoglobulin (Ig) E and IgG1. IL-4 is an antagonist for some pro-inflammatory cytokines due to a decrease in the secretion by macrophages of IL-1, IL-6 and TNF- α , contributes to the maturation of dendritic cells, together with other cytokines leads to an increase in their antigen-presenting capacity. It can be a participant in the pathogenesis of diseases with an autoimmune component, and the deficiency of this lymphokine at the onset of the disease, according to some authors, cannot stop the development of the inflammatory process, which contributes to its generalization and more severe course [16, 17].

Dysregulation or stimulation of the angiogenesis process without functional needs of the body leads to an increase in the angiogenic form of endothelial dysfunction, therefore, the factors produced in the endothelium, among which the vascular endothelial growth factor (VEGF), are important. VEGF affects not only the endothelium, but also many other processes – the formation of lymphatic vessels, the suppression of dendritic cells necessary for the cellular immune response, the stimulation of monocyte chemotaxis, and the reduction of low-density lipoprotein toxicity towards the endothelium [18, 19]; the works on the important role of VEGF in the pathogenesis of arterial hypertension (AH) are interesting [20, 21]. For our study, the fact that the VEGF gene is localized in the 6th chromosome, as well as the HLA genes [19], is very important.

The current direction is immunogenetics, which determines the activity of various links of immunity, which is under HLA-genetic control or associated with it [22, 23]. The genetic determinism of many pathologies with the de-

termination of the mechanisms of their implementation is a very important area of research, and diseases of the genitourinary system occupy an important place among them.

It is necessary to analyze the characteristics of HLA-associations with both the disease and other indicators of immunity in individuals of different populations. We have relevant experience in studying the state of the immune system in the case of a number of urological and nephrological pathologies [24, 25], special attention in this aspect is attracted by the functional activity of cells in the production of cytokines.

Based on the immunological indicators that characterize the type of immune response (high-low) and those associated with HLA, it is possible to predict the pathological process and the course of the disease, to plan personalized treatment tactics.

The objective: is to investigate the associative relationships between the HLA-phenotype of patients with genitourinary pathology and the components of the cytokine chain in order to further determine their role in immunogenesis, improve prognosis and treatment.

MATERIALS AND METHODS

The associative connections of histocompatibility antigens with the features of the production of pro- and anti-inflammatory cytokines were studied, possible mechanisms of development of urological pathologies were analyzed in 464 persons which were typified for HLA determination (TP): chronic cystitis (ChC) – 28, chronic proliferative cystitis (ChPC) – 28, chronic prostatitis (ChP) – 290 (including 50 with autoimmune component - ChPac), sclerosis (SP) – 54, hyperplasia (BPH) – 24 and prostate cancer (PC) – 40 patients.

The reference group for the statistical analysis of HLA distribution consisted of 350 healthy people, residents of Kyiv; conducting a separate analysis of patients with prostate pathologies with a comparison group of only male subjects did not reveal a significant difference in the detected features (the frequency of only one HLA-B16 antigen in healthy men (n=172) is significantly higher than in women (n=178) – 13.9% compared to 5.1% (p=0.007).

To analyze the characteristics of the production of each of the cytokines depending on HLA, the groups with the highest indicators (group 1 – more than 2 times higher than the norm) and lower ones (group 2) were distinguished, the distribution of histocompatibility antigens in these groups and the reliability of the difference in their occurrence were determined (p).

HLA was determined using a standard microlymphocytotoxic test on Terasaki plates using a special panel of anti-HLA sera (20 antigens of locus A, 31 – B). The lymphocytes to be typified were isolated from heparinized peripheral blood by centrifugation in a ficol-verografin density gradient. The validity of the difference in the frequency of HLA determination was evaluated by chi-square test for 2x2 tables. In cases where one of the indicators was less than 10, Fisher's exact method was used to assess the significance of the difference. The value of the relative risk (RR) of the disease was determined by the coefficient:

$RR = ab/cd$, where a is the number of patients positive for this antigen, b is the number of control individuals negative for this antigen, c is the number of patients negative for this antigen, d is the number of control individuals

positive for this antigen (indicators of RR>2.0 were considered significant) [26].

The etiological fraction (absolute or attributive risk, σ) was calculated according to the formula: $\sigma = x - y/1 - y$, where x is the frequency of the antigen in patients, and y is the frequency in healthy people. This indicator makes it possible to objectively assess the causal role in the etiopathogenesis of the disease of one of several provocateur antigens, for which the RR was >2.0. An indicator of $\sigma > 0.1$ was considered reliable [26].

Serum levels of cytokines were studied: MCP-1 in 39, IL-18 – 40, IL-4 – 76, IL-17 – 79, TNF- α – 96 and VEGF – 80 patients were determined using ELISA on the “SunRise TouchScreen analyzer”, test systems “Invitrogen” (USA) and “Vector Best, Ukraine” were used. For statistical processing using the “SPSS for Windows. Version 11” and “MedStat”, parametric statistical criteria (Student’s test) or non-parametric (Wilcoxon’s test); the difference was considered significant at p<0.05.

The study was performed within the framework of the National Development Program “To assess the effective-

ness and safety of various methods of treatment for men with chronic calculous prostatitis” (2021–2023 in compliance with the principles of bioethics, legislative norms and requirements for conducting biomedical research, according to the Conclusion of the Ethics Commission of the State Institution “Institute of Urology named after Academic A.F. Vozianov of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kyiv (Protocol 3, April 9, 2021).

RESULTS AND DISCUSSION

The detected histocompatibility antigens of relative and absolute risk or protector action of the urological diseases we studied (HLA without a significant difference for any of these pathologies are not presented in the tables and discussion). The results obtained by us are closely related to the HLA features identified at the beginning of this study and are presented in this article with the permission of the editors of the Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis and all authors (Tables 1, 2).

The presence of antigens A10 and B40 in the phenotype indicates the absolute risk of ChC, while B18 and

Table 1

HLA frequency in healthy donors (n=350) and relative risk criterion (RR) in urological patients [52]

HLA	Frequency in the reference group %	ChC (n=28)		ChPC (n=28)		ChP (n=290)		ChPac (n=50)	
		RR	P	RR	p	RR	p	RR	P
LOCUS A									
A1	28	0,70		1,03		0,87		1,71	
A2	49,4	0,86		0,89		1,24		1,06	
A9	20,0	1,15		1,06		1,17		0,65	
A10	17,1	2,69*	0,05	1,07		0,91		0,90	
A23	2,3	-		1,58		1,02		-	
A24	6,3	-		0,56		2,24*	0,005	4,20*	0,004
A25	9,1	0,76		0,78		<u>0,39</u>	0,009	0,64	
A26	6,3	-		0,56		0,75		-	0,047
A28	8,0	0,88		1,38		1,32		1,71	
LOCUS B									
B5	16,0	1,14		0,91		0,85		0,58	
B8	13,4	0,49	0,478	0,50	0,478	1,60		4,30*	<0,001
B12	20,9	<u>0,29</u>	0,086	<u>0,29</u>	0,086	0,94		1,19	
B13	17,4	-		0,57		0,90		1,50	
B14	7,1	-		4,36*	0,020	0,64		-	0,027
B15	9,7	0,72		2,53	0,156	0,68		0,06	0,239
B16 / P _{ч.ж}	9,4 / 0,007 (13,9)	0,74		7,20*	<0,001	<u>0,40</u> (0,29)	0,010 <0,001	-	0,006 (0,046)
B17	14,3	2,00*	0,251	0,81		0,51		<u>0,25</u>	0,035
B18	8,3	3,00*	0,094	1,84		0,71		0,23	0,127
B21	5,7	-	0,290	0,62		1,56		3,16*	0,043
B27	8,3	3,00*	0,094	1,84		1,70		0,96	
B35	17,1	0,58		0,59		0,95		1,35	
B38	0,8	-		-		-		-	
B40	10,3	4,12*	0,010	0,34	0,358	0,78		0,76	
B44	0,3	-		-		3,36	0,639	-	
B49	0,3					-		-	
B52	0,6	-		-		2,86*	0,025	14,5*	0,016

Note: The table and its data description are published with the kind permission of the Editorial Board of the Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis and the authors [52]; HLA – Human Leukocyte Antigens; ChC – chronic cystitis; ChPC – chronic proliferative cystitis; ChP – chronic prostatitis; ChPac – with an autoimmune component; - p was determined when RR>2.0 or ≤0.5; * - $\sigma > 0.1$, etiological fraction if p≤0.05 (for n≤10); (underlined RR in Ag with reduced frequency, italics – trend)

HLA frequency in healthy donors (n=350) and relative risk criterion (RR) in urological patients [52]

HLA	SP, n=54			BPH, n=24		CP, n=40
	RR	p	RR	P	RR	p
LOCUS A						
A1	0,81		0,37	0,120	<u>0,21</u>	0,002
A2	0,76		1,12		0,62	
A9	0,60		0,18	0,048	1,00	
A10	<u>0,28</u>	0,023	-	0,008	<u>0,26</u>	0,040
A23	-		6,12*	0,104	1,09	
A24	5,21*	<0,001	1,37		1,21	
A25	0,58		2,69*	0,191	5,38*	<0,001
A28	2,6*	0,050	0,50	1,00	2,03	0,263
A29	-		67,00*	0,002	39,92*	0,005
A33	-		-		8,72	0,188
LOCUS B						
B5	1,10		0,48	0,442	<u>0,13</u>	0,011
B8	0,52		1,73		2,45	0,056
B13	1,66		0,44	0,343	<u>0,12</u>	0,005
B15	<u>0,35</u>	0,045	0,83	0,749	-	0,016
B17	<u>0,11</u>	0,003	-	0,023	0,49	0,308
B27	0,70		1,59		1,28	
B35	2,30	0,484	1,30		1,22	
B38	-		25,25*	0,006	-	0,742
B40	1,10		0,80		3,86*	0,005
B41	-		-		10,05	0,068
B44	-		-		47,93*	0,001
B49	-		-		26,70*	0,026

Note: The table and its data description are published with the kind permission of the Editorial Board of the Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis and the authors [52]; HLA – Human Leukocyte Antigens; SP – sclerosis of the prostate gland; BPH – benign prostatic hyperplasia; CP – Prostate cancer; - p was determined when RR>2.0 or ≤0.5; * - σ≥0.1, etiological fraction if p≤0.05 (for n≤10); (underlined RR in Ag with reduced frequency, italics – trend).

B27 determine the trend of relative risk; a reliable protector is B40 with a tendency towards the protective role of B12 (Table 1). B14 and B16 can be attributed to the etiological fraction of ChPC, no protectors were found except, as in patients with ChC, a tendency to reduce the frequency of B12 (Table 1).

The absolute risk of ChP and ChPac is caused by HLA-A24 and -B52, and the joint protector is B16 (Table 1). The risk of developing ChPac is also associated with B52, B8 and B21, and additional protectors - A26, B14, B16 and B17 (Table 1).

Men with ChP (n=237) with impaired fertility (ChPif - infertile marriage with healthy women), as well as the general group of ChP (n=290), showed an associative risk of ChPif with antigens A24 (RR=2.48, p=0.002), B52 (RR=3,45, p=0.025) and reduced risk in carriers of A25 (RR=0.42, p=0.028) and B16 (RR=0.38, p=0.010). A group of fertile men with ChP (n=53) did not demonstrate features of the frequency of antigens A24 (RR=1.21, p=0.960) and B52 (no patient with this antigen in the phenotype, p=0.667), the frequency of A25 remained reduced (RR= 0.19, p<0.001).

An association between the presence of echo-positive inclusions in the prostate gland (a sign of chronic calculous prostatitis) and certain antigens of the MHC was found with respect to the same HLA as ChPac.

Taking into account the detected difference in the frequency of B16 in men and women, a comparative analysis of the relative risk of the presence of this antigen (which is a protector for patients with ChP, ChPac compared to healthy men - Table 1) was conducted in men with ChPif compared to the reference group of healthy men (172 of 350), which confirmed a significant decrease in HLA-B16 in these patients (RR=0.24, p<0.001). A statistically significant difference in the frequency of other histocompatibility antigens (p_{m-w}) was not found when comparing men (n=172) and women (n=178) (Table 1).

Antigens A24 (which also determines the risk of ChP and ChPac) and A28 are included in the etiological fraction of SP; and for SP protectors - A10, B15 and B17 (Table 2).

The etiological factors of BPH are antigens A29 and B38; the difference in the frequency of antigens A25, A30, A32 (although RR≥2.0) with healthy patients is unreliable, most likely due to the small number of examined (24 patients) (Table 2). The protector of BPH, as well as SP (table 2) and ChPac (table 2), is B17, as well as A9 and A10 (table 2).

The etiological fraction of the development of CP included A25, B40, B44 and B49, as well as A29 (as BPH) (Table 2). A1, A10, B5, B13 and B15 are reliable protectors of the disease in CP, the tendency to increase B8 and B41 in patients (Table 2).

The frequency of HLA-A and -B in patients with the highest (group 1) and lower (group 2) serum levels of pro-inflammatory cytokines compared to the frequency in all TP (n=264) and among themselves

HLA-A	frequency (%) in all TP	frequency (%) in group 1	P 3-2	frequency (%) in group 2	P 5-2	P 5-3
TNF-α						
A1	25,7	11,1	p=0,007	25,0	p=0,873	p=0,211
A10	14,0	30,5	P=0,039	25,0	p=0,556	p=1,000
A11	21,6	33,3	p=0,067	8,3	p=0,148	p=0,020
A23	7,5	16,7	p=0,042	0	p=0,251	p=0,026
A28	15,1	30,6	p=0,009	25,0	p=0,364	p=0,795
B14	12,5	27,8	p=0,006	16,0	P=0,795	p=0,403
B44	6,8	19,4	p=0,007	8,3	p=0,889	p=0,315
IL-18						
A10	14,0	30	P=0,050	10	p=0,865	p=0,234
A24	13,3	50	p=0,001	0	p=0,070	<0,001
MCP-1						
A2	47,7	17,6	p=0,021	27,3	p=0,092	p=0,743
B8	28,7	71,0	p=0,002	27,0	p=0,542	p=0,021
B41	4,5	29	p=0,011	9,1	p=0,944	p=0,230
IL-17						
A1	25,7	9,4	p=0,028	25,5	p=0,968	p=0,121
A2	47,7	18,8	p<0,001	17	p<0,001	p=0,921
A23	7,5	9,4	p=0,028	12,7	p=0,041	p=0,913
A24	13,2	35,7	p=0,038	8,5	p=0,460	p=0,025
A28	15,1	40,6	p=0,005	27,7	p=0,096	p=0,340
B14	11,1	50	p=0,019	17	p=0,188	p=0,005
B38	4,9	6,2	p=0,006	8,5	p=0,004	p=0,952
B44	6,8	18,8	p=0,081	19,1	p=0,028	p=0,803

Note: TP – typified for HLA determination patient; HLA – Human Leukocyte Antigens; TNF-α – tumor necrosis factor alpha; MCP-1 – monocyte chemotactic protein-1; IL – interleukin.

Thus, the connection of the most common diseases of the genitourinary system with certain histocompatibility antigens (RR≥2) is shown. The causal role of HLA with a reliable absolute risk of developing chronic cystitis (including proliferative) (A10, B14, B16), as well as chronic prostatitis (A24, B8, B52), prostate sclerosis (A24, A28), benign prostatic hyperplasia (A29, B38) and cancer (A25, A29, B40, B44, B49) of the prostate was determined. Protective antigens: A25, A26, B5, B14, B16, B17 – for chronic prostatitis, as well as A10, B15, B17 – sclerosis, A9, A10, B17 – benign prostatic hyperplasia and A1, B5, B13, B15 – prostate cancer.

To analyze the production characteristics of each of the cytokines depending on HLA, groups with the values (group 1 – more than 2 times higher than the norm) and lower ones (group 2) were distinguished, the distribution of HLA in these groups and the reliability of the difference in their occurrence were determined (p); the most important reliable results are given in the Table 3–8.

The levels of TNF-α in the blood of 96 patients which were typified for HLA determination (TP) were analyzed, groups 1 and 2 were divided as follows – 72 patients (p) entered group 1, 24 p – group 2; the difference between the groups is reliable – respectively, 88.21 [95% Confidence interval (95%CI 72.8.5; 102.6] against 47 [95%CI 25.5; 55] pg/ml (p<0.001). Analysis of associative relationships between HLA and TNF-α production revealed

that in group 1, compared to all examined subjects, the presence of antigens A10, 23, 28, B14 and 44 in the phenotype was significantly higher, the difference between 1 and group 2 was significant for A11 and A23 (Table 3). Antigen A11 shows a tendency to a higher level in group 1 compared to all patients (p=0.067) and a significant difference – with group 2 (Table 3).

IL-18 was studied in 40 patients, 20 in each group, and the difference in average levels between them is reliable – 576.1 [407.5; 817.3] vs 132.6 [106; 199] pg/ml (p<0.001), respectively. It was found that in individuals with the highest levels of IL-18, the presence of antigens A10, A24 and B44 in the phenotype is more frequent than in all, but the latter was also often detected in group 2, the groups significantly differed among themselves in the frequency of A24 (Table 3).

Analyzed MCP-1 (n=39) indicator – 17 patients in group 1, 22 patients in group 2, and the difference between them was significant – 387.8±23.1 vs 132.8±15.5 pg/ml (p<0.001), respectively. The frequency of A28 antigen in group 1 was almost twice as high as that among all the examined – 29.4 vs 15.5%, but the difference is statistically unreliable (p=0.295), as well as when comparing group 1 and 2 (p=0.921) (Table 3). At the same time, the analysis showed a significant increase in the group 1 the frequency of A28 compared to the reference (29.4 vs 8.0%, p=0.010, respectively), and group 2 according to this indicator, it did not differ from the norm (p=0.102). Locus A draws

Frequency of HLA-A in patients with the highest (group 1) and normal (group 2) IL-4 serum levels compared to the frequency in all TP (n=264) and among themselves

HLA-A	Frequency (%) in all TP n=264	Frequency (%) in group 1 n=40	P 3-2	Frequency (%) in group 2 n=32	P 5-2	P 5-3
1	2	3	4	5	6	7
A2	47,7	10,0	p=0,018	15,6	p=0,212	p=0,720
A24	13,2	30,0	p=0,030	6,0	p=0,338	p=0,020
A28	15,1	32,5	p=0,031	31,2	p=0,076	p=0,944
B8	28,7	30,0	p=0,984	58,4	p=0,002	p=0,026
B14	11,1	22,5	p=0,111	31,2	p=0,013	p=0,571
B44	6,8	15,0	p=0,172	25,0	p=0,010	p=0,518

Note: TP – typified for HLA determination patient ; HLA – Human Leukocyte Antigens.

attention to the lower frequency of group 1 of antigen A2 compared to all patients (Table 3), there were no other differences between the groups.

According to the HLA-B locus, a high frequency of the B8 antigen was found in group 1 – 71% compared to 27% in group 2 (p=0.021), which significantly differed from both the TP (p=0.002) and the reference group (table 1) (p<0.001); the difference of these indicators is group 2 was unreliable – p=0.542 (Table 3) and p=0.184, respectively. Comparison of average values in case of presence of B8 in the phenotype (n=19) and in case of its absence (n=20) showed a significant increase in the average levels of MCP-1 in the HLA-B8+ patients (p<0.05).

From 79 TP up to group 1 included 32 patients with a level of IL-17 that exceeded the norm three times (above 25 pg/ml), the rest made up group 2 (n=47). Comparison of the groups showed a significant difference in the average levels of this lymphokine – 34.6±2.2 and 16.9±0.7 pg/ml (p<0.001), respectively. In patients with the highest production (group 1), HLA-A24 and A28 are found significantly more often than in all examined patients (p<0.05), and the difference for A24 is between 1 and group 2 is reliable (Table 3), and the frequency of A28 is significantly different from healthy people (40.6 vs 8.0%, p<0.001, respectively). If we compare patients with A24 antigen in their phenotype (n=14) and those without (n=65), the difference in the average levels of IL-17 is significant – 26.4 [95%CI 22.5; 31.9] and 20.5 [95%CI 16.1; 27.7] (p=0.048), respectively; a similar analysis for A28 did not reveal a difference – 27.4±2.6 vs 22.8±1.5 pg/ml (p=0.109) (Table 3).

With the highest levels of IL-17 in the blood (group 1) according to the HLA-B locus, antigens HLA-B14 and HLA-B38 are detected significantly more often than in all examined patients; according to the frequency of B14, 1 and group 2 differ significantly (Table 3).

The study of serum levels of anti-inflammatory IL-4 was carried out in 72 people, in group 1. (n=40) – with an IL-4 level that was three times higher than the norm (above 45 pg/ml), the others 32 p – group 2, the difference in average indicators is reliable – 65.2±2.2 and 30.5±1.8 pg/ml (p<0.001), respectively. The analysis showed that HLA-A28 (p=0.031) and A24 (p=0.030) were found in group 1 patients group 1 significantly more often than in all examined patients, the frequency of which significantly exceeded the indicator of group 2 (p=0.020) (Table 4).

The analysis of the B locus revealed a more pronounced increase in the frequency of B8 and B44 antigens in group 2 compared to both all the examined – p=0.010 and p=0.002, and the reference group (Table 1) (p<0.001), respectively; when comparing the groups, the difference is significant for HLA-B8 (p=0.026) (Table 4). The distribution of patients into groups with the presence of HLA-B8 (I – 26 p) and without it (II – 46 p) confirms this difference – 42.9±4.2 and 54.2±2.9 pg/ml (p= 0.028), that is, the presence of B8 is associated with a lower level of IL-4. The frequency of antigen B14 in group 2 was also higher (p=0.013) compared to all patients, but the difference between 1 and group 2 is unreliable (p=0.571) (Table 4), as well as in groups with the presence (I) and its absence (II) - p= 0.584, as well as for B44 – p=0.312. But B14 is associated with a lower level of IL-4 according to the comparison of its frequency in group 2 with that of healthy people – 31.2 and 7.1% (p<0.001).

VEGF levels in the blood of 80 patients were studied, 1 and group 2 were divided as follows – group 1 with the highest production of this cytokine (>220 pg/ml) included 43 patients against 37 with a lower level (group 2); and the difference between the groups is reliable – 258.0 [95%CI 237.3; 295.0] against 163.4 [95%CI 120.0; 192.3] pg/ml (p<0.001), respectively. A9 was not found in group 2, so the difference between the groups is reliable (Table 5). The serum level of VEGF in antigen carriers also revealed a significantly higher average indicator compared to patients without A9 – 249.7±6.3 vs 215.7±8.9 pg/ml (p=0.003), respectively.

The frequency of A10 (25+26) in group 1 was almost 2 times higher than the indicator of group 2 (p=0.011) and was significantly different from all TP (table 5) and the reference group (table 1) (p<0.001), as well as as A25, the frequency of which in the case of the highest VEGF level exceeded that in the group 2 by 5 times (Table 5) and in the reference group (p=0.008). The distribution of patients into groups with the presence of A10 (25+26) (group 1, n=35 p) and without (group 2, n=45) also demonstrated a significant increase in the average levels of this cytokine in antigen carriers – 246.8 [95%CI 157.4; 268.3] vs 204.1 [95%CI 171.4; 242.8] (p=0.042), respectively.

In patients whose phenotype contained A25 as a component of antigen A10, the level of VEGF was also higher – 255.9±15.7 vs 210.8±8.9 pg/ml (p=0.035). Our data support the conclusion that HLA-A25 is sig-

Table 5

Frequency of HLA-A in patients with the highest (group 1) and normal (group 2) serum levels of VEGF compared to % in all TP (n=264) and among themselves

HLA-A	frequency ag (%) in all TP n=264	Frequencyag (%) in group 1 n=43	P 3-2	Frequencyag (%) in group 2 n=37	P 5-2	P 5-3
A3	12,5	2,3	p=0,044	24,3	p=0,118	p=0,007
A9 (23+24)	11,3	16,3	p=0,897	0	p=0,009	p=0,014
A 10 (25+26)	14,0	58,1	p<0,001	28,0	p=0,100	p=0,011
A25	7,9	28,0	p=0,002	5,4	p=0,928	p=0,015
B8	28,7	39,5	p=0,402	16,2	p=0,140	p=0,039

Note: HLA – Human Leukocyte Antigens; VEGF – vascular endothelial growth factor; TP – typified for HLA determination patient.

nificantly more common in patients with skin cancer [27], and mechanisms of development shared with CP cannot be excluded, including due to increased production of VEGF.

HLA-A3 was more rarely detected at high levels of VEGF (p=0.007), the relative level of A3 carriers in this group is significantly different from the rate for all TP (Table 8). The level of this mediator in A3+-individuals (1group) is significantly lower than in others (group 2) – 175.6 [95%CI 114.9; 213] vs 231.2 [95%CI 179.7; 263.2] pg/ml (p=0.017), that is, A3 antigen acts as an additional marker of a less high level of VEGF.

According to the HLA-B locus, a higher frequency of B8 was found in the phenotype of individuals with the highest levels of VEGF (group 1) – almost 40% compared to 16.2% in group 2 (p=0.039) (table 8), as well as with 13.4% in the reference (Table 1) (p=0.001). Dividing into groups depending on whether antigen B8 is a component of the phenotype showed that the level of vascular growth factor in persons with this antigen (group 1) is significantly higher than without it (group 2) - 244.7±11.5 versus 210.7±10.1 pg/ml (p=0.031).

Thus, the highest production of VEGF is characteristic of carriers of HLA-A9 (A23+A24), A10 (25+26), A25 and B8.

Therefore, associative links of high production of pro-inflammatory TNF-α with HLA-A10, A11, A28, B14, B44 antigens were found; IL-18 - A10 and A24; MCP-1 - A28, B8, B41; IL-17 - A24, A28, B14; anti-inflammatory IL-4 - with A24 and A28 (a lower one is associated with A2, B8, B14, and A10 determines the tendency); and VEGF - A9, A25 and B8.

Predictors and protectors of the most common diseases of the genitourinary system, including those obtained by us earlier for pyelonephritis (PN) [25], as well as the determined associations of some of them with the characteristics of blood cytokines, summarized in the table 6.

The obtained results are consistent with the concept of genetic control of the strength of the immune response and the importance of MHC in it, and are relevant in the study of genes that encode the structure of cytokines and their antagonists. In recent years, data have been obtained proving the existence of positive and negative associations of HLA alleles and haplotypes with the number and functional activity of CD4+, CD8+, NK and macrophages in the gene pool of the Caucasian race, including the produc-

Table 6

HLA as predictors and protectors for the development of diseases of the genitourinary system (italics – trend)

LOCUS A			Association of antigen with serum cytokine level	
HLA	Predictors	Protectors	Increased	Decreased
A2		PN		MCP-1, IL-4
A9		BPH	VEGF	
A10	PN, ChC	SP, BPH, CP	TNF-α, IL-18, VEGF	IL-4
A11	PN		TNF-α	
A24	ChP, ChPac, ChPif, SP	PN	IL-17, -18, IL-4	
A25	CP	ChP, ChPif	VEGF	
A28	SP		TNF-α, MCP-1, IL-17, IL-4	
LOCUS B			Association of antigen with serum cytokine level	
HLA	Predictors	Protectors	Increased	Decreased
B8	ChPac, CP		MCP-1, VEGF	IL-4
B14	PN, ChPC	ChPac	TNF-α, IL-17	IL-4
B41	CP		MCP-1	
B44	CP		TNF-α	

Note: HLA – Human Leukocyte Antigens VEGF – Vascular endothelial growth factor; IL – interleukin; TNF – Tumor necrosis factor; MCP – Monocyte chemotactic protein; ChC – chronic cystitis; ChPC – chronic proliferative cystitis; ChP – chronic prostatitis; ChPac – with an autoimmune component; SP – sclerosis of the prostate gland; BPH – benign prostatic hyperplasia; CP – Prostate cancer; PN – pyelonephritis (italics – trend).

tion of mediators of intercellular interaction. Therefore, our results are consistent with the conclusions of other authors that the relationship between the HLA phenotype and the characteristics of cytokines is not only of theoretical importance, but can also serve as a basis for predicting the course of diseases and appropriate therapy [8, 28, 29].

According to our results, individuals with absolute risk antigens A10, A11, B14 are prone to the most frequent infectious pathology in urological practice - cystitis and pyelonephritis – which, in turn, are associated with the ability to high production of pro-inflammatory cytokines – TNF- α (all three) plus IL-17 - B14, IL-18 - A10. The lower levels of IL-4 and the tendency to this in carriers of B14 and A10, respectively, draw attention, which suggests an associative relationship between the violation of the anti-inflammatory effect and the chronic course of inflammation of the urinary bladder in such patients (proliferative in the presence of B14).

We believe that SP provocateurs – HLA-A24 and -A28 are additional risk factors due to the associative links of these antigens with high production of pro-inflammatory cytokines, respectively, IL-18 for A24 and TNF- α , IL-17 and MCP-1 for A28 and, possibly, contribute to a more severe and long-lasting inflammation of the prostate with a subsequent progression into sclerotic processes. The absolute risk antigen of ChP, including ChPac, is also A24, so the presence of A28 in the male phenotype, and especially both antigens, increases the risks for prostate pathology, which prompts more careful monitoring of such patients.

B8 was also identified as an antigen of absolute risk for ChPac, which is associated with high production of pro-inflammatory MCP-1 and close to normal and below (in contrast to A24) IL-4, which can change the pro-/anti-inflammatory balance with the support of long-term inflammation with development autoimmune component. For HLA-B8, as well as for A28 (SP), we noted an associative relationship with increased activity of cells secreting MCP-1, which is characterized by a profibrogenic effect in the focus of chronic inflammation of prostate (ChP) and is the cause of the development of fibrosis and sclerosis of tissues due to activation of the synthesis of prosclerotic TGF- β by macrophages, as a result of which fibroblasts are transformed into myofibroblasts with the production of extracellular matrix components [11]. There is evidence that an increase in the excretion of MCP-1 with urine was correlated with the degree of activity of tubulointerstitial damage and kidney fibrosis [12], and our previous studies revealed a correlation between the levels of MCP-1 and TGF- β in the blood in patients with chronic glomerulonephritis (Tau=-0.462, p=0.03), in which A28 and B8 are also antigens of the etiological fraction and predictors of a more severe course of the disease [8].

It is known that antigen B8 is associated with high activity of the immune system, increased activity of cellular immunity and readiness to form antigen-antibody immune complexes, insufficient functional activity of macrophages in relation to their elimination are associated with it; this antigen is often found in patients with such immune-dependent pathology as psoriasis, Addison's disease, hyperthyroidism, type 1 diabetes [30]. Literature data indicate that the pathogenesis of ChP can be caused by both infectious and autoimmune inflammation [31]; therefore, the associations of ChP, ChPac and ChPif with the above-described antigens A24

and B8 and cytokines confirm the involvement of similar mechanisms in patients with various pathologies.

High production of anti-inflammatory IL-4 in persons with the above-described antigens (A24 and A28) may be due to the reaction of the anti-inflammatory link of immunity – high functional activity of T-helpers 2 – to the activity of cells that produce pro-inflammatory mediators (T-helpers 1, 17, monocytes/macrophages), IL-4 suppresses the production of pro-inflammatory cytokines, but it is able to increase the cytotoxic activity of macrophages, migration of neutrophils in situ [17]. At the same time, IL-4 inhibits the production of superoxide and nitroxide radicals by macrophages and disrupts the response of macrophages to the action of individual subclasses of immunoglobulins, changing the expression of the corresponding FcR; it enhances HLA class II expression and antigen-presenting activity as a functional analogue of IFN- γ , although in many other situations it acts as its antagonist [16]. Therefore, long-term compensatory increased secretion of IL-4 in patients with prostate pathology may carry negative risks due to stimulation of the humoral link, increased levels of immune complexes and strengthening of the sclerotic process due to the mechanisms described above.

The results obtained by us continue the direction of research on the immunogenesis of prostate pathologies and agree with them. Thus, earlier researchers described a decrease in the blood levels of T-lymphocytes, T-helpers in the blood of patients with ChP with an increase in the levels of B cells in the prostate and a long-term high level of IgG, IgA even after treatment, which indicates chronic inflammation; some patients have autoimmune reactions with high levels of serum antibodies to prostate tissues and IC [31, 32]. A number of authors showed a high level of proinflammatory immune mediators IL-1, -2, TNF- α , and IFN- γ in patients with prostatitis with a decrease in anti-inflammatory IL-4 and -10 [33, 34]. The use of immunotherapy in such patients, including with the normalization of cytokine balance, is most appropriate in patients with the presence of HLA risk antigens described by us for ChP (including ChPac) and BPH, the course of which can complicate the presence of ChP.

The association of lower production of anti-inflammatory IL-4 on the background of high IL-17 in B14 carriers as an antigen of absolute risk of ChC indicates an imbalance of pro-/anti-inflammatory reactions, which contributes to the long course of ChC with proliferative changes. It can also be assumed that increased production of both IL-17 and IL-4 in patients with A24 and A28 (plus MCP-1) as etiological factors of SP associated with elevated serum levels of lymphokine may be an important link in proliferation and sclerosis in case of prolonged prostatitis.

Studies of HLA [35] and cytokines of patients with CP attract special attention. Thus, A25 and B44 as antigens of the etiological fraction of this pathology are associated with higher production, respectively, of VEGF and TNF- α ; antigens with a tendency to increase in this category of patients B8 and B41 – with MCP-1. Recent studies show that serum levels of endothelial growth factors (vascular, placental) correlate with vascular invasion, metastases, tumor stage, and tumor grade of bladder and kidney cancer [36, 37].

Previously, A10 was identified as an antigen of the risk of prostate oncology [38], our data revealed its component A25 as a reliable predictor of both high VEGF production

and CP. These results confirm the current opinion about the importance of inflammation and VEGF [36, 39], as well as HLA (as well as for infectious or autoimmune diseases) in the genesis and progression of cancer [40-42].

VEGF is interesting not only because of its connection with A25 and CP. We have shown that HLA-A9 carriers are also capable of high VEGF production, and if we consider A9 as an antigen, the component of which is A23+A24, then the revealed associations between high level of this growth factor and the presence of A24 in the phenotypes of patients with ChP and SP [43], which can be considered a certain factor of onco-vigilance for preventive examination.

The presented direction of research is considered promising not only for understanding the etiological role of HLA in the development of cancer, but also for the development of modern science-based approaches to immunotherapy, including antiangiogenic and using vaccines [36, 44, 45].

Our studies confirm the results of other researchers who showed the association of TNF- α , IL-18, -12 with various human inflammatory and infectious conditions, which are manifested due to unbalanced coupling with alleles of HLA system genes [8, 46, 47], which is important for determining the role of genes and cytokines associated with them in many diseases, especially immune-mediated genesis, involving complex course mechanisms.

The research carried out today with the definition of associative relationships of various links of immunity allows a more reasonable approach to the individualization of treatment of urological patients, including in the case of oncopathology [42, 50, 51]. The researchers' conclusions are promising that the level of HLA-G in blood serum can be used as a new and simple method for monitoring, detecting and determining the stage of prostate cancer [50]. Other authors propose approaches to immunotherapy

that can be universal and work regardless of the patient's HLA-phenotype [51].

CONCLUSIONS

The obtained data on the important role of a number of histocompatibility antigens as predictors/protectors of some diseases of the genitourinary system (inflammatory and proliferative pathologies of the urinary bladder, prostate gland, as well as prostate cancer) and cytokines (TNF- α , IL-18, MCP-1, IL-17, VEGF).

Identified HLA absolute risks of chronic cystitis (including proliferative) (A10, B14, B16), as well as chronic prostatitis (A24, B8, B52), prostate sclerosis (A24, A28), benign prostatic hyperplasia (A29, B38) and prostate cancer (A25, A29, B40, B44, B49). Protective antigens of these pathologies – A25, A26, B5, B14, B16, B17 for chronic prostatitis, as well as A10, B15, B17 – sclerosis, A9, A10, B17 – benign prostatic hyperplasia and A1, B5, B13, B15 – prostate cancer.

Associations of high production of cytokines were found for pro-inflammatory: TNF- α with HLA-A10, A11, A28, B14, B44; IL-18 – A10 and A24; MCP-1 – A28, B8, B41; IL-17 – A24, A28, B14; anti-inflammatory IL-4 – A24 and A28 (A2, B8, B14 are associated with a lower level, and A10 determines the tendency); and VEGF – A9, A25 and B8.

Associations of the features of the studied cytokines with HLA confirm the expediency of immunogenetic diagnostics at a modern level to identify patients with a high degree of risk of disease occurrence and progression to determine groups risk for the occurrence of certain pathologies, prevention and personalized treatment.

Conflict of interest statement. The authors declare no competing interest.

Information about the authors

Voizianov Serhiy O. – MD, PhD. DSc, Professor, corresponding member of the NAMS of Ukraine; Director of the SI «Acad. O. F. Voizianov Institute of Urology National Academy of Sciences of Ukraine», Kyiv
ORCID: 0000-0003-3782-0902

Kolesnyk Mykola O. – MD, PhD. DSc, Professor, corresponding member of the NAMS of Ukraine; Director of the SI «Institute of Nephrology of the National Academy of Sciences of Ukraine», Kyiv
ORCID: 0000-0001-6658-3729

Driianska Victoria E. – MD, PhD. DSc, Professor, Chief Researcher, Laboratory of Immunology of SI «Acad. O. F. Voizianov Institute of Urology National Academy of Sciences of Ukraine», Kyiv
ORCID: 0000-0002-2586-5532

Shulyak Oleksandr V. – MD, PhD. DSc, Professor, Deputy Director for Scientific Work of the SI «Acad. O. F. Voizianov Institute of Urology National Academy of Sciences of Ukraine», Kyiv
ORCID: 0000-0001-9355-2266

Poroshina Tetyana V. – MD, PhD. DSc, Head of the Laboratory of Immunology of the SI «Acad. O. F. Voizianov Institute of Urology National Academy of Sciences of Ukraine», Kyiv
ORCID: 0000-0003-0998-9436

Nurimanov Kamil R. – MD, PhD., Head of Department of Sexopathology and Andrology of the SI «Acad. O. F. Voizianov Institute of Urology National Academy of Sciences of Ukraine», Kyiv
ORCID: 0000-0001-9308-5645

Bondarenko Yuri M. – MD, PhD., Senior Researcher, SI «Acad. O. F. Voizianov Institute of Urology National Academy of Sciences of Ukraine», Kyiv
ORCID: 0000-0001-6460-1276

Petryna Olena P. – PhD., laboratory doctor, Laboratory of Immunology of the SI «Acad. O. F. Voizianov Institute of Urology National Academy of Sciences of Ukraine», Kyiv
ORCID: 0009-0009-3813-2205

Savchenko Viktoriya S. – PhD., Senior Researcher, Laboratory of Immunology of the SI «Acad. O. F. Voizianov Institute of Urology National Academy of Sciences of Ukraine», Kyiv
ORCID: 0009-0009-2863-5853

УДК: 616.6-078.73

Особливості HLA та продукції цитокінів у пацієнтів з хворобами сечостатевої системи

С. О. Возіанов¹, М. О. Колесник², В. Є. Дріянська^{1,2}, О. В. Шуляк¹, Т. В. Порошина^{1,2}, К. Р. Нуріманов¹, Ю. М. Бондаренко¹, О. П. Петрина^{1,2}, В. С. Савченко¹

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

²ДУ «Інститут нефрології НАМН України», м. Київ

Імуногенетична діагностика дозволяє виявити індивідів з високим ступенем ризику розвитку певних хвороб, а асоціативні зв'язки з цитокиновою ланкою імунітету – поширити уявлення щодо їх імуногенезу для визначення прогностичних маркерів та його перебігу.

Мета дослідження: оцінити асоціативні зв'язки між HLA-фенотипом пацієнтів із патологією сечостатевої системи і цитокиновою ланкою для визначення ролі в імуногенезі, вдосконалення прогнозування перебігу та лікування.

Матеріали та методи. Дослідження виконано в рамках НДР «Оцінити ефективність та безпечність різних методів лікування чоловіків, хворих на хронічний калькульозний простатит».

Розподіл HLA-антигенів у 464 хворих на хронічний цистит (зокрема проліферативний), хронічний простатит, склероз, доброякісну гіперплазію і рак передміхурової залози вивчали методом стандартного мікролімфоцитотоксичного тесту (Терасакі). До референтної групи увійшли 350 здорових донорів. Виявляли відносний (BP, RR \geq 2) та абсолютний, атрибутивний ризик (AP) захворювань.

У сироватці крові методом ІФА на аналізаторі «SunRise TouchScreen» досліджували рівні TNF- α , IL-18, MCP-1, IL-17, IL-4, VEGF («Invitrogen», США; «Вектор Бест», Україна).

Результати. Показано зв'язок найбільш поширених захворювань сечостатевої системи з певними антигенами гістосумісності (RR \geq 2). Визначена причинна роль HLA з достовірним абсолютним ризиком розвитку хронічного циститу (зокрема проліферативного) (A10, B14, B16), а також хронічного простатиту (A24, B8, B52), склерозу простати (A24, A28), доброякісної гіперплазії (A29, B38) та раку (A25, A29, B40, B44, B49) передміхурової залози. Антигени-протектори: A25, A26, B5, B14, B16, B17 – хронічного простатиту, A10, B15, B17 – склерозу, A9, A10, B17 – доброякісної гіперплазії та A1, B5, B13, B15 – раку простати.

Виявлені асоціативні зв'язки високої продукції прозапальних TNF- α з HLA-A10, A11, A28, B14, B44; IL-18 – A10 та A24; MCP-1 – A28, B8, B41; IL-17 – A24, A28, B14; протизапального IL-4 – A24 та A28 (з більш низькою продукцією асоціюють A2, B8, B14, а A10 обумовлює тенденцію), а також фактору росту VEGF – A9, A25 та B8.

Висновки. Асоціації предикторів патології та особливостей негативних для її перебігу цитокінів обумовлюють додаткові ризики для урологічних пацієнтів та виступають маркерами для прогнозування та індивідуалізації лікування.

Ключові слова: хвороби сечостатевої системи, HLA-фенотип, цитокіни, імуногенез.

Актуальність вивчення імуногенезу захворювань сечостатевої системи обумовлена хронічним перебігом багатьох патологій, резистентністю до терапії і погіршенням якості життя, що спонукає до пошуку ефективних індивідуалізованих підходів до терапії.

Регуляція імунної відповіді є однією з головних фізіологічних функцій генів головного комплексу гістосумісності людини – Major Histocompatibility Complex (MHC), пошук генетичних основ схильності до патології дозволив визначити механізми зв'язку антигенів гістосумісності – Human Leucocyte Antigens (HLA) з певними захворюваннями [1–3].

Механізми зв'язку між системою HLA і різноманітними ураженнями сечостатевої системи вивчались при багатьох патологічних станах, насамперед імунозапальної природи [4–6]. Дослідники підтвердили регулюючий вплив антигенів системи HLA на перебіг імунної відповіді у таких пацієнтів, а також виявили частоту низки антигенів у хворих на гломерулонефрит, що частково узгоджується з описаними нами раніше результатами [7, 8].

У формуванні імунної відповіді окрім генів MHC важливе місце посідають поліморфні гени цитокінів, гени їх рецепторів та антагоністів; великі кластери генів цитокінів розташовані переважно на 5-й та 6-й

хромосомах людини [9, 10]. Одними з перших досліджень, що присвячені вивченню алельних варіантів генів цитокінів людини, були роботи про поліморфізм генів фактора некрозу пухлин альфа (TNF- α) [9], локалізацію його генів у кластері генів MHC, алельний поліморфізм яких на сьогодні вивчено. Зазначено нерівноважне зчеплення між алелями генів головного комплексу гістосумісності й алелями гену TNF- α , який розташований усередині кластеру генів III класу MHC між HLA-B і HLA-DR генами.

Важливою складовою хронічних запальних і аутоімунних захворювань є прозапальні цитокіни, що продукуються переважно моноцитами/макрофагами (TNF- α , IL-18, MCP-1). Головним джерелом TNF- α є клітини моноцитарно-макрофагального ряду, ендотелію та гладенькі клітини, а також резидентні клітини деяких органів. Інтерлейкін (IL) 18 – плейотропний, прозапальний цитокін, що продукується переважно макрофагами, а також Т- і В-лімфоцитами, дендритними клітинами, остеобластами, купферовими клітинами печінки, епітеліальними й ендотеліальними клітинами і стимулює продукцію інтерферону (IFN) γ , IL-1, -2, -17, молекул адгезії імунокомпетентними клітинами, збільшує проліферативну активність Т-лімфоцитів (Т-л) та

активність NK-клітин [11]. Ці ефекти IL-18 дозволяють розглядати його як один із ключових факторів протиінфекційного захисту організму. В деяких випадках він може виступати в якості патогенетичного фактора для захворювань, що супроводжуються гострим та хронічним запаленням, зокрема сечостатевої системи.

Одна з головних ролей у процесі запалення належить моноцитарному хемотаксичному протеїну-1 (MCP-1), який забезпечує накопичення моноцитів/макрофагів, лімфоцитів у вогнищі запалення, активацію ендотеліальних та гладом'язових клітин судин, регуляцію основних етапів гострого і хронічного запалення [12, 13].

Дослідження останніх років виявили існування відмінної від Т-хелперів 1 і 2 типів субпопуляції CD4+ клітин, які продукують переважно IL-17 – Т-хелпери 17-го типу (Т-х 17). Головна їх функція прозапальна і складається із включення в запальну реакцію великої кількості різних клітин за рахунок секреції IL-6, -8, гранулоцитарно-макрофагального колоніестимулюючого фактора, а також хемокінів і металопротеїназ. Важливу роль IL-17 відіграють у рекрутуванні, активації і міграції нейтрофілів; вони здатні спричинювати розвиток аутоімунних захворювань [14]. Проте останнім часом отримані дані щодо протизапальних ефектів IL-17 [15], що не відмінняє і його прозапальні властивості.

Важливі реакції імунної системи обумовлюють протизапальні медіатори, серед яких важливу роль відіграє IL-4, який здатний також стимулювати гуморальну ланку імунітету як ростовий фактор для В-лімфоцитів, він сприяє активації клітин у стані спокою, підсилює продукцію імуноглобулінів (Ig) Е та IgG1. Водночас IL-4 є антагоністом для деяких прозапальних цитокінів через зниження секреції макрофагами IL-1, IL-6 та TNF- α , сприяє дозріванню дендритних клітин, разом з іншими цитокінами призводить до підвищення їх антигенпрезентуючої здатності. Він може бути учасником патогенезу захворювань з аутоімунним компонентом, а дефіцит цього лімфокіну в дебюті захворювання, на думку деяких авторів, не може зупинити розвиток запального процесу, зумовлюючи його генералізацію та більш тяжкий перебіг [16, 17].

Порушення регуляції або стимуляції процесу ангіогенезу без функціональних потреб організму призводять до посилення ангіогенної форми ендотеліальної дисфункції. Важливу роль відіграють фактори, що виробляються в ендотелії, серед яких привертає увагу судинний ендотеліальний фактор росту (vascular endothelial growth factor – VEGF). VEGF впливає не тільки на ендотелій, але й на багато інших процесів, а саме: формування лімфатичних судин, пригнічення дендритних клітин, необхідних для клітинної імунної відповіді, стимулювання хемотаксису моноцитів, зниження токсичності ліпопротеїдів низької щільності по відношенню до ендотелію [18, 19]. Цікавими є роботи щодо важливої ролі VEGF у патогенезі артеріальної гіпертензії (АГ) [20, 21]. Для нашого дослідження надважливим є той факт, що ген VEGF локалізований у 6-й хромосомі, так само як і гени HLA [19].

Сучасним є напрямок імуногенетики, який визначає активність різних ланок імунітету, що знаходить-

ся під HLA-генетичним контролем або асоціює з ним [22, 23]. Генетична детермінованість багатьох патологій із визначенням механізмів їх реалізації є дуже важливим напрямком досліджень, серед яких важливе місце посідають хвороби сечостатевої системи.

Необхідним є аналіз особливостей HLA-асоціацій як з хворобою, так і з іншими показниками імунітету в осіб різних популяцій. Ми маємо відповідний досвід вивчення стану імунної системи за наявності низки урологічних та нефрологічних патологій [24, 25]. Особливу увагу в цьому аспекті привертає функціональна активність клітин щодо продукції цитокінів.

За імунологічними показниками, які характеризують тип імунної відповіді (високий–низький) і асоційованих з HLA, можна прогнозувати патологічний процес та перебіг хвороби, планувати тактику персоналізованого лікування.

Мета дослідження: дослідити асоціативні зв'язки між HLA-фенотипом пацієнтів з патологією сечостатевої системи і складовими цитокінової ланки для подальшого визначення їх ролі в імуногенезі, вдосконалення прогнозування перебігу та лікування.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Під час дослідження були проаналізовані асоціативні зв'язки антигенів гістосумісності з характером продукції про- та протизапальних цитокінів та визначено можливі механізми розвитку урологічних патологій у 464 протипованих осіб: хронічним циститом (ХЦ) – 28, хронічним проліферативним циститом (ХПЦ) – 28, хронічним простатитом (ХП) – 290 (з яких 50 ХП – з аутоімунним компонентом – ХПак), склерозом (СПЗ) – 54, доброякісною гіперплазією (ДГПЗ) – 24 і раком передміхурової залози (РПЗ) – 40 хворих.

До референтної групи для статистичного аналізу розподілу HLA увійшли 350 здорових осіб – мешканців Києва; проведення окремого аналізу пацієнтів з патологіями передміхурової залози (ПЗ) з групою порівняння осіб тільки чоловічої статі не виявило достовірної різниці виявлених особливостей (частота лише одного антигену HLA-B16 у здорових чоловіків (n=172) достовірно вища, ніж у жінок (n=178) – 13,9% проти з 5,1% (p=0,007).

Для аналізу особливостей продукції кожного з цитокінів залежно від HLA виділяли групи з найвищими показниками (1-а група – більш ніж у 2 рази вище норми) та більш низькими (2-а група), визначали розподіл антигенів гістосумісності в цих групах та достовірність різниці їх зустрічальності (р).

HLA визначали за допомогою стандартного мікролімфоцитотоксичного тесту на планшетах Терасакі із застосуванням спеціальної панелі анти-HLA сироваток (20 антигенів локусу А, 31 – локусу В). Лімфоцити, що підлягали типуванню, виділяли з гепаринізованої периферичної крові шляхом центрифугування у градієнті щільності фікол-верографіна. Достовірність різниці у частоті визначення HLA оцінювали за допомогою критерію χ^2 -квадрат для таблиць 2×2. У випадках, коли один із показників був менше 10, для оцінювання достовірності різниці використовували точний

метод Фішера. Величину відносного ризику (RR) захворювання визначали за коефіцієнтом

$$RR = ab/vz,$$

де a – кількість хворих, позитивних за даним антигеном, b – кількість осіб у контролі, негативних за даним антигеном, v – кількість хворих, негативних за даним антигеном, z – кількість осіб у контролі, позитивних за даним антигеном (значущими вважали показники $RR > 2,0$) [26].

Етіологічну фракцію (абсолютний або атрибутивний ризик, σ) підраховували за формулою

$$\sigma = x - y/1 - y,$$

де x – частота антигену у хворих, y – частота у здорових осіб.

Цей показник дає змогу об'єктивно оцінити причинну роль в етіопатогенезі захворювання одного з декількох антигенів-провокаторів, для яких RR становив $> 2,0$. Достовірним вважали показник $\sigma > 0,1$ [26].

Вивчали показники сироваткових рівнів цитокінів. MCP-1 – у 39, IL-18 – у 40, IL-4 – у 76, IL-17 – у 79, TNF- α – у 96 та VEGF – у 80 пацієнтів визначали за допомогою ІФА на аналізаторі «SunRise TouchScreen», використовували тест-системи «Invitrogen» (США) та «Вектор Бест» (Україна). Для статистичного оброблення за допомогою пакета програм «SPSS for Windows. Версія 11» та «MedStat» використовували параметричні критерії статистики (тест Стюдента) або непараметричні (критерій Уїлкоксона). Достовірною вважали різницю при $p < 0,05$.

Дослідження проведено у рамках НДР «Оцінити ефективність та безпечність різних методів лікування чоловіків, хворих на хронічний калькульозний простатит» (2021–2023 з дотриманням принципів біоетики, законодавчих норм та вимог щодо проведення біомедичних досліджень, за висновком Комісії з питань етики ДУ «Інститут урології імені академіка О. Ф. Возіанова НАМН України» (Протокол № 3 від 09.04.2021 р.).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Виявлені антигени гістосумісності відносного та абсолютного ризику або протекторної дії досліджених нами урологічних хвороб (HLA без достовірної різниці для жодної з цих патологій не представлені в таблицях та обговоренні). Отримані нами результати тісно пов'язані з особливостями HLA, що були виявлені на початку цього дослідження та наводяться в цій статті з дозволу редакції «Український журнал нефрології та діалізу» та всіх авторів (табл. 1, 2).

На абсолютний ризик розвитку ХЦ вказує наявність у фенотипі антигенів A10 і B40, а B18 і B27 обумовлюють тенденцію відносного ризику; достовірним протектором є B40 з тенденцією до захисної ролі B12 (див. табл. 1). До етіологічної фракції ХПЦ можна віднести B14 і B16, протекторів не виявлено за винятком, як і у пацієнтів з ХЦ, тенденції до зниження частоти B12 (див. табл. 1).

Абсолютний ризик ХП і ХПАк, обумовлюють HLA-A24 і -B52, а спільний – протектор B16. Ризик розвитку ХПАк пов'язаний також з B52, B8 і B21, додаткові протектори – A26, B14, B16 і B17.

Чоловіки з ХП з порушенням фертильності ($n=237$) (ХПпф – безплідний шлюб із здоровими жінками), як і загальна група ХП ($n=290$) продемонстрували асоціативний ризик ХПпф з антигенами A24 ($RR=2,48$; $p=0,002$), B52 ($RR=3,45$; $p=0,025$) та зниження ризику у носіїв A25 ($RR=0,42$; $p=0,028$) і B16 ($RR=0,38$; $p=0,010$). Група фертильних чоловіків з ХП ($n=53$) не продемонструвала особливості частоти антигенів A24 ($RR=1,21$; $p=0,960$) і B52 (жодного пацієнта з цим антигеном у фенотипі, $p=0,667$), частота A25 залишалась зниженою ($RR=0,19$; $p < 0,001$).

Зв'язок між наявністю ехопозитивних включень у ПЗ (ознакою хронічного калькульозного простатиту) та визначеними антигенами головного комплексу гістосумісності був виявлений щодо тих самих HLA, що і ХПАк.

Зважаючи на виявлену різницю частоти B16 у чоловіків та жінок, було проведено порівняльний аналіз відносного ризику наявності цього антигену (який є протектором для хворих з ХП, ХПАк порівняно із здоровими чоловіками – див. табл. 1) у чоловіків з ХПпф відносно референтної групи здорових чоловіків (172 із 350), що підтвердило достовірне зниження HLA-B16 у цих пацієнтів ($RR=0,24$; $p < 0,001$). Статистично достовірної різниці частоти інших антигенів гістосумісності ($p_{ч-ж}$) при порівнянні чоловіків ($n=172$) і жінок ($n=178$) не виявлено.

До етіологічної фракції СПЗ належать антигени A24 (який також обумовлює ризик ХП та ХПАк) і A28; а до протекторів СПЗ – A10, B15 і B17.

Етіологічними чинниками ДГПЗ є антигени A29 і B38; різниця частоти антигенів A25, A30, A32 (хоча $RR \geq 2,0$) із здоровими недостовірні, ймовірно, через невелику кількість обстежених (24 хворих). Протектором ДГПЗ, так само як і СПЗ та ХПАк, є B17, а також A9 і A10.

До етіологічної фракції розвитку РПЗ належать A25, B40, B44 і B49, а також A29 (як ДГПЗ). A1, A10, B5, B13 і B15 є достовірними протекторами захворювання на РПЗ, тенденція до підвищення B8 і B41 у хворих (див. табл. 2).

Отже, показано зв'язок найбільш поширених захворювань сечостатевої системи з певними антигенами гістосумісності ($RR \geq 2$). Визначено роль HLA з достовірним абсолютним ризиком розвитку ХЦ (зокрема проліферативного) (A10, B14, B16), а також ХП (A24, B8, B52), СПЗ (A24, A28), ДГПЗ (A29, B38) та РПЗ (A25, A29, B40, B44, B49). Антигени-протектори: A25, A26, B5, B14, B16, B17 – ХП, A10, B15, B17 – СПЗ, A9, A10, B17 – ГПЗ та A1, B5, B13, B15 – РПЗ.

Проаналізовано рівні TNF- α у крові у 96 протипованих пацієнтів, які були розподілені на дві групи. До 1-ї групи увійшли 72 пацієнти, до 2-ї групи – 24 особи. Різниця між групами достовірні – відповідно 88,21 [95% Довірчий інтервал (95%ДІ) 72,8,5; 102,6] проти 47 [95%ДІ 25,5; 55] пкг/мл ($p < 0,001$). Аналіз асоціативних зв'язків між антигенами гістосумісності та продукцією TNF- α виявив, що у 1-й групі достовірно вище порівняно з усіма обстеженими наявність у фенотипі антигенів A10, 23, 28, B14 і 44, різниця між групами достовірні для A11 та A23. Антиген A11 демонструє тенденцію до більш високого рівня у 1-й групі порівняно з усіма пацієнтами ($p=0,067$) та достовірну різницю – з 2-ю групою (табл. 3).

Частота HLA у здорових донорів (n=350) і критерій відносного ризику (RR) в урологічних хворих [52]

HLA	Частота в референтній групі, %	ХЦ, n=28		ХПЦ, n=28		ХП, n=290		ХПак, 50 з ХП	
		RR	P	RR	p	RR	p	RR	P
Локус А									
A1	28	0,70		1,03		0,87		1,71	
A2	49,4	0,86		0,89		1,24		1,06	
A9	20,0	1,15		1,06		1,17		0,65	
A10	17,1	2,69*	0,05	1,07		0,91		0,90	
A23	2,3	-		1,58		1,02		-	
A24	6,3	-		0,56		2,24*	0,005	4,20*	0,004
A25	9,1	0,76		0,78		<u>0,39</u>	0,009	0,64	
A26	6,3	-		0,56		0,75		-	0,047
A28	8,0	0,88		1,38		1,32		1,71	
Локус В									
B5	16,0	1,14		0,91		0,85		0,58	
B8	13,4	0,49	0,478	0,50	0,478	1,60		4,30*	<0,001
B12	20,9	<u>0,29</u>	0,086	<u>0,29</u>	0,086	0,94		1,19	
B13	17,4	-		0,57		0,90		1,50	
B14	7,1	-		4,36*	0,020	0,64		-	0,027
B15	9,7	0,72		2,53	0,156	0,68		0,06	0,239
B16 / P _{ч.ж}	9,4 / 0,007 (13,9)	0,74		7,20*	<0,001	<u>0,40</u> (0,29)	0,010 <0,001	-	0,006 (0,046)
B17	14,3	2,00*	0,251	0,81		0,51		<u>0,25</u>	0,035
B18	8,3	3,00*	0,094	1,84		0,71		0,23	0,127
B21	5,7	-	0,290	0,62		1,56		3,16*	0,043
B27	8,3	3,00*	0,094	1,84		1,70		0,96	
B35	17,1	0,58		0,59		0,95		1,35	
B38	0,8	-		-		-		-	
B40	10,3	4,12*	0,010	0,34	0,358	0,78		0,76	
B44	0,3	-		-		3,36	0,639	-	
B49	0,3	-		-		-		-	
B52	0,6	-		-		2,86*	0,025	14,5*	0,016

Примітки: HLA – Human Leucocyte Antigens, ХЦ – хронічний цистит, ХПЦ – хронічний проліферативний цистит, ХП – хронічний простатит, ХПак – з аутоімунним компонентом; р визначали, коли RR>2,0 або ≤0,5; * – σ≥0,1, етіологічна фракція при р≤0,05 (для p≤10); підкреслено RR в Ag зі зниженою частотою, курсив – тенденція (0,1 > p ≥ 0,05).

Досліджено рівень ІЛ-18 у 40 пацієнтів (по 20 у кожній групі). Різниця середніх рівнів між ними достовірна – 576,1 [407,5; 817,3] проти 132,6 [106; 199] пкг/мл відповідно (p<0,001). Виявлено, що в осіб з найбільш високими рівнями ІЛ-18 частішою, ніж у всіх, є наявність у фенотипі антигенів А10, А24 і В44, але останній так само часто виявляли і в 2-й групі. Визначено, що групи достовірно відрізнялись між собою за частотою А24 (табл. 3).

Проаналізовано показники МСР-1 (n=39) – у 17 пацієнтів 1-ї групи, у 22 осіб – 2-ї групи; різниця між ними достовірна – 387,8±23,1 проти 132,8±15,5 пкг/мл відповідно (p<0,001). Частота антигену А28 у пацієнтів 1-ї групи майже у 2 рази перевищувала таку серед усіх обстежених – 29,4% проти 15,5%, але різниця статистично недостовірна (p=0,295), так само як і при порівнянні обох груп (p=0,921) (див. табл. 3).

Водночас аналіз продемонстрував достовірне підвищення у групі з найвищим рівнем МСР-1 частоти А28 порівняно з референтною (29,4 проти 8,0% відповідно; p=0,010), а в 2-й групі за цим показником не відрізнялась від норми (p=0,102). За локусом А при-

вертає увагу більш низька частота антигену А2 у 1-й групі порівняно з усіма пацієнтами (табл. 3), інших відмінностей між групами не було.

За локусом HLA-B виявлена висока частота антигену В8 у 1-й групі (71%) проти 27% у пацієнтів 2-ї групи (p=0,021), що достовірно відрізнялось як від усіх протипованих (p=0,002), так і від референтної групи (див. табл. 1) (p<0,001). Різниця цих показників у 2-й групі була недостовірна – p=0,542 та p=0,184 відповідно (див. табл. 3). Порівняння середніх показників за наявності у фенотипі В8 (n=19) та за його відсутності (n=20) показало достовірне підвищення середніх рівнів МСР-1 у перших (p<0,05).

Із 79 протипованих пацієнтів до 1-ї групи увійшли 32 осіб із рівнем ІЛ-17, що втричі перевищував норму (вище 25 пкг/мл), 47 осіб були включені у 2-у групу, рівень ІЛ-17 в якій був наближений до норми. Порівняння груп продемонструвало достовірну різницю середніх рівнів цього лімфокіну – 34,6±2,2 та 16,9±0,7 пкг/мл відповідно (p<0,001). У хворих з найбільш високою його продукцією (1-а група) достовірно частіше, ніж у всіх обстежених, виявляються HLA-A24 і А28 (p<0,05), різниця для

Частота HLA у здорових донорів (n=350) і критерій відносного ризику (RR) в урологічних хворих [52]

HLA	СПЗ, n=54			ДГПЗ, n=24		РПЗ, n=40
	RR	p	RR	P	RR	p
Локус А						
A1	0,81		0,37	0,120	<u>0,21</u>	0,002
A2	0,76		1,12		0,62	
A9	0,60		0,18	0,048	1,00	
A10	<u>0,28</u>	0,023	-	0,008	<u>0,26</u>	0,040
A23	-		6,12*	0,104	1,09	
A24	5,21*	<0,001	1,37		1,21	
A25	0,58		2,69*	0,191	5,38*	<0,001
A28	2,6*	0,050	0,50	1,00	2,03	0,263
A29	-		67,00*	0,002	39,92*	0,005
A33	-		-		8,72	0,188
Локус В						
B5	1,10		0,48	0,442	<u>0,13</u>	0,011
B8	0,52		1,73		2,45	0,056
B13	1,66		0,44	0,343	<u>0,12</u>	0,005
B15	<u>0,35</u>	0,045	0,83	0,749	-	0,016
B17	<u>0,11</u>	0,003	-	0,023	0,49	0,308
B27	0,70		1,59		1,28	
B35	2,30	0,484	1,30		1,22	
B38	-		25,25*	0,006	-	0,742
B40	1,10		0,80		3,86*	0,005
B41	-		-		10,05	0,068
B44	-		-		47,93*	0,001
B49	-		-		26,70*	0,026

Примітки: HLA – Human Leucocyte Antigens, СПЗ – склероз передміхурової залози, ДГПЗ – доброякісна гіперплазія передміхурової залози, РПЗ – рак передміхурової залози; р визначали, коли RR>2,0 або ≤0,5; * – σ≥0,1, етіологічна фракція якщо р≤0,05 (для n≤10); підкреслено RR в антигену зі зниженою частотою, курсив – тенденція (0,1 > р ≥ 0,05).

A24 між обома групами достовірна (див. табл. 3), а частота A28 достовірно відрізняється від здорових (40,6% проти 8,0% відповідно; p<0,001). Якщо порівняти хворих, у фенотипі яких присутній антиген A24 (n=14) та за його відсутності (n=65), то різниця середніх рівнів ІЛ-17 достовірна – 26,4 [95% ДІ 22,5; 31,9] та 20,5 [95% ДІ 16,1; 27,7] відповідно (p=0,048); аналогічний аналіз для A28 не виявив різниці – 27,4±2,6 проти 22,8±1,5 пкг/мл (p=0,109) (див. табл. 3).

З найбільш високими рівнями ІЛ-17 у крові (1-а група) за локусом HLA-B достовірно частіше, ніж у всіх обстежених хворих, виявляються антигени HLA-B14 та HLA-B38; за частотою B14 обидві групи достовірно відрізняються (див. табл. 3).

Дослідження сироваткових рівнів протизапального ІЛ-4 проведено у 72 осіб, а саме: у 1-й групі (n=40) з рівнем ІЛ-4, що втричі перевищував норму (вище 45 пкг/мл), інші увійшли до 2-ї групи; різниця середніх показників достовірна – 65,2±2,2 та 30,5±1,8 пкг/мл відповідно (p<0,001). Результати аналізу засвідчили, що у хворих 1-ї групи достовірно частіше, ніж у всіх обстежених, виявляються HLA-A28 (p=0,031) і A24 (p=0,030), частота якого достовірно перевищувала показник 2-ї групи (p=0,020) (табл. 4).

Аналіз локусу В виявив більш виражене підвищення частоти антигенів В8 і В44 у 2-й групі порівняно як з усіма обстеженими – p=0,010 і p=0,002 відповідно,

так і з референтною групою (див. табл. 1) (p<0,001); при порівнянні груп між собою різниця достовірна для HLA-B8 (p=0,026) (див. табл. 4). Розподіл хворих на групи з наявністю та без HLA-B8 (1-а група – 26 пацієнтів) та без нього (2-а група – 46 пацієнтів) підтверджує цю різницю – 42,9±4,2 та 54,2±2,9 пкг/мл відповідно (p=0,028), тобто наявність В8 асоціює з більш низьким рівнем ІЛ-4. Більш високою була і частота антигену В14 у 2-й групі (p=0,013) порівняно з усіма пацієнтами, але різниця між обома групами недостовірна (p=0,571) (див. табл. 4), так само як і в групах з наявністю та відсутністю – p=0,584, як і для В44 – p=0,312. Але В14 асоціює з більш низьким рівнем ІЛ-4 за показниками порівняння його частоти у 2-й групі з такою у здорових осіб – 31,2% та 7,1% відповідно (p<0,001).

Досліджено рівні VEGF у крові 80 пацієнтів, які були розподілені на групи. До 1-ї групи з найбільш високою продукцією цього цитокіну (>220 пкг/мл) увійшли 43 хворих, до 2-ї групи з більш низьким рівнем – 37 осіб; різниця між групами достовірна – 258 [95% ДІ 237,3; 295] проти 163,4 [95% ДІ 120,0; 192,3] пкг/мл відповідно (p<0,001). Антиген А9 не зустрічався у 2-й групі, тому різниця між групами достовірна (табл. 5). Сироватковий рівень VEGF у носіїв антигену також виявив достовірно вищий середній показник порівняно з хворими без А9 – 249,7±6,3 проти 215,7±8,9 пкг/мл відповідно (p=0,003).

Таблиця 3

Частота HLA-A і -B у пацієнтів з найбільшими (1-а група) та менш високими (2-а група) сироватковими рівнями прозапальних цитокінів порівняно з частотою у всіх протипованих пацієнтів (n=264) та між собою, %

HLA-A	Частота у всіх протипованих	Частота у 1-й групі	P 3-2	Частота у 2-й групі	P 5-2	P 5-3
TNF-α						
A1	25,7	11,1	p=0,007	25,0	p=0,873	p=0,211
A10	14,0	30,5	P=0,039	25,0	p=0,556	p=1,000
A11	21,6	33,3	p=0,067	8,3	p=0,148	p=0,020
A23	7,5	16,7	p=0,042	0	p=0,251	p=0,026
A28	15,1	30,6	p=0,009	25,0	p=0,364	p=0,795
B14	12,5	27,8	p=0,006	16,0	P=0,795	p=0,403
B44	6,8	19,4	p=0,007	8,3	p=0,889	p=0,315
IL-18						
A10	14,0	30	P=0,050	10	p=0,865	p=0,234
A24	13,3	50	p=0,001	0	p=0,070	<0,001
MCP-1						
A2	47,7	17,6	p=0,021	27,3	p=0,092	p=0,743
B8	28,7	71,0	p=0,002	27,0	p=0,542	p=0,021
B41	4,5	29	p=0,011	9,1	p=0,944	p=0,230
IL-17						
A1	25,7	9,4	p=0,028	25,5	p=0,968	p=0,121
A2	47,7	18,8	p<0,001	17	p<0,001	p=0,921
A23	7,5	9,4	p=0,028	12,7	p=0,041	p=0,913
A24	13,2	35,7	p=0,038	8,5	p=0,460	p=0,025
A28	15,1	40,6	p=0,005	27,7	p=0,096	p=0,340
B14	11,1	50	p=0,019	17	p=0,188	p=0,005
B38	4,9	6,2	p=0,006	8,5	p=0,004	p=0,952
B44	6,8	18,8	p=0,081	19,1	p=0,028	p=0,803

Примітки: HLA – Human Leucocyte Antigens; IL – interleukin; TNF – Tumor necrosis factor; MCP – Monocyte chemotactic protein.

Частота A10 (25+26) у 1-й групі майже у 2 рази перевищувала показник 2-ї групи (p=0,011) і достовірно відрізнялась від всіх протипованих (див. табл. 5) і референтною групою (див. табл. 1) (p<0,001), так само як і A25, частота якого у разі найбільш високого рівня VEGF перевищувала таку в іншій групі (див. табл. 5) у 5 разів та в референтній (p=0,008). Розподіл на групи хворих з наявністю A 10 (25+26) (1-а група, n=35) та без (2-а група, n=45) також продемонстрував достовірне підвищення середніх рівнів цього цитокіну у носіїв антигену – 246,8 [95% ДІ 157,4; 268,3] проти 204,1 [95% ДІ 171,4; 242,8] відповідно (p=0,042).

У пацієнтів, у фенотипі яких виявляли A25 як складову антигену A10, рівень VEGF був також більш високим – 255,9±15,7 проти 210,8±8,9 пкг/мл (p=0,035). Наші дані підтверджують, що HLA-A25 достовірно частіше зустрічається і у хворих на рак шкіри [27], не можна виключати спільні з РПЗ механізми розвитку, зокрема через підвищену продукцію VEGF.

HLA-A3 більш рідко виявляли при високих рівнях VEGF (p=0,007), відносний рівень носіїв A3 у цій групі достовірно відрізняється від показника для всіх обстежених. Рівень цього медіатора у A3+ осіб (1-а група) достовірно нижче, ніж у інших (2-а група) – 175,6 [95%

Таблиця 4

Частота HLA-A у пацієнтів з найбільшими (1-а група) та менш високими (2-а група) сироватковими рівнями IL-4 порівняно з частотою у всіх протипованих (n=264) та між собою

HLA-A	Частота у всіх протипованих	Частота у 1-й групі, n=40	P 3-2	Частота у 2-й групі, n=32	P 5-2	P 5-3
1	2	3	4	5	6	7
A2	47,7	10,0	p=0,018	15,6	p=0,212	p=0,720
A24	13,2	30,0	p=0,030	6,0	p=0,338	p=0,020
A28	15,1	32,5	p=0,031	31,2	p=0,076	p=0,944
B8	28,7	30,0	p=0,984	58,4	p=0,002	p=0,026
B14	11,1	22,5	p=0,111	31,2	p=0,013	p=0,571
B44	6,8	15,0	p=0,172	25,0	p=0,010	p=0,518

Примітки: HLA – Human Leucocyte Antigens; IL – interleukin.

Таблиця 5

Частота HLA-A у пацієнтів з найбільшими (1-а група) та менш високими (2-а група) сироватковими рівнями VEGF порівняно з частотою у всіх протипованих (n=264) та між собою, %

HLA-A	Частота всіх протипованих	Частота у 1-й групі, n=43	P 3-2	Частота у 2-й групі, n=37	P 5-2	P 5-3
A3	12,5	2,3	p=0,044	24,3	p=0,118	p=0,007
A9 (23+24)	11,3	16,3	p=0,897	0	p=0,009	p=0,014
A 10 (25+26)	14,0	58,1	p<0,001	28,0	p=0,100	p=0,011
A25	7,9	28,0	p=0,002	5,4	p=0,928	p=0,015
B8	28,7	39,5	p=0,402	16,2	p=0,140	p=0,039

Примітки: HLA – Human Leucocyte Antigens; VEGF – Vascular endothelial growth factor.

ДІ 114,9; 213] проти 231,2 [95% ДІ 179,7; 263,2] пкг/мл (p=0,017), тобто антиген A3 виступає додатковим маркером менш високого рівню судинного фактора росту.

За локусом HLA-B виявлено більшу частоту наявності B8 у фенотипі осіб з найвищими рівнями VEGF (1-а група) – майже у 40% порівняно з 16,2% у 2-й групі (p=0,039), а також з 13,4% у референтній (p=0,001). Підрозділ на групи залежно від того, чи є антиген B8 складовою фенотипу, продемонстрував, що рівень фактора росту судин у пацієнтів з цим антигеном (1-а група) достовірно вище, ніж без нього (2-а група) – 244,7±11,5 проти 210,7±10,1 пкг/мл (p=0,031).

Отже, найбільш висока продукція VEGF притаманна носіям HLA-A9 (A23+A24), A 10 (25+26), A25 і B8.

Предиктори та протектори найбільш поширених захворювань сечостатевої системи, зокрема отриманих нами раніше для пієлонефриту (ПН) [25], а також визначені асоціації деяких з них з особливостями цитокінів крові, узагальнені в табл. 6.

Отже, виявлені асоціативні зв'язки високої продукції прозапальних TNF-α з антигенами HLA-A10, A11, A28, B14, B44; IL-18 – A10 та A24; MCP-1 – A28, B8, B41; IL-17 – A24, A28, B14; протизапального IL-4 – з A24 та A28 (більш

низька асоціює з A2, B8, B14, а A10 обумовлює тенденцію), а також фактора росту VEGF – A9, A25 та B8.

Отримані результати узгоджуються з концепцією про генетичний контроль сили імунної відповіді і значення в ньому МНС та актуальні при дослідженні генів, які кодують структуру цитокінів і їх антагоністів. В останні роки отримані дані, що доводять існування в генофонді європеоїдної раси позитивних та негативних асоціацій HLA-алелей та гаплотипів з кількістю та функціональною активністю CD4+, CD8+, ПК-клітин і макрофагів, зокрема щодо медіаторів міжклітинної взаємодії. Тому отримані нами результати узгоджуються з висновками інших авторів, що взаємозв'язок між HLA-фенотипом і особливостями цитокінів має не тільки теоретичне значення, але і може виступати підставою для прогнозу перебігу захворювань та відповідної терапії [8, 28, 29].

За результатами нашого дослідження, схильність до найбільш частішої інфекційної патології в урологічній практиці – циститу і пієлонефриту – мають особи з антигенами абсолютного ризику A10, A11, B14, які, в свою чергу, асоціюються із здатністю до високої продукції прозапальних цитокінів – TNF-α (всі три) плюс

Таблиця 6

HLA, які обумовлюють відносний і абсолютний ризику (предиктори) та відіграють захисну роль (протектори) для розвитку захворювань сечостатевої системи

ЛОКУС А			Асоціація антигену з рівнем сироваткового цитокіну	
HLA	Предиктори	Протектори	Підвищеним	Зниженим
A2		ПН		MCP-1, IL-4
A9		ГН, ДГПЗ	VEGF	
A10	ПН, ХЦ	СПЗ, ДГПЗ, РПЗ	TNF-α, IL-18, VEGF	IL-4
A11	ПН		TNF-α	
A24	ХП, ХПак, ХПпф, СПЗ	ПН	IL-17, -18, IL-4	
A25	РПЗ	ХП, ХПпф	VEGF	
A28	СПЗ		TNF-α, MCP-1, IL-17, IL-4	
ЛОКУС В			Асоціація антигену з рівнем сироваткового цитокіну	
HLA	Предиктори	Протектори	Підвищеним	Зниженим
B8	ХПак, РПЗ		MCP-1, VEGF	IL-4
B14	ПН, ХПЦ	ХПак	TNF-α, IL-17	IL-4
B41	РПЗ		MCP-1	
B44	РПЗ		TNF-α	

Примітки: HLA – Human Leucocyte Antigens; VEGF – Vascular endothelial growth factor; IL – interleukin; TNF – Tumor necrosis factor; MCP – Monocyte chemotactic protein; ХЦ – хронічний цистит; ХПЦ – хронічний проліферативний цистит; ХП – хронічний простатит; ХПак – хронічний простатит з аутоімунним компонентом; СПЗ – склероз передміхурової залози; ДГПЗ – доброякісна гіперплазія передміхурової залози; РПЗ – рак передміхурової залози; ПН – пієлонефрит; курсив – тенденція (0,1 > p ≥ 0,05).

IL-17 – B14, IL-18 – A10. Привертають увагу більш низькі рівні IL-4 і тенденція до цього у носіїв, відповідно, B14 та A10, що дозволяє припускати асоціативний зв'язок між порушенням протизапальної дії та хронічним перебігом запалення сечового міхура у таких хворих (проліферативного за наявності B14).

Вважаємо, що провокатори СПЗ – HLA-A24 та -A28 можуть виступати додатковими факторами ризику через асоціативні зв'язки цих антигенів з високою продукцією прозапальних цитокінів відповідно, IL-18 для першого та TNF- α , IL-17 і MCP-1 для другого і, можливо, сприяти більш тяжкому та тривалому запаленню ПЗ з подальшим перебігом в склеротичні процеси. Антиген абсолютного ризику ХП, зокрема ХПАк – також A24, тому наявність у фенотипі чоловіка A28, а особливо обох антигенів, підвищує ризику для патології простати, що спонукає до більш ретельного спостереження за такими пацієнтами.

Для ХПАк виявлений і B8 як антиген абсолютного ризику, що асоціює з високою продукцією прозапального MCP-1 та близькою до норми і нижче (на відміну від A24) – IL-4, що може змінювати про-/протизапальний баланс з підтримкою тривалого запалення з розвитком аутоімунного компоненту. Для HLA-B8, так само як і для A28 (СПЗ), було відзначено асоціативний зв'язок з підвищеною активністю клітин по секреції MCP-1, який характеризується профіброгенною дією у вогнищі хронічного запалення ПЗ і є причиною розвитку фіброзу і склерозу її тканин через активацію синтезу макрофагами просклеротичного TGF- β . У результаті цього відбувається трансформація фіброblastів у міофіброblastи з продукцією компонентів екстрацелюлярного матриксу [11].

Підвищення екскреції MCP-1 із сечею корелювало зі ступенем активності тубулоінтерстиціального ушкодження і фіброзу нирок [12], а наші попередні дослідження виявили кореляційний зв'язок між рівнями у крові MCP-1 і TGF- β у хворих на ХГН, нефротичний синдром (Tau=-0,462; r=0,03), у яких A28 та B8 також виступають антигенами етіологічної фракції і предикторами більш тяжкого перебігу захворювання [8], можливо за рахунок профіброгенного впливу TGF- β через здатність до високої продукції MCP-1 у носіїв цих антигенів.

Відомо, що антиген B8 асоціює з високою активністю імунної системи, з ним пов'язують підвищену активність клітинного імунітету та готовність до утворювання імунних комплексів антиген-антитіло, недостатню функціональну активність макрофагів по відношенню до їхньої елімінації. Цей антиген часто виявляють у хворих на таку імунозалежну патологію, як псоріаз, хвороба Адісона, гіпертиреоз, цукровий діабет 1-го типу [30].

Дані літератури свідчать, що патогенез ХП може бути обумовлений як інфекційним, так і аутоімунним запаленням [31], тому виявлені нами асоціації ХП, ХПАк та ХПпф з A24 і B8 та цитокінами підтверджують участь схожих механізмів у пацієнтів з різними патологіями.

Висока продукція протизапального IL-4 в осіб, що мають вищеописані антигени (A24 і A28), може бути обумовлена реакцією протизапальної ланки імунітету – високою функціональною активністю Т-хелперів 2 –

на активність клітин, що продукують прозапальні медіатори (Т-хелпери 1, 17, моноцити/макрофаги), IL-4 пригнічує продукцію прозапальних цитокінів, але він здатний до посилення цитотоксичної активності макрофагів, міграції нейтрофілів *in situ* [17].

Одночасно IL-4 інгібує продукцію макрофагами супероксидних і нітроксидних радикалів і порушує відповідь макрофагів на дію окремих субкласів імуноглобулінів, змінюючи експресію відповідних FcR. Він посилює експресію HLA II класу та антиген-презентуючу активність як функціональний аналог IFN- γ , хоча в багатьох інших ситуаціях він виступає як його антагоніст [16]. Тому тривала компенсаторна підвищена секреція IL-4 у хворих з патологією ПЗ може нести негативні ризики через стимуляцію гуморальної ланки, підвищення рівнів імунних комплексів та посилення склеротичного процесу через описані вище механізми.

Отримані нами результати продовжують напрямок досліджень імуногенезу патологій ПЗ та узгоджуються з ними. Так, раніше дослідники описували зниження у крові хворих на ХП рівнів Т-л, Т-х з підвищенням у простаті рівнів В-клітин і тривалим високим рівнем IgG, IgA навіть після лікування, що свідчить про хронічне запалення. У частини пацієнтів наявні аутоімунні реакції з високими показниками сироваткових антитіл до тканин простати та імунних комплексів [31, 32].

Низка авторів продемонстрували високий рівень у пацієнтів з простатитом прозапальних медіаторів імунітету IL-1, -2, TNF- α , IFN- γ зі зниженням протизапальних IL-4 та -10 [33, 34]. Використання імунотерапії у таких хворих, зокрема з нормалізацією цитокінового балансу, найбільш доцільно у пацієнтів з наявністю описаних нами HLA антигенів ризику ХП (зокрема ХП/ак) та ДГПЗ, перебіг якої може ускладнювати наявність ХП.

Асоціація більш низької продукції протизапального IL-4 на тлі високої – IL-17 у носіїв B14 як антигену абсолютного ризику ХПЦ свідчить про дисбаланс про-/протизапальних реакцій, що зумовлює тривалий перебіг ХЦ з проліферативними змінами. Так само можна передбачати, що посилена продукція як IL-17, так і IL-4 у хворих з A24 та A28 (плюс MCP-1) як етіологічними чинниками СПЗ, що асоціюють з підвищеним сироватковим рівнем лімфокіну, може виступати важливою ланкою проліферації та склерозу у разі тривалого простатиту.

Особливу увагу привертають дослідження HLA [35] і цитокінів хворих на РПЗ. Так, A25 та B44 як антигени етіологічної фракції цієї патології асоціюють з більш високою продукцією, відповідно, VEGF та TNF- α ; антигени з тенденцією до підвищення у даній категорії пацієнтів B41 та B8 – з MCP-1, а останній – і з VEGF. Дослідження останніх років свідчать, що сироваткові рівні ендотеліальних факторів росту (судинний, плацентарний) корелюють із судинною інвазією, метастазами, стадією пухлини та ступенем пухлини раку сечового міхура та нирки [36, 37].

Раніше був виявлений A10 як антиген ризику онкозахворювань ПЗ [38]. Наші дані виявили його складову частину A25 як достовірний предиктор як високої продукції VEGF, так і РПЗ. Ці результати підтверджують існуючу на цей час думку про важливе значення за-

палення та фактора росту судин [36, 39], а також HLA (як і для інфекційних або аутоімунних захворювань) у генезі та прогресуванні онкозахворювань [40–42].

Судинний фактор росту цікавий не тільки зв'язком з A25 та PПЗ, а й тим, що носії HLA-A9 також здатні до високої продукції VEGF, і якщо розглядати A9 як антиген, складовою якого є A23+A24, то важливими є виявлені асоціації між високим рівнем цього фактора росту та наявністю A24 у фенотипах пацієнтів з ХП та СПЗ [43], що можна вважати певним фактором онко-настороженості для профілактичного огляду.

Перспективним вважається представлений напрямок досліджень не тільки для розуміння етіологічної ролі HLA у розвитку раку, але і для розроблення сучасних науково-обґрунтованих підходів до імунотерапії, зокрема антиангіогенних та з використанням вакцин [36, 44, 45].

Результати наших досліджень підтверджують результати інших дослідників, які показали асоціацію TNF- α , IL-18, IL-12 з різними запальними й інфекційними станами людини, які проявляються через нерівноважне зчеплення з алелями генів HLA системи [8, 46, 47], що важливо для визначення ролі генів та асоційованих з ними цитокінів в багатьох захворюваннях, особливо імунітоопосередкованого генезу, за участю складних механізмів перебігу.

Проведені на сьогодні дослідження з визначенням асоціативних зв'язків різних ланок імунітету дозволяють більш обґрунтовано підходити до індивідуалізації лікування урологічних пацієнтів, зокрема у разі онкопатології [42, 50, 51]. Перспективними є висновки дослідників, що рівень HLA-G у сироватці крові може бути використаний як новий і простий метод для моніторингу, виявлення та визначення стадії

раку простати [50]. Інші автори пропонують підходи до імунотерапії, яка може бути універсальною та працюватиме незалежно від HLA-фенотипу пацієнта [51].

ВИСНОВКИ

Отримані дані щодо важливої ролі ряду антигенів гісто-сумісності як предикторів/протекторів деяких хвороб сечостатевої системи (запальних і проліферативних патологій сечового міхура, передміхурової залози, а також раку простати) та цитокінів (TNF- α , IL-18, MCP-1, IL-17, VEGF).

Виявлені HLA абсолютних ризиків хронічного циститу (зокрема проліферативного) (A10, B14, B16), а також хронічного простатиту (A24, B8, B52), склерозу простати (A24, A28), доброякісної гіперплазії (A29, B38) та раку (A25, A29, B40, B44, B49) передміхурової залози. Антигени-протектори цих патологій – A25, A26, B5, B14, B16, B17 для хронічного простатиту, а також A10, B15, B17 – склерозу, A9, A10, B17 – доброякісної гіперплазії та A1, B5, B13, B15 – раку простати.

Водночас виявлено асоціативні зв'язки високої продукції прозапальних TNF- α з HLA-A10, A11, A28, B14, B44; IL-18 – A10 та A24; MCP-1 – A28, B8, B41; IL-17 – A24, A28, B14; протизапального IL-4 – A24 та A28 (з більш низькою асоціюють A2, B8, B14, а A10 обумовлює тенденцію); а також фактора росту VEGF – A9, A25 та B8.

Асоціації особливостей вивчених цитокінів з HLA підтверджують доцільність імуногенетичної діагностики на сучасному рівні для виявлення осіб з високим ступенем ризику виникнення та прогресування захворювання для визначення груп ризику певних патологій, профілактики та персоналізованого лікування.

Конфлікт інтересів: автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Відомості про авторів

Возіанов Сергій Олександрович – д-р мед. наук, проф., чл.-кор. НАМН України; директор, ДУ «Інститут урології ім. академіка О. Ф. Возіанова НАМН» України, м. Київ
ORCID: 0000-0003-3782-0902

Колесник Микола Олексійович – д-р мед. наук, проф., чл.-кор. НАМН України; директор, ДУ «Інститут нефрології НАМН України», м. Київ
ORCID: 0000-0001-6658-3729

Дріянська Вікторія Євгенівна – д-р мед. наук, проф., гол. наук. співроб., лабораторія імунології, ДУ «Інститут урології ім. академіка О. Ф. Возіанова НАМН» України, м. Київ. *E-mail: victoriadriyanska@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-2586-5532

Шуляк Олександр Владиславович – д-р мед. наук, проф., заст. директора з наукової роботи, ДУ «Інститут урології ім. академіка О. Ф. Возіанова НАМН» України, м. Київ
ORCID: 0000-0001-9355-2266

Порошина Тетяна Вікторівна – д-р мед. наук, ст. наук. співроб., завідувачка, лабораторія імунології, ДУ «Інститут урології ім. академіка О. Ф. Возіанова НАМН» України, м. Київ
ORCID: 0000-0003-0998-9436

Нуріманов Каміль Раїсович – канд. мед. наук, завідувач, відділ сексопатології та андрології, ДУ «Інститут урології ім. академіка О. Ф. Возіанова НАМН» України, м. Київ
ORCID: 0000-0001-9308-5645

Бондаренко Юрій Миколайович – канд. мед. наук, ст. наук. співроб., ДУ «Інститут урології ім. академіка О. Ф. Возіанова НАМН» України, м. Київ
ORCID: 0000-0001-6460-1276

Петрина Олена Петрівна – канд. біолог. наук, лікар-лаборант, лабораторія імунології, ДУ «Інститут урології ім. академіка О. Ф. Возіанова НАМН» України, м. Київ
ORCID: 0009-0009-3813-2205

Савченко Вікторія Станіславівна – канд. біолог. наук, ст. наук. співроб., лабораторія імунології, ДУ «Інститут урології ім. академіка О. Ф. Возіанова НАМН» України, м. Київ
ORCID: 0009-0009-2863-5853

ПОСИЛАННЯ

- Bingnan Liu, Yuanyuan Shao, Rong Fu. Current research status of HLA in immune-related diseases. *Immun Inflamm Dis*. 2021;9:340-50. doi: 10.1002/iid3.416.
- Magistrioni R, D'Agati VD, Appel GB, Kiryluk K. New developments in the genetics, pathogenesis, and therapy of IgA nephropathy. *Kidney Int*. 2015;88(5):974-89. doi: 10.1038/ki.2015.252.
- Warrens LR. HLA in Health and Disease. London: Academic Press Limited; 2000. 472 p.
- Gluhovschi C, Potencz E, Gluhovschi G, Lazar E. What is the significance of HLA-DR antigen expression in the extraglomerular mesangium in glomerulonephritis. *Hum Immunol*. 2012;73(11):1098-101. doi: 10.1016/j.humimm.2012.07.326.
- Kitching AR, Hutton HL. The Players: Cells Involved in Glomerular Disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(9):1664-74. doi: 10.2215/CJN.13791215.
- Zhao JJ, Wang XB, Luan Y, Liu JL, Liu L, Jia HY. Association of human leukocyte antigen gene polymorphism and mesangial proliferative glomerulonephritis in a large population-based study. *Biomed Rep*. 2013;1(5):751-6. doi: 10.3892/br.2013.152.
- Kolesnyk M, Drannik G, Driyanska V, Petrina O, Velychko M. HLA-phenotype in the patients with chronic glomerulonephritis, nephrotic syndrom. *J NAS Ukr*. 2014;2(20):206-11.
- Kolesnik M, Driyanska V, Drannik G, Petrina O, Velychko M, Nepomyaschiv V, et al. Associations of peculiarities of HLA-phenotype and the sensibility to the corticosteroid treatment in patients with chronic glomerulonephritis with nephrotic syndrome. *Ukr J Nephrol Dial*. 2013;1(37):37-45.
- Konenkov V, Smolnikova M. Structural foundations and functional significant ceo-fallelic polymorphism of genes of human cytokines and their receptors. *Medical Immunol*. 2003;5(1-2):11-28.
- Huang J, Stein TD, Wang Y, Ang TFA, Tao Q, Lunetta KL, et al. Blood levels of MCP-1 modulate the genetic risks of Alzheimer's disease mediated by HLA-DRB1 and APOE for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2023;19(5):1925-37. doi: 10.1002/alz.12851.
- Kaplanski G. Interleukin-18: biological properties and role in disease pathogenesis. *Immunol Rev*. 2018;281:138-53. doi:10.1111/immr.12616.
- Deshmane S, Kremlev S, Amini S, Sawaya B. Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1): An Overview. *J Interferon Cytokine Res*. 2009;29(6):313-26. doi: 10.1089/jir.2008.0027.
- Mirfeizi Z, Mahmoudi M, Naghibi M, Hafez M, Sharifpour F, Jokar M, et al. Urine Monocyte Chemoattractant Protein-1(UMCP-1) as a Biomarker of Renal Involvement in Systemic Lupus Erythematosus. *Iran J Basic Med Sci*. 2012;15(6):1191-5.
- Huangfu L, Li R, Huang Y, Wang S. The IL-17 family in diseases: from bench to bedside. *Signal Transduction Targeted Ther*. 2023;22. doi: 10.1038/s41392-023-01620-3.
- Pourgholaminejad A, Aghdami N, Baharvand H, Moazzeni SM. Is TGF β as an anti-inflammatory cytokine required for differentiation of inflammatory TH17 cells? *J Immunotoxicol*. 2016;13(6):775-83. doi: 10.1080/1547691X.2016.1193574.
- Mitchell RE, Hassan M, Burton BR, Britton G, Hill EV, Verhagen J, et al. IL-4 enhances IL-10 production in Th1 cells: implications for Th1 and Th2 regulation. *Sci Rep*. 2017;7(1):11315. doi: 10.1038/s41598-017-11803-y.
- Stangou M, Bantis C, Skoularopoulou M, Korelidou L, Kouloukouriotou D, Scina M, et al. Th1, Th2 and Treg/T17 cytokines in two types of proliferative glomerulonephritis. *Indian J Nephrol*. 2016;26(3):159-66. doi: 10.4103/0971-4065.159303.
- Moon BH, Kim Y, Kim SY. Twenty Years of Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapeutics in Neovascular Age-Related Macular Degeneration Treatment. *Int J Mol Sci*. 2023;24(16):13004. doi: 10.3390/ijms241613004.
- Ferrara N. Vascular endothelial growth factor. *Arterioscler. Thromb Vasc Biol*. 2009;29:789-91. doi: 10.1161/atvbaha.108.179663.
- Palmirotta R, Ferroni P, Ludovici G, Martini F, Savonara A, D'Alessandro R, Raparelli V, et al. VEGF-A gene promoter polymorphisms and microvascular complications in patients with essential hypertension. *Clin Biochem*. 2010;43(13-14):1090-5. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2010.06.020.
- Servo M, Ruggiero D, Soriceetal R. Angiogenesis and Biomarkers of cardiovascular risk in adults with metabolic syndrome. *J Intern Med*. 2010;268(4):338-47. doi: 10.1111/j.1365-2796.2010.02255.x.
- Bandrivsky YL, Bandrivska NN, Vinogradova EN. Features of HLA-Antigens and their Associative Connections with Pro-Inflammatory Cytokines in Patients with Generalized Periodontitis. *Bul Probl Biol Med*. 2014;2(107):62-5.
- Fiorillo M, Paladini F, Tedeschi V, Sorrentino R. HLA Class I or Class II and Disease Association: Catch the Difference If You Can. *Front Immunol*. 2017;8:1475. doi: 10.3389/fimmu.2017.01475.
- Kolesnyk M, Driyanska V, Drannik G, Petrina O. Association of HLA and cytokines of blood with antiinflammatory effects in patients with chronic glomerulonephritis. *Ukr J Nephrol Dial*. 2017;1:35-41.
- Driyanska V, Petrina O, Velychko M, Haisenyuk F, Drannik G. Peculiarities of Phenotypes of Patients with Pyelo- and Glomerulonephritis by HLA Distribution Analysis. *Ukr J Nephrol Dial*. 2018;4(60):11-8. doi: 10.31450/ukrjnd.4(60).2018.02.
- Zaretskaya YuM. Clinical immunogenetics. Moscow: Medicine; 1983. 208 p.
- Kholikov TK, Mirakhmedova NN. The relationship of skin cancer with HLA class I antigens in the Uzbek population. *Med Immunol*. 2009;11(4-5):439.
- Mangalam AK, Veena T, David CS. HLA class II molecules influence susceptibility versus protection in inflammatory diseases by determining the cytokine profile. *J Immunol*. 2013;190:513-8. doi: 10.4049/jimmunol.1201891.
- Singh S, Sonkar GK, Singh S, Singh U. Increased Serum Levels of TNF-A and IL-6 are not Related to HLA-Cw6 in Psoriasis Patients: Correlation of Cytokine with HLA Cw6. *Transcriptomics*. 2016;4:1. doi: 10.4172/2329-8936.1000133.
- Troshina EA, Yulkina MYu, Nuralieva NF, Mokrysheva NG. The role of HLA genes: from autoimmune diseases to COVID-19. *Probl Endocrinol*. 2020;66(4):9-15. doi: 10.14341/probl12470.
- Konoplya AI, Teodorovich OV, Shatokhin MN, Gavryluk VP, Mavrin MY. Khronicheskii prostatit, adenoma predstatelynoi zhelezy i immunitet: narusheniya i korrektsiya. *Urol*. 2013;4:99-103.
- Gorpychenko II, Nurimanov KR, Nedogonova OA, Poroshina TV. Extracorporeal shock wave therapy in the treatment of chronic calculous prostatitis. *Health Man*. 2023;3(86):6-12. doi: 10.30841/2786-7323.3.2023.290616.
- Ho DR, Chang PJ, Lin WY, Huang YC, Lin JH, Huang KT, et al. Beneficial Effects of Inflammatory Cytokine-Targeting Aptamers in an Animal Model of Chronic Prostatitis. *Int J Mol Sci*. 2020;21(11):3953. doi: 10.3390/ijms21113953.
- Li H, Shang X, Huang Y. The effects of interleukin-10 and -8 in chronic prostatitis. *Zhonghua Nan Ke Xue*. 2004;10:486-7.
- Tuerff D, Muller DJ, Gerardus L, Coen J. The association of HLA-DR and PD-L1 expression with clinical characteristics in prostate adenocarcinoma. *J Clin Oncol*. 2023;41(16):24. doi: 10.1200/JCO.2023.41.16.supp1.e17017.
- Ghafouri S, Burkenroad A, Pantuck M, Almomani B, Stefanoudakis D, Shen J, et al. VEGF inhibition in urothelial cancer: The past, present and future. *World J Urol*. 2021;39:741-49. doi: 10.1007/s00345-020-03213-z.
- Cechova M, Chocholaty M, Babjuk M, Zima T, Havlova K, Koldova M, et al. Diagnostic and prognostic value of placental growth factor serum concentration in clear cell renal cell carcinoma. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2021;165(4):375-9. doi: 10.5507/bp.2021.003.
- Yagci F, Sarica K. Evaluation of human leukocyte antigen expression in patients with prostate cancer. *Scand J Urol Nephrol*. 2000;34(6):352-4. doi: 10.1080/003655900455413.
- Yang Y, Cao Y. The impact of VEGF on cancer metastasis and systemic disease. *Semin Cancer Biol*. 2022;86(3):251-61. doi: 10.1016/j.semcancer.2022.03.011.
- Wang QL, Wang TM, Deng CM, Zhang WL, He YQ, Xue WQ, et al. Association of HLA diversity with the risk of 25 cancers in the UK Biobank. *EBioMedicine*. 2023;92:104588. doi: 10.1016/j.ebiom.2023.104588.
- Morris RM. Cytokines: Can Cancer Get the Message? *Cancers*. 2022;14(9):2178. doi: 10.3390/cancers14092178.
- Grothey A, Galanis E. Targeting angiogenesis: progress with anti-VEGF treatment with large molecules. *Nat Rev Clin Oncol*. 2009;6:507-18. doi: 10.1038/nrc1nonc.2009.110.
- Drannik G, Gorpychenko I, Nurimanov K, Poroshina T, Savchenko V, Dubuske L. Vascular endothelial growth factor and serotonin in men with chronic bacterial prostate inflammation. *Eur J Allerg Clin Immunol*. 2023;78:298.
- Kolesnyk M. Onconephrology: Renal cancer. *Ukr J Nephrol Dial*. 2023;2(78):100-06. doi: 10.31450/ukrjnd.2(78).2023.11.
- Matsueda S, Takedatsu H, Yao A, Tanaka M, Noguchi M, Itoh K, et al. Identification of peptide vaccine candidates for prostate cancer patients with HLA-A3 supertype alleles. *Clin Cancer Res*. 2005;11(19):6933-43. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-05-0682.
- Ho DR, Chang PJ, Lin WY, Huang YC, Lin JH, Huang KT. Beneficial Effects of Inflammatory Cytokine-Targeting Aptamers in an Animal Model of Chronic Prostatitis. *Int J Mol Sci*. 2020;21(11):3953. doi: 10.3390/ijms21113953.
- Jiang H, Cao F, Cao H, Rao Q, Yang Y. Associations of human leukocyte antigen and interleukin-18 gene polymorphisms with viral load in patients with hepatitis B infection. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(30):e11249. doi: 10.1097/MD.00000000000011249.
- Slovin S. Chemotherapy and immunotherapy combination in advanced prostate cancer. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2012;10(2):90-100.
- Tang S, Li S, Tang B, Wang X, Xiao Y, Cheke RA. Hormetic and synergistic effects of cancer treatments revealed by modeling combinations of radio- or chemotherapy with immunotherapy. *BMC Cancer*. 2023;27:23(1):1040. doi: 10.1186/s12885-023-11542-6.
- Frueh K. Prostate Cancer Antigen Presentation by HLA-E as a New Target. *Mechanism Immunother*. 2015. 34 p.
- AlBaldawy MT, Al-Sallami ASM, Alzeyadi M. pSerum HLA-G level as a prognostic marker and its correlation with some important markers for malignant and benign prostate hyperplasia. *AIP Conf Proc*. 2022;2547:020002. doi: 10.1063/5.0112110.
- Kolesnyk M, Vozianov S, Driyanska V, Shulyak O, Gorpychenko I, Bondarenko Y, et al. HLA as risk and protection antigens against urinary tract diseases. *Ukr J Nephrol Dial*. 2022;2(74):63-4.

Стаття надійшла до редакції 07.05.2024. – Дата першого рішення 16.05.2024. – Стаття подана до друку 11.06.2024

Адаптація оцінки ускладнень ендоскопічної хірургії нефролітіазу за класифікацією Clavien–Dindo

С. О. Возіанов, В. В. Черненко, Д. В. Черненко, В. Й. Савчук, А. Л. Ключ, Є. В. Пилипенко
ДУ «Інститут урології імені академіка О. Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ

Більшість лікарів-урологів застосовують ендоскопічні методи в лікуванні хворих на сечокам'яну хворобу (СКХ). **Мета дослідження:** адаптація класифікації Clavien–Dindo для узагальнення і систематизації ускладнень ендоскопічної хірургії нефролітіазу та формування лікувальної тактики.

Матеріали та методи. Проведено ретроспективний аналіз історій хвороб пацієнтів із СКХ протягом 2017–2023 рр., котрі лікувались у клініці сечокам'яної хвороби ДУ «Інститут урології імені академіка О. Ф. Возіанова НАМН України». Кількість хворих – 986: чоловіків – 506 (58%), жінок – 480 (42%), вік пацієнтів становив від 5 до 80 років.

Пацієнти були розподілені на дві групи. До I групи увійшли 470 (43%) хворих з простими каменями (поодинокі камені нирки, сечоводу різної локалізації). До II групи включено 516 (57%) осіб із складними каменями нирок (коралоподібні камені різних розмірів, множинні камені, камені нирки і миски нирки, камені нирки і сечоводу).

Результати. Проведений аналіз ускладнень при ендоскопічній хірургії нефролітіазу за класифікацією Clavien–Dindo у 986 хворих на уролітіаз продемонстрував, що частота інтраопераційних ускладнень становить 1,5%, післяопераційних – 25,9%. Водночас тяжкість інтраопераційних ускладнень за класифікацією Clavien–Dindo не розглядали внаслідок суб'єктивності її оцінки.

Адаптована класифікація Clavien–Dindo у систематизації післяопераційних ускладнень ендоскопічної хірургії нефролітіазу встановила ступінь і частоту ускладнень: I ступінь – 17,2%, II ступінь – 10,5%, IIIa ступінь – 3,2%, IIIb ступінь – 5,5%, IV–V ступені – 0,3%.

Резидуальними камені нирки після їх ендоскопічного видалення вважали тільки при операціях з приводу простих каменів (I група). Їх необхідно включати в число ускладнень (IIIb ступеня), що потребують додаткового лікування під загальним знеболенням.

Великих розмірів коралоподібні та множинні камені нирок (II група – складні камені) за умови продовження запланованого етапного лікування слід трактувати як один етап ендоскопічної хірургії. Резидуальними правомірно вважали залишки каменів після переведення цієї категорії хворих на амбулаторне лікування.

Висновки. Універсальна класифікація хірургічних ускладнень за Clavien–Dindo доступно адаптується при ендоскопічній хірургії уролітіазу і може використовуватися в клінічній практиці, що розширює можливості об'єктивно оцінювати ступінь тяжкості післяопераційних ускладнень і вчасно застосовувати адекватне лікування.

Ключові слова: нефролітіаз, ендоскопічна хірургія, ускладнення, класифікація за Clavien–Dindo.

Adaptation of the assessment of complications of endoscopic surgery of nephrolithiasis according to the Clavien-Dindo classification

S. O. Vozianov, V. V. Chernenko, D. V. Chernenko, V. Y. Savchuk, A. L. Klus, Ye. V. Pylypenko

Most urologists use endoscopic methods in the treatment of patients with urolithiasis.

The objective: adaptation of the Clavien-Dindo classification for the generalization and systematization of complications of endoscopic surgery of nephrolithiasis and the formation of treatment tactics.

Materials and methods. Retrospective analysis of disease histories of patients with urolithiasis from 2017 to 2023 who were treated in the urolithiasis clinic of the DU «Institute of Urology named after Academic O. F. Vozianov» of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» was held. The number of patients is 986: men – 506 (58%), women – 480 (42%), the age of patients is 5–80 years. Patients were divided into two groups.

The Group I included 470 (43%) patients with simple stones (single kidney and ureteral stones of various localizations).

Group II included 516 (57%) patients with complex kidney stones (coral stones of various sizes, multiple stones, kidney and pelvis stones, kidney and ureteral stones).

Results. Our analysis of complications during endoscopic surgery for nephrolithiasis according to the Clavien-Dindo classification in 986 patients with urolithiasis showed that the frequency of intraoperative complications reaches 1.5%, postoperative complications – 25.9%, at the same time, the severity of intraoperative complications according to the Clavien-Dindo classification was not considered due to the subjectivity of its assessment. The adapted classification of Clavien-Dindo in the systematization of postoperative complications of endoscopic surgery for nephrolithiasis established the degree and frequency of complications: I degree – 17.2%, II degree – 10.5%, IIIa degree – 3.2%, IIIb degree – 5.5%, IV–V degree – 0.3%. Residual kidney stones, after their endoscopic removal were considered only in operations for simple stones (I group), and they must be included in the number of complications (IIIc – degree) that require additional treatment under general anesthesia.

Large coral-shaped and multiple kidney stones (II group – complex stones) under the condition of continuing the planned stage treatment should be interpreted as one stage of endoscopic surgery. Remaining stones after the transfer of this category of patients to outpatient treatment can be legitimately considered as residual.

Conclusions. The universal classification of surgical complications according to Clavien-Dindo is easily adapted in endoscopic surgery of urolithiasis and can be used in clinical practice, that spreads the opportunities of objectively assessing the severity of postoperative complications and applying adequate treatment in time.

Keywords: *nephrolithiasis, endoscopic treatment, complications, Clavien-Dindo classification.*

На сьогодні більшість лікарів-урологів застосовують ендоскопічні методи в лікуванні пацієнтів із сечокам'яною хворобою (СКХ) [1, 2]. Ведеться активна робота щодо впровадження нових методів і технологій, направлених на зниження інвазивності і втручань природними сечовими шляхами [3, 4]. Широко використовується ретроградна трансуретральна пієло- і каліколотрипсія, перкутанна нефролітотрипсія [5, 6]. Набуто значний досвід у виконанні ендоскопічних операцій з приводу нефролітіазу, однак нерідко спостерігаються ускладнення із загрозою для життя хворого [7–9].

Слід зазначити, що врахування кількісних показників ускладнень, не розкриваючи їхньої суті, не дає можливості персоналізувати подальшу тактику лікування. Необхідно обґрунтувати і систематизувати ускладнення за ступенем їхньої тяжкості, виду та об'єму лікувальних заходів, направлених на їх вирішення [10].

Різні види хірургічних втручань зумовлюють ускладнення як загального, так і характерного тільки для цього виду втручання [11]. Тому їх загальна систематизація була неможлива. Розроблена Р. А. Clavien класифікація хірургічних втручань була удосконалена у 2004 р. і успішно випробувана у 10 хірургічних центрах різних країн [7, 12]. Доведено, що ця класифікація є важливим інструментом для якості оцінки ускладнень в хірургії.

В урологічній практиці класифікація Clavien–Dindo адаптована для оцінки ускладнень у разі проведення лапароскопічної радикальної простатектомії та лапароскопічної нефректомії [8].

Мета дослідження: адаптація класифікації Clavien–Dindo для узагальнення і систематизації ускладнень ендоскопічної хірургії нефролітіазу та формування лікувальної тактики.

Завдання дослідження:

1. Вивчити частоту і характер інтраопераційних та післяопераційних ускладнень при ендоскопічній хірургії СКХ.
2. Вивчити критерії післяопераційних ускладнень на основі класифікації Clavien–Dindo.
3. Оцінити ступінь об'єктивності класифікації Clavien–Dindo у визначенні тяжкості післяопераційних ускладнень і якості проведених оперативних втручань.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Матеріали дослідження базувались на ретроспективному аналізі історій хвороб пацієнтів із СКХ за 2017–2023 рр., які лікувались у клініці сечокам'яної хвороби ДУ «Інститут урології імені академіка О. Ф. Возіанова НАМН України». Протокол дослідження ухвалено локальною комісією з питань етики. Кількість хворих – 986, а саме: 506 (58%) чоловіків, 480 (42%) жінок. Вік

хворих становив від 5 до 80 років. Для зручності аналізу ускладнень проведених ендоскопічних втручань хворі були розподілені на дві групи.

I група – 470 (43%) пацієнтів з простими каменями (поодинокі конкременти нирки, сечоводу різної локалізації);

II група – 516 (57%) пацієнтів із складними каменями нирок (коралоподібні камені різних розмірів, множинні камені, камені нирки і ниркової миски, камені нирки і сечоводу).

Камені ниркової миски (мисково-сечовідного сегмента – МСС) були зафіксовані у 565 (62%) хворих, камені МСС і сечоводу – у 221 (21%) пацієнта, камені сечоводу – у 200 (17%) хворих. Випадки двобічного нефролітіазу не включали у дослідження.

Середній розмір каменів у 986 хворих становив $36,4 \pm 0,8$ мм, що виражалось від 30 до 150 мм. Розміри каменів сечоводів становили $12,2 \pm 0,5$ мм (від 5 до 18 мм). Ендоскопічне видалення каменів нирок (перкутанна нефролітотомія або лапаксія) було проведено у 707 пацієнтів. Залежно від розмірів і локалізації каменю: видалення із двох доступів у нирку – 80 хворих, через три доступи – 18 пацієнтів, чотири доступи проведено у 4 хворих, у 177 хворих камені видалено трансуретральним ретроградним доступом.

У всіх випадках ендоскопічних втручань було забезпечено загальне знеболення.

Післяопераційні ускладнення оцінювали за п'ятьма ступенями можливих ускладнень згідно з класифікацією Clavien–Dindo:

I ступінь – будь-які відхилення від норми в післяопераційний період, які не вимагають хірургічного та ендоскопічного втручання. Проводили тільки консервативну терапію: аналгетичні, жарознижувальні, сечогінні засоби, стимуляція кишечника, введення фізіологічного розчину, електролітів, фізіотерапія.

II ступінь – ускладнення, за яких показано розширення обсягу медикаментозної терапії, що дозволена при I ступені, а також переливання крові, плазми, парентеральне харчування.

III ступінь – ускладнення, які вимагають додаткового оперативного втручання: відкритого, ендоскопічного, а саме:

IIIa – втручання під місцевим чи місцевим/регіональним знеболенням;

IIIб – втручання, що виконуються під загальним знеболенням.

IV ступінь – небезпечні для життя ускладнення, що вимагають перебування хворого у відділенні реанімації та інтенсивної терапії, а саме:

IVa – недостатність функції одного органа включно з необхідністю гемодіалізу;

IVб – поліорганна недостатність.

V ступінь – летальний результат.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Інтраопераційні ускладнення

Із 986 хворих, яким було виконано ендоскопічне видалення каменів ВСШ (верхніх сечових шляхів), у 9 (0,9%) пацієнтів встановлено 18 інтраопераційних ускладнень. При цьому у 5 хворих вони були поєдані – одночасно із внутрішньонирковою травмою фіксували значну втрату крові від 500 до 800 мл (гемостатична терапія була малоефективна), 4 пацієнтам потребувалось переливання одноступінної крові, в 1 хворого спостерігали травму органа черевної порожнини (товста кишка), у 3 пацієнтів – перфорацію ниркової миски, у 5 хворих – перфорацію сечоводу в місці стояння каменю.

Після проведення ПНЛТ (перкутанної нефролітотрипсії) у 16 (3,4%) із 470 пацієнтів I групи (проті конкременти) виявлено резидуальні камені нирок (ускладнення III ступеня).

Інтраопераційні ускладнення ми не оцінювали за класифікацією Clavien–Dindo (суб'єктивна оцінка).

Післяопераційні ускладнення

Ускладнення I ступеня виявлено у 168 (17%) пацієнтів:

- макрогематурія протягом 1–3 діб – у 126 (12,8%) пацієнтів,
- гіпертермія протягом 1–3 діб – у 30 (3%) пацієнтів,
- підтікання сечі у рану – у 12 (1,2%) пацієнтів.

Проведено антибактеріальну, знеболюючу, інфузійну та гемостатичну терапію, перев'язки.

Ускладнення II ступеня зафіксовано у 107 (10,9%) хворих:

- гострий пієлонефрит (гіпертермія більше 3 діб, ріст лейкоцитозу крові) – у 57 (5,8%) пацієнтів. Проведено активну інфузійну, антибактеріальну терапію,
- часткове спорожнення балону катетера Фолі для покращення відтоку сечі – у 38 (3,85%) хворих, у 2-х пацієнтів – заміна нефростомі.

Ускладнення IIIa ступеня діагностовано у 30 (3%) пацієнтів, із них:

- у 12 пацієнтів – порушення відтоку сечі за рахунок стриктури сечоводу різної локалізації та МСС, проведено стентування нирки,
- у 10 хворих – наявність згустків крові в нирковій мисці, проведено уретеропієлоскопію, відмити згустки крові,
- у 8 пацієнтів – заміна нефростомічного дренажу.

Ускладнення IIIb ступеня встановлено у 54 (5,5%) хворих з резидуальними каменями, з них:

- у 12 пацієнтів проведено уретеролітоекстракцію фрагментів каменя з нижньої третини сечоводу,
- у 2 випадках – дренажування урогематоми,
- у 9 хворих – лазерна корекція стриктур сечоводу та МСС, стентування,
- в 1 випадку – травма прилеглого органа (травма товстої кишки) – виконано ушивання.

Ускладнення IVa ступеня:

- 1 випадок – нефректомія з приводу гнійно-запального процесу нирки та розвитком септичного стану хворого.

Ускладнення IVb ступеня:

- 1 випадок – двобічна обструкція МСС сегментів, гострий гнійний пієлонефрит на фоні хронічної ниркової недостатності. Виконана двобічна перкутанна нефростомія, активна інфузійна, антибактеріальна терапія, два сеанси гемодіалізу.

Ускладнення V ступеня:

- 1 випадок – тромбоемболія легеневої артерії на 7-му добу після ПНЛТ. Летальний випадок.

Особливе місце при формуванні адаптованої класифікації ускладнень ендоскопічної хірургії нефролітазу посідають резидуальні камені нирок.

У випадках встановлення резидуальних (залишкових) фрагментів чи окремих каменів у порожнині нирки проводяться заходи для їх видалення, а саме: ДЛТ (дистанційна літотрипсія), повторні перкутанні чи ретроградні контактні методи видалення конкрементів. Наявні резидуальні камені, згідно з класифікацією Clavien–Dindo, належать до ускладнень IIIb ступеня залежно від виду знебоління при їх видаленні.

На нашу думку, резидуальними слід вважати камені тільки у хворих I основної групи (n=470) з простими каменями. У хворих II основної групи (n=516) зі складними коралоподібними і множинними каменями видалення проводиться поетапно, тому багаторазові ендоскопічні втручання для видалення фрагментів каменя необхідно розглядати як один етап лікування і не трактувати цей стан як ускладнення IIIa – IIIb ступеня (згідно з класифікацією).

Отже, резидуальними конкременти у хворих II групи необхідно вважати тільки після закінчення стаціонарного лікування і виписки хворого для диспансерного лікування.

Систематизація післяопераційних ускладнень

Загальну картину ускладнень наведено у таблиці. Загальна кількість ускладнень становила 332 (33,7%), із них:

- I ступеня – 168 (17%),
- II ступеня – 107 (10,9%),
- IIIa ступеня – 30 (3%),
- IIIb ступеня – 24 (2,4%),
- IVa ступеня – 1 (0,1%),
- IVb ступеня – 1 (0,1%),
- V ступеня – 1 (0,1%).

Із загальної кількості ускладнень (332 випадки) у 237 хворих спостерігалось по одному ускладненню, у 27 хворих – по два, в 11 пацієнтів – по 3 та у 2 осіб – по чотири ускладнення.

Для проведення реабілітаційних заходів цих ускладнень виконано 56 додаткових втручань, при цьому у 27 хворих під загальним знеболюванням, у 46 – без анестезії.

Систематизація кількості резидуальних каменів

I група хворих – прості камені – 470 (47,7%). Перкутанна нефролітотрипсія виконана у 390 (39,6%) хворих, ретроградна контактна літотрипсія – у 80 (8,1%) хворих. Під час контрольного обстеження виявлено 16 випадків резидуальних каменів нирок (ускладнення

Систематизація ускладнень і лікування

Ступінь ускладнень	Кількість ускладнень, n=332	Клінічні симптоми	Лікувальні заходи
I	168	Гематурія 1–3 доби, гіпертермія 1–3 доби. Порушення функції дренажів	Консервативна, протизапальна, інфузійна терапія
II	107	Загострення хронічного пієлонефриту. Часткова тампонада нирки. Гематурія	Посилена консервативна терапія. Розмивання згустків крові
IIIa	30	Гематурія. Тампонада верхніх сечових шляхів, тампонада сечового міхура, уринома	Переливання крові. Відмивання згустків, заміна нефростомічного дренажу. Інфузійна терапія
IIIб резидуальні камені	54	Порушення прохідності мисково-сечовідного сегмента, сечоводу, стриктури, фрагменти каменів	Ударно-хвильова літотрипсія, перкутанна нефролітотрипсія, уретеролітоекстрація, лазерна корекція стриктур, стентування
IVa	1	Гнійне запалення нирки – піонефроз	Нефректомія
IVб	1	Порушення відтоку сечі, гостра ниркова недостатність (двобічний блок нирки)	Гемодіаліз. Двобічна перкутанна нефростомія
V	1	Тромбоемболія легеневої артерії	Летальний випадок

IIIб ступеня), виконана успішна ДЛТ у 6 хворих, у 2 пацієнтів – уретеролітоекстрація, у 3 хворих – фрагменти каменів нижнього полюсу нирки – повторна ПНЛТ. ДЛТ проведено при повторній госпіталізації у плановому порядку.

II група хворих – складні камені – 516 (52,3%). За основу методу видалення каменів взято ПНЛТ у всіх хворих цієї групи. Залежно від розмірів, кількості, локалізації каменів, функціонального стану нирок (ниркова недостатність) видалення каменів виконувалося із:

- одного доступу – 327
- двох доступів – 135
- трьох доступів – 43
- чотирьох доступів – 11.

У 25 хворих з великими каменями і множинними каменями видалення проводили поетапно протягом декількох місяців (1–3 міс) залежно від стану хворого. У 19 пацієнтів мало місце встановлення тимчасової нефростомії. Поетапне, планове фрагментування операції покращує її ефективність, забезпечує максимальне видалення каменів і розглядається нами як одне втручання, та, на нашу думку, є більш безпечним для пацієнта.

Резидуальними фрагменти каменів слід вважати тільки після закінчення етапних, ендоскопічних втручань і початку диспансерного лікування. У хворих II групи кінцевим результатом лікування встановлено наявність 38 (3,85%) резидуальних каменів нирок.

Проведений нами аналіз свідчить, що інтраопераційні ускладнення становлять 1,6%, супроводжуються макрогематурією з переливанням крові (0,4%), перфорацією ниркової миски (0,8%), сечоводу (0,3%), травмою прилеглих органів (0,1%).

Післяопераційні ускладнення становлять 33,7%. Найбільш частими є інфекційно-запальні ускладнення, ниркові кровотечі, тампонади нирки та нижніх сечовивідних шляхів.

Класифікація Clavien–Dindo дає можливість виявити перебіг гострого пієлонефриту і виділити п'ять ступенів важкості ускладнень. Адапована класифікація Clavien–Dindo для хірургічного ендоскопічного

видалення каменів із верхніх сечових шляхів дозволяє визначити частоту і ступінь післяопераційних ускладнень, що дає можливість індивідуально та обгрунтовано вчасно призначити необхідне лікування, процедури та втручання.

ВИСНОВКИ

1. Частота інтраопераційних ускладнень становить 1,6%, післяопераційних ускладнень – 33,7%. Питання інтраопераційних ускладнень за класифікацією Clavien–Dindo у цьому дослідженні не оцінювалось у зв'язку із значними суб'єктивними розбіжностями.

2. Застосування в клінічну урологічну практику адаптовану класифікацію Clavien–Dindo при хірургічному ендоскопічному видаленні каменів верхніх сечовивідних шляхів дає можливість об'єктивно оцінити ступінь тяжкості післяопераційних ускладнень та вчасно призначити лікування.

3. Запропонована класифікація Clavien–Dindo при вивченні післяопераційних ускладнень ендоскопічної хірургії сечокам'яної хвороби вказує на частоту ускладнень I ступеня – 17,2%, II ступеня – 10,5%, IIIа ступеня – 3,2%, IIIб ступеня – 5,5%, IV–V ступеня – 0,3%.

4. Після ендоскопічного видалення простих каменів (I група хворих) усі залишки фрагментів необхідно вважати резидуальними і відносити до числа ускладнень IIIб ступеня, що потребують додаткового, під загальним знеболенням, лікування. Коралоподібні камені великих розмірів (II група – складні) за умови продовження запланованого етапного лікування слід трактувати як один з етапів ендоскопічної хірургії. Водночас резидуальними каменями у цьому випадку вважати лише після закінчення усіх етапів терапії.

5. Класифікація хірургічних ускладнень за Clavien–Dindo є універсальною, зручною та адаптованою у разі ендоскопічної хірургії урологіазу. Впровадження її в клінічну практику дозволяє об'єктивно оцінювати ступінь тяжкості післяопераційних ускладнень та персоніфіковано обирати тактику лікування.

Відомості про авторів

Возіанов Сергій Олександрович – д-р мед. наук, проф., академік НАМН України, завідувач, відділ ендоскопічної урології та літотрипсії, ДУ «Інститут урології імені академіка О. Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ; тел.: (044) 486-67-31. *E-mail: prof.vozianov@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-3782-0902

Черненко Василь Васильович – д-р мед. наук, проф., завідувач, відділ сечокам'яної хвороби, ДУ «Інститут урології імені академіка О. Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ; тел.: (044) 486-67-31. *E-mail: dmitrochern173@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-9804-3591

Черненко Дмитро Васильович – д-р мед. наук, ст. наук. співроб., відділ сечокам'яної хвороби, ДУ «Інститут урології імені академіка О. Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ; тел.: (044) 486-67-31. *E-mail: dmitrochern173@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-8589-7600

Савчук Володимир Йосипович – канд. мед. наук, ст. наук. співроб., відділ сечокам'яної хвороби, ДУ «Інститут урології імені академіка О. Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ; тел.: (044) 486-67-31. *E-mail: v.j.savchuk@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-3001-4705

Клюс Андрій Леонідович – канд. мед. наук, лікар-уролог, 2-е урологічне відділення, ДУ «Інститут урології імені академіка О. Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ; тел.: (044) 486-67-31. *E-mail: klus_@ukr.net*

ORCID: 0000-0002-5001-2574

Пилипенко Євгеній Віталійович – лікар-уролог, ДУ «Інститут урології імені академіка О. Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ; тел.: (093) 114-04-60

ORCID: 0000-0003-1985-9424

Information about the authors

Vozianov Serhii O. – MD of Sciences, Prof., Academician of the National Academy of Sciences of Ukraine, Head of Department of Endoscopic Urology and Lithotripsy, Kyiv; tel.: (044) 486-67-31. *E-mail: prof.vozianov@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-3782-0902

Chernenko Vasyl V. – MD of Sciences, Prof., Head of Department of Urolithiasis. State Institution «Academician O. F. Vozianov Institute of Urology of NAMS of Ukraine», Kyiv; tel.: (044) 486-67-31. *E-mail: dmitrochern173@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-9804-3591

Chernenko Dmytro V. – MD of Sciences, Senior Researcher, Department of Urolithiasis, State Institution «Academician O. F. Vozianov Institute of Urology of NAMS of Ukraine», Kyiv; tel.: (044) 486-67-31. *E-mail: dmitrochern173@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-8589-7600

Savchuk Volodymyr Y. – Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Department of Urolithiasis, State Institution «Academician O. F. Vozianov Institute of Urology of NAMS of Ukraine», Kyiv; tel.: (044) 486-67-31. *E-mail: v.j.savchuk@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-3001-4705

Klius Andrii L. – PhD, Urologist of urology department, State Institution «Academician O. F. Vozianov Institute of Urology of NAMS of Ukraine», Kyiv; tel.: (044) 486-67-31. *E-mail: klus_@ukr.net*

ORCID: 0000-0002-5001-2574

Pylypenko Yevhenii V. – doctor urologist, Department of Urolithiasis, State Institution «Academician O. F. Vozianov Institute of Urology of NAMS of Ukraine», Kyiv; tel.: (093) 114-04-60

ORCID: 0000-0003-1985-9424

ПОСИЛАННЯ

- Rassweiler JJ, Renner C, Eisenberger F. The management of complex stones. *BJU Int.* 2000;8(86):919-28. doi: 10.1046/j.1464-410x.2000.00906.x.
- Vozianov SO, Chernenko W, Chernenko DV, Sokolenko ST. Contact pneumatic lithotripsy in the treatment of urolithiasis. *Men's Health.* 2018;3(66):94-7.
- Chernenko W, Shilo VM, Chernenko DV, Klyus AL. Contact pneumatic lithotripsy of ureteral stones, possible complications, ways of prevention and treatment. *Men's Health.* 2010;35(4):114-6.
- Chernenko DV, Chernenko BB, Zheltovskaya NI. Treatment of patients with residual kidney stones after percutaneous nephrolithotripsy. *Men's Health.* 2014;3(62):116-8.
- Golovko SV, Kobimichenko AA, Babanyk VR, Kravchuk VM. Experience of percutaneous nephrolithotripsy of large kidney stones. *Urol.* 2022;26(1):20-5. doi: 10.26641/2307-5279.26.1.2022.260486.
- Chernenko DV. Experience of application and peculiarities of the technique of percutaneous nephrolithotripsy. *Men's Health.* 2016;(1):40-4.
- Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg.* 2004;240(2):205-13. doi: 10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae.
- Gonzalzo ML, Pavlovich CP, Trock BJ, Link RE, Sullivan W, Su LM. Classification and trends of postoperative morbidities following laparoscopic radical prostatectomy. *J Urol.* 2005;174(1):135-9. doi: 10.1097/01.ju.0000161607.04334.26.
- Chernenko W, Shilo VM, Saydakova NO, Chernenko DV. Risk factors for complications after certain endoscopic methods of stone removal in patients with nephrolithiasis. *Urol.* 2012;16(2):41-9.
- Kocak B, Koffron AJ, Baker TB, Salvalaggio PR, Kaufman DB, Fryer JP, et al. Proposed classification of complications after live donor nephrectomy. *Urol.* 2006;67(5):927-31. doi: 10.1016/j.urol.2005.11.023.
- Mitropoulos D, Artibani W, Graefen M, Remzi M, Roupriet M, Truss M, et al. Reporting and grading of complications after urologic surgical procedures: an ad hoc EAU guidelines panel assessment and recommendations. *Eur Urol.* 2012;61(2):341-9. doi: 10.1016/j.eururo.2011.10.033.
- 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.

Стаття надійшла до редакції 20.05.2024. – Дата першого рішення 23.05.2024. – Стаття подана до друку 20.06.2024

Хронічний простатит та синдром хронічного тазового болю – сучасний стан проблеми

С. С. Кулик, О. С. Федорук

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Мета дослідження: провести аналіз результатів сучасних досліджень, присвячених вивченню патогенезу, діагностиці та лікуванню хронічного простатиту/синдрому хронічного тазового болю (ХП/СХТБ), оцінити особливості його проявів за класифікацією UPOINT та шкалою NIH-CPSI, представити власний досвід застосування шкали NIH-CPSI та класифікації UPOINT в амбулаторній практиці.

Матеріали та методи. Було проведено аналіз результатів пошуку наукової літератури в наукометричних базах даних за ключовими словами «хронічний простатит», «синдром хронічного тазового болю», «патофізіологія», «діагностика», «лікування». Проведено обстеження 25 пацієнтів з ХП/СХТБ для демонстрації результатів клінічного використання шкали NIH-CPSI та класифікації UPOINT.

Результати. У проведеному огляді літератури відображено основні теорії патогенезу, підходи до діагностики та лікування ХП/СХТБ. Отримані клінічні дані продемонстрували, що середня оцінка згідно з NIH-CPSI серед пацієнтів з ХП/СХТБ становила 26,8±6,8 бала. Згідно з класифікацією UPOINT, сечовий домен фіксували у 88,0% пацієнтів, психосоціальний домен – у 68,0%, органоспецифічний домен – у 48,0%, інфекційний – у 32,0%, неврологічний – у 24,0%, домен напруження м'язів – у 12,0% пацієнтів відповідно.

Висновки. Фенотипування за класифікацією UPOINT разом із шкалою NIH-CPSI доцільно використовувати серед пацієнтів для оцінювання симптомів та підбору мультимодального лікування ХП/СХТБ.

Ключові слова: хронічний простатит, синдром хронічного тазового болю, огляд літератури, CPSI, UPOINT.

Chronic prostatitis and chronic pelvic pain syndrome – the current state of the problem

S. S. Kulyk, O. S. Fedoruk

The objective: to conduct an analysis of contemporary research data devoted to the study of the pathogenesis, diagnosis, and treatment of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome (CP/CPSP), evaluate its manifestations according to the UPOINT classification and the NIH-CPSI scale, and present our own experience in applying the NIH-CPSI scale and UPOINT classification in clinical practice.

Materials and methods. A literature search was conducted in scientific databases using keywords such as «chronic prostatitis», «chronic pelvic pain syndrome», «pathophysiology», «diagnosis», and «treatment». A total of 25 patients with CP/CPSP were examined to demonstrate the clinical utility of the NIH-CPSI scale and UPOINT classification.

Results. The literature review represented main theories of pathogenesis and approaches to the diagnosis and treatment of CP/CPSP. Additionally, clinical data demonstrated that the average NIH-CPSI score among patients with CP/CPSP was 26.8±6.8 points. According to the UPOINT classification, the urinary domain was present in 88.0% of patients, psychosocial domain in 68.0%, organ-specific domain in 48.0%, infectious domain in 32.0%, neurological domain in 24.0%, and muscle tension domain in 12.0% of patients.

Conclusions. Phenotyping based on the UPOINT classification along with the NIH-CPSI scale can be utilized in patients to assess and guide multimodal treatment for CP/CPSP.

Keywords: prostate syndrome, pelvic pain syndrome, literature review, CPSI, UPOINT.

Хронічний простатит/синдром хронічного тазового болю (ХП/СХТБ) є однією з проблем, з якою щодня стикаються клініцисти. За даними різних епідеміологічних досліджень, простатит є поширеним захворюванням, що уражає від 2 до 10% чоловіків [1], у більшості з яких діагностують саме ХП/СХТБ, а не гострий чи хронічний бактерійний простатит [2].

На сьогодні загальноприйнятою класифікацією простатиту, що базується на фундаментальних дослідженнях Т. А. Stamey та Е. М. Meares (чотирьохстанка проба), є класифікація Національних інститутів здоров'я США (НИН) [1, 3]. Згідно з цією класифікацією розрізняють:

I. Гострий бактеріальний простатит. Гостре інфекційне ураження передміхурової залози (ПЗ), що поєд-

нує місцеві симптоми (дизурію, часте сечовипускання тощо) та симптоми системної запальної відповіді (гачку, озноб тощо).

II. Хронічний бактеріальний простатит. Хронічна інфекція, що характеризується місцевими симптомами та наявністю бактеріального (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* тощо) збудника, що зазвичай реагує на антимікробну терапію.

III. Хронічний абактеріальний простатит (ХАП)/синдром хронічного тазового болю. Характеризується локальними симптомами (тазовий біль, дизурія, порушення еякуляції тощо) у поєднанні з відсутністю бактеріального уропатогену. ХАП заведено поділяти на запальний (категорія ПІА) та незапальний (ПІБ) за наявністю чи відсутністю лейкоцитів у секреті ПЗ відповідно.

IV. Асимптоматичний запальний простатит (поширеність невідома). Характеризується наявністю лейкоцитів у секреті ПЗ без наявності клінічних симптомів.

За час клінічного використання цієї класифікації та попри розширення уявлення про патогенез ХП/СХТБ було встановлено, що ця класифікація не дозволяє точно ідентифікувати лабораторні знахідки серед пацієнтів з різними формами ХП, що утруднює призначення патогенетичної терапії [4]. Позаяк було встановлено, що індивідуальні особливості мають значний вплив на діагностику та вибір оптимального лікування ХП/СХТБ [5].

З метою покращення надання допомоги пацієнтам з ХП/СХТБ та забезпечення персоналізованого підходу була запропонована та впроваджена в клінічну практику фенотипична класифікація ХП/СХТБ, відома як UPOINT [5]. Вона складається з різних доменів (U – сечовий домен; P – психосоціальний домен; O – органоспецифічний домен; I – інфекційний домен; N – неврологічний домен; T – домен напруження м'язів), яка з часом була доповнена ще одним доменом – S (сексуальний домен), а також ведуться дискусії про ще один домен – ендокринологічний [6].

Попри численні дослідження, що проводяться, ХП/СХТБ залишається не до кінця вивченим захворюванням, що створює труднощі як для клініцистів, так і для пацієнтів. Для покращення розуміння патогенетичних механізмів, діагностичних та лікувальних підходів було проведено аналіз, який на підставі останніх наукових даних демонструє основні теорії патогенезу ХП/СХТБ, діагностичні можливості та підходи до лікування цієї проблеми, а також дає базове розуміння клінічного застосування індексу CPSI та класифікації UPOINT.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було проведено пошук наукової літератури в базах даних PubMed, Cochrane Library and PEDro, Web of Science за ключовими словами «хронічний простатит», «синдром хронічного тазового болю», «патофізіологія», «діагностика», «лікування». Згідно з отриманими даними, було здійснено узагальнення результатів останніх метааналізів та систематичних оглядів і коротко описано їх ключові досягнення. З метою представлення клінічного досвіду використання NIH-CPSI та класифікації UPOINT проведено одномоментне проспективне обстеження 25 пацієнтів з діагнозом ХП/СХТБ на базі Стрийської міської лікарні. Усі пацієнти підписали добровільну інформовану згоду на участь у дослідженні, протокол дослідження було ухвалено етичною комісією.

Симптоми оцінювали згідно з опитувальником NIH-CPSI загалом (0–43 бала) та за підшкалами болю (0–21 бал), сечостатевих симптомів (0–10 балів) та якості життя (0–12 бали). За даними загального бала NIH-CPSI перебіг було розділено на легкий (0–15 балів), середній (16–29 балів) та важкий (>29 балів).

Для оцінювання клінічних характеристик кожного з доменів використовували адаптовані критерії Nickel і Shoskes [5] (таблиця).

Клінічні характеристики доменів UPOINT

Домен	Клінічна характеристика
Сечовий	NIH-CPSI>4
	Часте сечовипускання, невідкладні позиви до сечовипускання, ніктурія
	Швидкість потоку сечі < 15 мл/с (урофлоуметрія)
	Залишкова сеча > 100 мл
Психосоціальний	Депресія
	Тривога
Органоспецифічний	Болючість ПЗ при пальпації
	Гематоспермія
	Лейкоцитоз у секреті ПЗ
Інфекційний	Наявність інфекцій сечовидільної системи
Неврологічний	Біль у тазу
	Порушення ноцицепції та антиноцицепції
	Феномен центральної сенситизації
Напруження м'язів	Болючість/ спазм/ тригерні точки під час обстеження тазового дна чи стінок ануса при пальцевому дослідженні

Примітка. ПЗ – передміхурова залоза.

Отримані результати наведені у вигляді середніх величин та їх стандартних відхилень ($M \pm \sigma$). Для виявлення й оцінювання взаємозв'язків між кількісними показниками використовували кореляційний аналіз за допомогою коефіцієнта кореляції Спірмена.

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

Теорії патогенезу

Існує велика кількість теорій, які пояснюють патофізіологічні процеси, що лежать в основі ХП/СХТБ. Враховуючи значну кількість досліджень, присвячених цій проблемі, а також проміжок часу понад 50 років, за який проблема ХП/СХТБ прицільно вивчалась, виникло багато дискусійних моментів. На думку дослідників, найбільш ймовірною на сьогодні є мультифакторна теорія, що включає спектр можливих причин і послідовність чи взаємодію кількох етіологічних факторів, які описані нижче [7].

ХП/СХТБ може бути спричинений бактеріями, проте не було однозначних досліджень, які би могли ідентифікувати конкретний збудник. Попри значні технологічні можливості, зокрема завдяки експресії ДНК у секреті ПЗ, «прихованого» патогену в ньому виявлено так і не було [8]. Більшість дослідників сходяться на думці, що ХП/СХТБ не має бактеріального походження.

Іннервація ПЗ забезпечується симпатичною та парасимпатичною нервовою системою. Запальні процеси, що відбуваються в ПЗ, стають причиною виникнення ноцицептивного болю, який виникає у відповідь на хімічні чи термічні подразники і сигналізує про пошкодження [9]. Беручи до уваги тривалий перебіг хронічного простатиту, імунна відповідь, що виникає внаслідок взаємодії прозапальних цитокінів й інших нейромедіаторів болю з нервовою системою, може призводити до феномену сен-

ситизації, який може відбуватися як у периферичних, так і в центральних відділах нервової системи [10]. В основі цього феномену лежить тривала активація ноцицептивних структур, що спричинює падіння порогу збудливості та виникнення болю без відповідного подразника. Це веде до хронізації болю, навіть за відсутності постійного провокуючого чинника.

Описані вище явища відіграють значну роль у розвитку нейропатичного болю, що ще більше погіршує стан пацієнта. Сукупність процесів центральної сенситизації, розладів функціонування ноцицептивної та антиноцицептивної системи дослідники описують як «дифункціональний біль», що може лежати в основі виникнення СХТБ [10].

Низка сучасних публікацій демонструє участь ендокринної системи в патогенезі хронічного болю. Зокрема, хронічний біль може призводити до дисфункції стрес-реалізувальної системи та секреції кортизолу [11]. Також було продемонстровано участь статевих гормонів (тестостерону та естрогену) у механізмах аутоімунного запалення при ХП [12].

Однією з провідних теорій патогенезу ХП/СХТБ є аутоімунна теорія. *In vitro* було продемонстровано, що Т-лімфоцити можуть бути сенсibiliзовані антигенами ПЗ та експресувати цитокіни і тахікініни, які беруть активну участь у процесах асептичного запалення [13].

Як стверджують дослідники, психологічні фактори повинні серйозно братися до уваги під час оцінювання патогенезу будь-якого хронічного болю [14]. Згідно з біопсихосоціальною моделлю, яка є найпоширеніша в дослідженнях останніх років, присвячених хронічним больовим синдромам, такі явища, як клінічна депресія, тривожний та панічний розлад, фобії та порушення соціальних взаємодій є доведеними факторами, що спричинюють хронізацію болю [15]. Стрес, що неминуче пов'язаний із СХТБ, створює замкнуте коло, в якому біль провокує стрес, а стрес посилює больові відчуття.

Низка великих контрольованих досліджень демонструє вищу поширеність депресивних симптомів та тривожного розладу серед пацієнтів з ХТБ порівняно з групою контролю [15]. Як зазначають автори більшості таких досліджень, важко встановити чіткий причинно-наслідковий зв'язок між болем та психоемоційними порушеннями, проте цей механізм повинен бути врахований при виборі лікувальної стратегії.

Деякі дослідники також припустили, що міофасціальний больовий синдром з патологічним спазмом м'язів тазового дна може відігравати вагомий роль у розвитку СХТБ [16]. Було проведено кілька досліджень, що фокусувалися на фізикальному обстеженні. Вони продемонстрували, що біль найчастіше виникає у спазмованих м'язів, які кріпляться до клубової ості, куприка та крижової кістки [16, 17]. Формування міофасціальних тригерних точок може спричинятися порушеннями біомеханіки роботи м'язів, зокрема при відвідуванні туалету, регулярних тренуваннях, травмах чи сексуальній активності.

Отже, за наведеними вище даними, патогенез ХП/СХТБ залишається до кінця незрозумілим, незважаючи на значну кількість досліджень, які демонструють різні патогенетичні механізми та можливості їх корекції.

Діагностичні підходи

ХП/СХТБ характеризується хронічним болем у тазовій ділянці, що триває понад 3 міс та поєднується з порушенням функціонування нижніх сечовидільних шляхів [5]. Пацієнти часто скаржаться на больові відчуття в ділянці промежини, анального отвору, попереку, пахової ділянки і статевих органів. Біль після еякуляції є частим симптомом і може свідчити про дисфункцію тазового дна [18].

Специфічних клінічних маркерів для діагностики ХП/СХТБ немає, тому діагностика базується на результатах численних досліджень. В одному з таких досліджень оцінювали локалізацію болю у понад 1500 чоловіків з ХП/СХТБ. Було встановлено, що найпоширенішою скаргою є біль у промежині (63%); наступними за частотою є біль у яєчках (58%), біль у лобковій та навколлобковій ділянці (42%) та біль у статевому члені (32%). Біль під час сечовипускання та еякуляції фіксували у 45% та 43% чоловіків відповідно [19].

Для уточнення категорії простатиту було запропоновано кілька діагностичних алгоритмів, найбільш поширеним з яких є алгоритм, запропонований J. C. Nickel у 2002 р. [20]. Він включає три групи діагностичних процедур, що розділені за пріоритетністю.

Обстеження пацієнтів з ХП (J. C. Nickel, 2002):

Обов'язкові:

- анамнез захворювання;
- фізикальне обстеження (повинно включати пальцеве ректальне дослідження);
- топічна діагностика запалення нижніх сечовивідних шляхів (4-х стаканна проба).

Рекомендовані:

- цитологічне дослідження сечі;
- урофлоуметрія;
- оцінка залишкової сечі.

Можливі:

- дослідження еякулята;
- мазок з уретри;
- трансректальне УЗД ПЗ;
- комп'ютерна томографія таза;
- простатспецифічний антиген.

Автори низки сучасних публікацій стверджують, що існує тенденція до спрощення процесу верифікації ХП [5]. Здебільшого діагноз встановлюють на основі одноразової оцінки секрету ПЗ та/або еякуляту. Враховуючи високу поширеність саме ХАП/СХТБ, найбільш науковим способом верифікації цієї проблеми є використання опитувальників та анкет [21]. Індекс симптомів ХП Національного інституту охорони здоров'я США (NIH-CPSI) – опитувальник, що складається із 9 запитань, включає три домени болю (локалізація, частота та інтенсивність), а також симптоми розладів сечовипускання та якості життя.

Враховуючи нові дані про патогенез ХП, все більше сучасних дослідників віддають перевагу застосуванню класифікації UPOINT, що дає змогу оцінити рівень залученості різних систем у патологічний процес з метою клінічного фенотипування та подальшого мульти-модального підходу до лікування.

Слід зазначити, що сьогодні біль розглядають не лише як ізольований симптом, а як комплексну про-

блему, яка тісно пов'язана зі зниженням якості життя, депресією, тривогою, когнітивними порушеннями та їх комбінаціями. Як наслідок, оцінка описаних вище розладів серед пацієнтів з ХП/СХТБ є необхідною у клінічній практиці [22]. Одне з останніх досліджень, в якому було проведено дворічне спостереження за 44 сім'ями, де чоловіки страждали від ХП/СХТБ, показало, що як чоловіки, так і їхні дружини демонстрували вірогідну вищу поширеність психоемоційних порушень та погіршення якості життя [23].

Підходи до лікування ХП/СХТБ

Попри значні успіхи в дослідженнях механізмів ХП/СХТБ та різних препаратів, що можуть на них впливати, немає однозначного «золотого стандарту» лікування цієї патології [24]. Мономодальна терапія на сьогодні здебільшого є неефективною через велику кількість патологічних ланок, що залучені у процес ХП/СХТБ [24]. Отже, з клінічної точки зору виправдані є мультимодальний міждисциплінарний підхід до лікування, що включає медикаментозне і немедикаментозне лікування [25].

Серед основних груп медичних препаратів, які вивчалися та продемонстрували свою ефективність, є α 1-адреноблокатори, нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), імуномодулятори, інгібітори фосфодіестерази 5-го типу (ФДЕ-5), гормональні препарати, антихолінергічні препарати, ферменти, нейромоделюлятори та антидепресанти. До немедикаментозного лікування належать заняття з фізичним терапевтом, міофасціальний реліз, акупунктура, когнітивно-поведінкова терапія та біологічний зворотній зв'язок, також існують обмежені докази ефективності ударно-хвильової терапії та термотерапії [25–27].

Дані фундаментального аналізу G. Magistro та співавторів, що включав аналіз 28 опублікованих з 1998 до 2014 р. результатів рандомізованих досліджень (РД) ефективності антибіотиків, α -адреноблокаторів, НПЗП, гормонів, нейромоделюляторів, антидепресантів та фізіотерапії, продемонстрували, що жоден окремих монотерапевтичний підхід не був аналогічно ефективний серед пацієнтів із ХП/СХТБ [25].

Немедикаментозні методи лікування ХП/СХТБ

Нещодавно проведений систематичний огляд J. V. A. Franco та співавторів, який включав 38 РД ($n=3290$ пацієнтів), присвячених немедикаментозному ліванню ХП, продемонстрував, що голкотерапія сприяє клінічно значущому зниженню симптомів ХП порівняно з плацебо, а фізична терапія та корекція харчування разом зі способом життя пов'язані з покращенням стану пацієнтів з ХП [26]. Неоднозначно огляд відображає ефективність масажу ПЗ, оскільки все ще залишається неясним зменшує він чи посилює симптоми ХП. Низькоінтенсивна екстракорпоральна ударно-хвильова терапія (НІЕУХТ) вірогідно вела до зменшення симптомів ХП, проте часто лише в середньостроковій перспективі. Трансrektальна термотерапія у поєднанні з медикаментозним лікуванням може значно зменшувати симптоми ХП порівняно з виключно медикаментозним лікуванням [26].

Було проведено також і окреме оцінювання ефективності НІЕУХТ (5 РД, 280 пацієнтів). За даними цього огляду, серед пацієнтів з ХП/СХТБ відзначали зниження загального бала згідно з NIH-CPSI, індексу болю та опитувальника якості життя (ЯЖ) порівняно з контролем через 4 тиж ($p<0,00001$; $p=0,0002$; $p<0,00001$ відповідно) та через 12 тиж ($p<0,00001$; $p<0,00001$; $p=0,0002$), щоправда через 24 тиж різниця за цими показниками між групою ХП/СХТБ та групою контролю була невірогідною ($p=0,26$; $p=0,32$; $p=0,007$). Отже, було доведено, що НІЕУХТ – перспективний малоінвазивний метод лікування ХП/СХТБ [28].

Систематичний огляд ефективності голкотерапії (10 РД) продемонстрував, що цей немедикаментозний метод лікування був ефективніший за контроль згідно з оцінкою за NIH-CPSI (MD $-3,98$, [95% ДІ від $-5,78$ до $-2,19$]; $p<0,0001$) і частотою відповіді на лікування (RR $4,12$ [95% ДІ: $1,67-10,18$]; $p=0,002$). Також було зазначено, що голкотерапія у комбінації зі стандартним лікуванням сприяли зниженню прозапального інтерлейкіну (ІЛ) 1β у секреті ПЗ. Водночас у ході стандартної терапії спостерігається більш значуще покращення симптомів сечовипускання [29].

З метою оцінювання фізичної терапії та/або когнітивно-поведінкової психотерапії (КПТ) при ХП/СХТБ було проведено систематичний огляд, що включав 8 РД, загалом 280 пацієнтів [30]. Бали учасників перед початком лікування згідно з NIH-CPSI були в діапазоні від 21,7 до 33,5 бала. Зниження показника у середньому становило 8,8 бала (95% ДІ (7,5; 11,1); $p<0,001$), позаяк прийнято вважати, що зниження показника NIH-CPSI на 6 і більше балів є клінічно значущим покращенням.

Дані цього та низки інших оглядів наштотують на думку, що ХП/СХТБ можна розглядати як психонервово-язову проблему, оскільки фізична терапія, КПТ та біологічний зворотній зв'язок можуть приводити до покращення стану пацієнтів і повинні застосовуватися у комплексному ліванні таких пацієнтів [30–34].

Медикаментозні методи лікування ХП/СХТБ

Найчастіше в клінічній практиці застосовують антибіотики, НПЗП, засоби, що діють через центральну нервову систему, α -блокатори. Існує велика кількість публікацій, присвячених оцінюванню та порівнянню різних медикаментозних стратегій лікування, проте дані більшості з них – неоднозначні [5, 18].

Так, в одному з нових систематичних оглядів, до якого було включено 99 рандомізованих досліджень та загалом 9119 чоловіків з ХП/СХТБ, було оцінено ефективність 16 видів медикаментозних препаратів [35]. Результати аналізу продемонстрували, що з низьким рівнем доказовості α -адреноблокатори є ефективними, здебільшого за рахунок зниження показників NIH-CPSI більше 2 (але <8) з підвищеною частотою невеликих побічних явищ, таких, як головкружіння та гіпотензія. Докази середньої якості свідчать, що інгібітори 5α -редуктази, антибіотики, протизапальні препарати та фітотерапія, ймовірно, приводять до невеликого зменшення симптомів простатиту і зрідка асоційовані з виникненням небажаних подій. Ін'єкції ботулоток-

сину можуть привести до значного зменшення симптомів простатиту, однак з можливими подальшими небажаними явищами (гематурія). Водночас аналогічна ін'єкція у м'язи тазового дна може не мати такого самого ефекту (низький рівень доказовості). Антихолінергічні препарати, пентозан, прегабалін а також антидепресанти з низьким рівнем доказовості не підтвердили свою ефективність у цьому огляді. Слід зазначити, що з низькою доказовістю інгібітори фосфодіестерази можуть зменшувати симптоми ХП [36].

Проте у подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні за участю 324 чоловіків з ХП/СХТБ було продемонстровано, що прегабалін сприяв покращенню оцінки болю та зниженню загального бала (>6) згідно з NIH-CPSI порівняно з плацебо, хоча ця різниця була статистично невірогідною (p=0,07). Проте серед чоловіків, що отримували прегабалін, спостерігалось зниження загальної оцінки та оцінки за підшкалами згідно з NIH-CPSI (p<0,05), вищий рівень відповіді Global Response Assessment порівняно з плацебо (31,2% і 18,9%; p=0,02) і покращення загального бала за опитувальником болю McGill (p=0,01) [37]. Схожі дані оглядів та метааналізів, хоча інколи і з невеликими вибірками, доводять ефективність антидепресантів [38], α-адреноблокаторів [39], інгібіторів ФДЕ [40].

Ураховуючи складний патогенез та неоднозначну ефективність вибіркового підходу до лікування, багато дослідників дійшли висновку, що одним з найбільш ефективних та пацієнторієнтованих методів лікування є клінічне фенотипування з виділенням панівного фенотипу проявів ХП/СХТБ. Так, на підставі анамнезу, фізикального та лабораторного обстеження можна оцінити основні домени, що представлені у пацієнта згідно з класифікацією UPOINT [5].

Сечовий домен. Найбільш поширений домен із симптомами частого сечовипускання, невідкладних позивів до сечовипускання та ніктурії. Лікування таких пацієнтів може включати α-адреноблокатори, антихолінергічні препарати та введення ботулотоксину [41].

Психосоціальний домен. Пацієнти з ХТБ можуть страждати від депресії, тривоги, панічного розладу або мати специфічні фобії. Для таких пацієнтів доцільним є застосування КПТ, антидепресантів, анксиолітиків під контролем фахівця з психічного здоров'я [41].

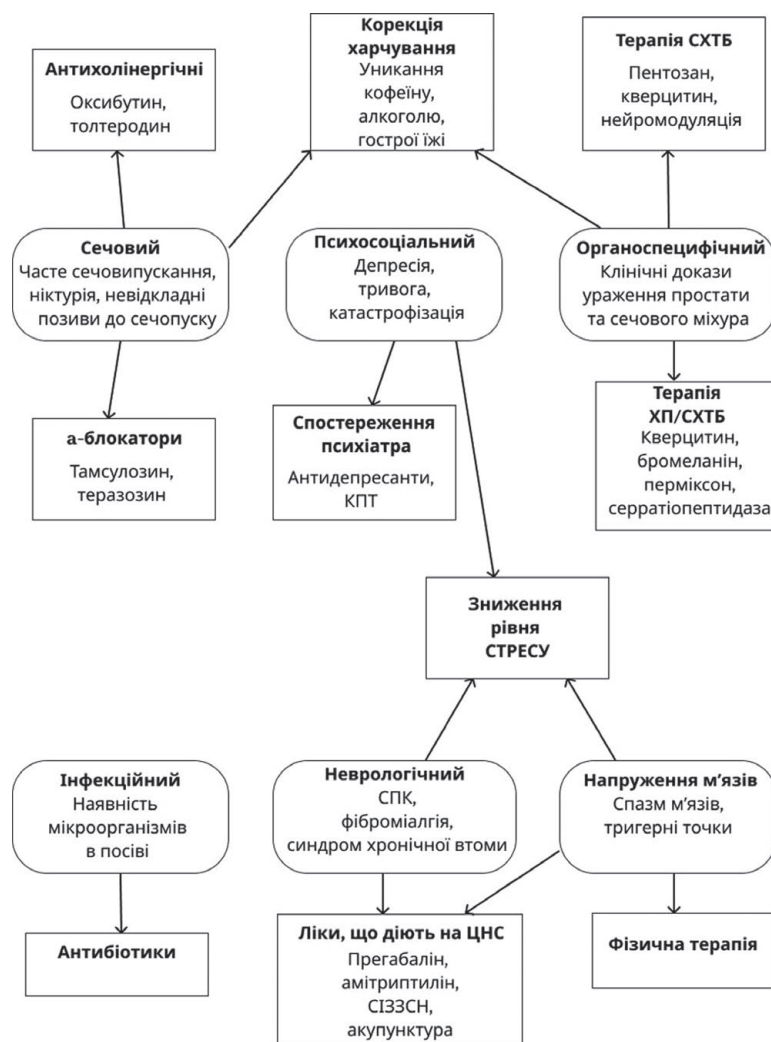
Органоспецифічний домен. Пацієнти з цим фенотипом можуть відчувати біль під час фізикального обстеження ПЗ чи під час спорожнення сечового міхура. Серед ефективних методів лікування з різним рівнем доказовості зазначають НПЗП, пентозан, внутрішньоміхурові введення ліків, хірургічне лікування тощо [41].

Інфекційний домен. До цієї групи належать пацієнти, у яких було виявлено бактерії під час аналізу секрету ПЗ, а також ті

хворі, які вірогідно мають інфекції сечовидільних шляхів, що були задокументовані, або у яких були виявлені мікроорганізми в сечі під час обстеження. Терапією вибору для таких пацієнтів за результатами посіву та оцінки чутливості є антибіотики, [41].

Неврологічний домен. Ураховуючи велику кількість доказів процесу центральної сенситизації серед пацієнтів з ХП/СХТБ наявність таких супутніх станів, як синдром подразненого кишечника, фіброміалгія, синдром хронічної втоми чи хронічний біль у спині повинні бути враховані під час збору анамнезу та, ймовірно, насторожувати клініциста. Найбільш ефективними ліками у цьому випадку є прегабалін, трициклічні та норадреналінові антидепресанти [41].

Домен напруження м'язів. Наявність патологічного спазму тазового дна, а також тригерних точок потребує застосування фізіотерапії та КПТ [41] (рис. 1).



Примітки:
 КПТ – когнітивно-поведінкова терапія;
 СПК – синдром подразненого кишечника;
 СІЗЗСН – селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну.

Рис. 1. Узагальнені рекомендації щодо лікування ХП/СХТБ на основі UPOINT [36, 41]

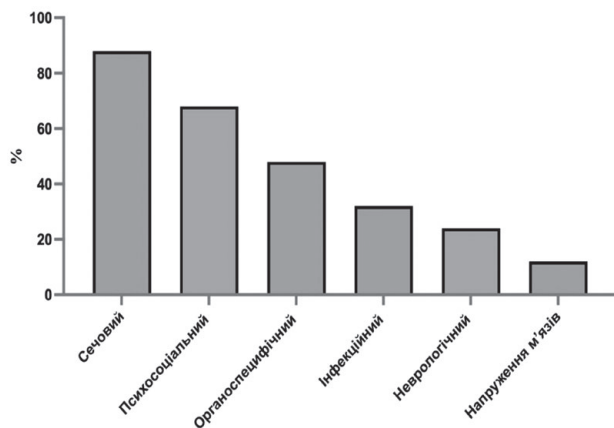


Рис. 2. Наявність симптомів за відповідними доменами UPOINT

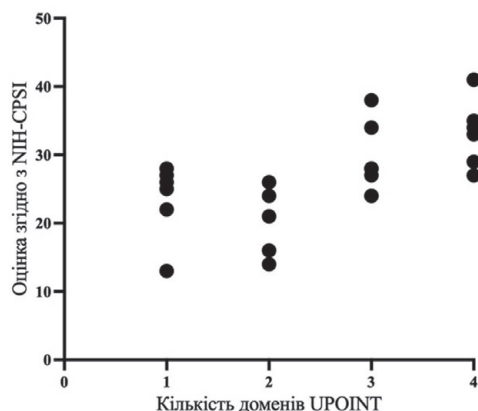


Рис. 3. Кореляційний зв'язок між оцінкою за NIH-CPSI та кількістю доменів UPOINT

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік пацієнтів, що взяли участь у дослідженні, становив $33,4 \pm 8,3$ року, середня тривалість симптомів – $14,3 \pm 8,9$ міс. Загальна оцінка згідно з NIH-CPSI серед пацієнтів становила $26,8 \pm 6,8$ бала, за підшкалою болю – $11,5 \pm 3,8$ бала, підшкалою сечовипускання – $7,2 \pm 1,8$ бала, підшкалою якості життя – $8,7 \pm 3,7$ бала. Пацієнтів з легким перебігом було 8,0%, середнім перебігом – 68,0%, тяжким перебігом – 24,0%.

Проведено розподіл пацієнтів за відповідними доменами згідно з UPOINT та отримано наступні дані:

- сечовий домен – 88,0%;
- психосоціальний домен – 68,0%;
- органоспецифічний домен – 48,0%;
- інфекційний – 32,0%;
- неврологічний – 24,0%;
- домен напруження м'язів – 12,0% (рис. 2).

Між оцінкою за NIH-CPSI та кількістю позитивних доменів згідно з UPOINT виявлено значний прямий кореляційний зв'язок ($r=0,61$; $p<0,001$) (рис. 3).

ВИСНОВКИ

Різноманіття теорій патогенезу та методів лікування свідчать про те, що ми стикаємося зі складним та невизначеним станом, який може залежати від різних етіологічних чинників чи їх комбінацій. Оскільки наразі не існує «універсального» методу лікування, застосовують різні протоколи лікування.

Огляд демонструє останні досягнення в розумінні патогенетичних ланок ХП/СХТБ, а також можливі механізми їхньої корекції. Безперечно, подальші дослідження повинні продовжуватися.

Підсумовуючи результати огляду літератури, було продемонстровано, що застосування індексу NIH-CPSI у поєднанні з клінічним фенотипуванням за класифікацією UPOINT може бути серйозним помічником у менеджменті складних пацієнтів з ХП/СХТБ.

Відомості про авторів

Кулик Софія Степанівна – лікар-уролог, сексопатолог, аспірант, кафедра загальної хірургії, урології та нейрохірургії, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці; тел.: (063) 674-55-29. *E-mail: sofii0207@gmail.com*
ORCID: 0009-0008-9278-2949

Федорук Олександр Степанович – д-р мед. наук, професор кафедри загальної хірургії, урології та нейрохірургії, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці; тел.: (050) 374-27-44. *E-mail: doc100@i.ua*
ORCID: 0000-0001-8816-3418

Information about the authors

Kulyk Sofia S. – urologist, sexologist, PhD student of the Department of General Surgery, Urology and Neurosurgery of the Bukovinian State Medical University, Chernivtsi; tel.: (063) 674-55-29. *E-mail: sofii0207@gmail.com*
ORCID: 0009-0008-9278-2949

Fedoruk Oleksandr S. – professor of the Department of General Surgery, Urology and Neurosurgery of the Bukovinian State Medical University, doctor of medical sciences, urologist, Chernivtsi; tel.: (050) 374-27-44. *E-mail: doc100@i.ua*
ORCID: 0000-0001-8816-3418

ПОСИЛАННЯ

1. Krieger JN, Riley DE, Cheah PY, Liang ML, Yuen KH. Epidemiology of prostatitis: new evidence for a world-wide problem. *World J Urol.* 2003;21(2):70-4. doi: 10.1007/s00345-003-0329-0.
2. Yebes A, Toribio-Vazquez C, Martinez-Perez S, Quesada-Clarke JM, Rodriguez-Serrano A, Alvarez-Maestro M, et al. Prostatitis: A Review. *Curr Urol Rep.* 2023;24(5):241-51. doi: 10.1007/s11934-023-01150-z.
3. Krieger JN, Nyberg L Jr, Nickel JC. NIH consensus definition and classification of prostatitis. *JAMA.* 1999;282(3):236-7. doi: 10.1001/jama.282.3.236.
4. Pena VN, Engel N, Gabrielson AT, Rabinowitz MJ, Herati AS. Diagnostic and Management Strategies for Patients with Chronic Prostatitis and Chronic Pelvic Pain Syndrome. *Drugs Aging.*

- 2021;38(10):845-86. doi: 10.1007/s40266-021-00890-2.
5. Nickel JC, Shoskes DA. Phenotypic approach to the management of the chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *BJU Int.* 2010;106(9):1252-63. doi: 10.1111/j.1464-410X.2010.09701.x.
6. Davis SN, Binik YM, Amsel R, Carrier S. Is a sexual dysfunction domain important for quality of life in men with urological chronic pelvic pain syndrome? Signs "UP-OINT" to yes. *J Urol.* 2013;189(1):146-51. doi: 10.1016/j.juro.2012.08.083.
7. Doiron RC, Shoskes DA, Nickel JC. Male CP/CPPS: where do we stand? *World J Urol.* 2019;37(6):1015-22. doi: 10.1007/s00345-019-02718-6.
8. Nickel JC, Stephens A, Landis JR, Chen J, Mullins C, van Bokhoven A, et al. Search for Microorganisms in Men with Urologic Chronic Pelvic Pain Syndrome: A Culture-Independent Analysis in the MAPP Research Network. *J Urol.* 2015;194(1):127-35. doi: 10.1016/j.juro.2015.01.037.
9. Mehik A, Leskinen MJ, Hellström P. Mechanisms of pain in chronic pelvic pain syndrome: influence of prostatic inflammation. *World J Urol.* 2003;21(2):90-4. doi: 10.1007/s00345-003-0334-3.
10. Pontari MA, Ruggieri MR. Mechanisms in prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *J Urol.* 2008;179(5):61-7. doi: 10.1016/j.juro.2008.03.139.
11. Wang J, Zhang B, Jiao Y, Xu Z, Qian B, Wang Q. Involvement of prostatic interstitial cells of Cajal in inflammatory cytokines-elicited catecholamines production: Implications for the pathophysiology of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome (CP/CPPS). *Biochem Biophys Res Commun.* 2018;503(2):420-7. doi: 10.1016/j.bbrc.2018.04.050.
12. Lee JH, Lee SW. Testosterone and Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome: A Propensity Score-Matched Analysis. *J Sex Med.* 2016;13(7):1047-55. doi: 10.1016/j.jsxm.2016.04.070.
13. Chen L, Bian X, Chen J, Meng J, Zhang M, Liang C. Immunological alterations in patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and experimental autoimmune prostatitis model: A systematic review and meta-analysis. *Cytokine.* 2021;141:155440. doi: 10.1016/j.cyt.2021.155440.
14. Kwon JK, Chang IH. Pain, catastrophizing, and depression in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Int Neurourol J.* 2013;17(2):48-58. doi: 10.5213/inj.2013.17.2.48.
15. Krsmanovic A, Tripp DA, Nickel JC, Shoskes DA, Pontari M, Litwin MS, et al. Psychosocial mechanisms of the pain and quality of life relationship for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome (CP/CPPS). *Can Urol Assoc J.* 2014;8(11-12):403-8. doi: 10.5489/cuaj.2179.
16. Westesson KE, Shoskes DA. Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and pelvic floor spasm: can we diagnose and treat? *Curr Urol Rep.* 2010;11(4):261-4. doi: 10.1007/s11934-010-0111-y.
17. Anderson RU, Sawyer T, Wise D, Morrey A, Nathanson BH. Painful myofascial trigger points and pain sites in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *J Urol.* 2009;182(6):2753-8. doi: 10.1016/j.juro.2009.08.033.
18. Thakkinian A, Attia J, Anothaisintawee T, Nickel JC. α -blockers, antibiotics and anti-inflammatories have a role in the management of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *BJU Int.* 2012;110(7):1014-22. doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11088.x.
19. Tripp DA, Nickel JC, Wang Y, Litwin MS, McNaughton-Collins M, Landis JR, et al. Catastrophizing and pain-contingent rest predict patient adjustment in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *J Pain.* 2006;7(10):697-708. doi: 10.1016/j.jpain.2006.03.006.
20. Nickel JC. *The Prostatitis Manual.* Chipping Norton: Bladon Medical Publishing; 2002. p. 29-55.
21. Nickel JC, Shoskes DA, Wagenlehner FM. Management of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome (CP/CPPS): the studies, the evidence, and the impact. *World J Urol.* 2013;31(4):747-53. doi: 10.1007/s00345-013-1062-y.
22. Treede RD, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, et al. Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *Pain.* 2019;160(1):19-27. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001384.
23. Tripp DA, Nickel JC, Shoskes D, Koljuskov A. A 2-year follow-up of quality of life, pain, and psychosocial factors in patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and their spouses. *World J Urol.* 2013;31(4):733-9. doi: 10.1007/s00345-013-1067-6.
24. Zhang J, Liang C, Shang X, Li H. Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome: A Disease or Symptom? Current Perspectives on Diagnosis, Treatment, and Prognosis. *Am J Mens Health.* 2020;14(1):1557988320903200. doi: 10.1177/1557988320903200.
25. Magistro G, Wagenlehner FM, Grabe M, Weidner W, Stief CG, Nickel JC. Contemporary Management of Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome. *Eur Urol.* 2016;69(2):286-97. doi: 10.1016/j.eururo.2015.08.061.
26. Franco JVA, Turk T, Jung JH, Xiao YT, Iakhno S, Garrote V, Vietto V. Non-pharmacological interventions for treating chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a Cochrane systematic review. *BJU Int.* 2019;124(2):197-208. doi: 10.1111/bju.14492.
27. Sun Y, Liu Y, Liu B, Zhou K, Yue Z, Zhang W, et al. Efficacy of Acupuncture for Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome: A Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 2021;174(10):1357-66. doi: 10.7326/M21-1814.
28. Yuan P, Ma D, Zhang Y, Gao X, Liu Z, Li R, et al. Efficacy of low-intensity extracorporeal shock wave therapy for the treatment of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Neurourol Urodyn.* 2019;38(6):1457-66. doi: 10.1002/nau.24017.
29. Liu BP, Wang YT, Chen SD. Effect of acupuncture on clinical symptoms and laboratory indicators for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol.* 2016;48(12):1977-91. doi: 10.1007/s11255-016-1403-z.
30. Anderson RU, Wise D, Nathanson BH. Chronic Prostatitis and/or Chronic Pelvic Pain as a Psychoneuromuscular Disorder: A Meta-analysis. *Urology.* 2018;120:23-9. doi: 10.1016/j.urolgy.2018.07.022.
31. Urits I, Callan J, Moore WC, Fuller MC, Renschler JS, Fisher P, et al. Cognitive behavioral therapy for the treatment of chronic pelvic pain. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2020;34(3):409-26. doi: 10.1016/j.bpa.2020.08.001.
32. Riegel B, Bruenahl CA, Ahayi S, Bingel U, Fisch M, Löwe B. Assessing psychological factors, social aspects and psychiatric co-morbidity associated with Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome (CP/CPPS) in men – a systematic review. *J Psychosom Res.* 2014;77(5):333-50. doi: 10.1016/j.jpsychores.2014.09.012.
33. Bordeianou LG, Anger JT, Boutros M, Birnbaum E, Carmichael JC, Connell KA, et al. Measuring Pelvic Floor Disorder Symptoms Using Patient-Reported Instruments: Proceedings of the Consensus Meeting of the Pelvic Floor Consortium of the American Society of Colon and Rectal Surgeons, the International Continence Society, the American Urogynecologic Society, and the Society of Urodynamics, Female Pelvic Medicine and Urogenital Reconstruction. *Female Pelvic Med Reconstr Surg.* 2020;26(1):1-15. doi: 10.1097/SPV.0000000000000817.
34. Shulyak A, Gorpynchenko I, Drannik G, Poroshina T, Savchenko V, Nurimanov K. The effectiveness of the combination of rectal electrostimulation and an antidepressant in the treatment of chronic abacterial prostatitis. *Cent European J Urol.* 2019;72(1):66-70. doi: 10.5173/cej.2018.1719.
35. Franco JVA, Turk T, Jung JH, Xiao YT, Iakhno S, Tiraepgui FI, et al. Pharmacological interventions for treating chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a Cochrane systematic review. *BJU Int.* 2020;125(4):490-6. doi: 10.1111/bju.14988.
36. Gorpynchenko I, Nurimanov K, Poroshina T, Savchenko V, Drannik G, Shulyak A. Antibiotic therapy effectiveness as an outcome predictor of complex treatment in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Cent European J Urol.* 2021;74(2):241-8. doi: 10.5173/cej.2021.0195.R2.
37. Pontari MA, Krieger JN, Litwin MS, White PC, Anderson RU, McNaughton-Collins M, et al. Pregabalin for the treatment of men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med.* 2010;170(17):1586-93. doi: 10.1001/archinternmed.2010.319.
38. Strauss AC, Dimitrakov JD. New treatments for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Nat Rev Urol.* 2010;7(3):127-35. doi: 10.1038/nrurol.2010.4.
39. Deng W, Du X, Zhou W, Mei X, Tian Y, Chen L, et al. Systematic review and meta-analysis: α -adrenergic receptor blockers in chronic prostatitis. *Ann Palliat Med.* 2021;10(9):9870-78. doi: 10.21037/apm-21-2160.
40. Matsukawa Y, Naito Y, Funahashi Y, Ishida S, Fujita T, Tochigi K, et al. Comparison of cernitin pollen extract vs tadalafil therapy for refractory chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: A randomized, prospective study. *Neurourol Urodyn.* 2020;39(7):1994-2002. doi: 10.1002/nau.24454.
41. Shoskes DA, Nickel JC, Rackley RR, Pontari MA. Clinical phenotyping in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and interstitial cystitis: a management strategy for urologic chronic pelvic pain syndromes. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2009;12(2):177-83. doi: 10.1038/pcan.2008.42.

Стаття надійшла до редакції 24.05.2024. – Дата першого рішення 29.05.2024. – Стаття подана до друку 26.06.2024

Ортопедичні прояви дегенеративного меланозу (Клінічний випадок)

М. Д. Процайло, В. Г. Дживак, І. М. Горішний, Т. В. Гаріян, С. В. Кучер, А. М. Продан
Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

Синдром Блоха–Сульцбергера є рідкісним спадковим захворюванням, обумовленим мутацією в гені IKBKG/NEMO, зчепленою з Х-хромосою. Хвороба проявляється строкатою пігментацією шкіри та може супроводжуватися вродженими деформаціями, зокрема клишоногістю.

Це спадкове захворювання передається за домінуючим типом успадкування і зазвичай спостерігається у дівчаток. У чоловіків воно рідше відзначається через смертельність мутації для плода чоловічої статі. Хоча синдром Блоха–Сульцбергера є рідкісним захворюванням, дослідження його молекулярних механізмів та розвиток нових методів лікування можуть сприяти покращенню прогнозу для хворих.

У статті описано клінічний випадок синдрому Блоха–Сульцбергера у дитини та надана оцінка результатів хірургічного втручання. Проведена діагностика дитини із цим синдромом підтвердила наявність таких характерних ознак, як строката пігментація шкіри, вроджені деформації стопи та інші аномалії. Проведено хірургічну корекцію деформацій методом Зацепіна, що дозволило відновити правильне положення стопи та покращити якість життя пацієнта. Дослідження молекулярних механізмів синдрому може сприяти кращому розумінню патогенезу та розробленню нових методів лікування і профілактики. Клінічні випробування нових лікарських засобів та хірургічних методик є важливими для вдосконалення лікування хворих та оцінювання їх ефективності та безпеки у довгостроковій перспективі. Тривалі спостереження за пацієнтами із синдромом Блоха–Сульцбергера допоможуть виявити ризики та ускладнення, що виникають у зв'язку з патологією, та розробити стратегії їх попередження та управління. Додаткові методи діагностики та лікування, а також подальше дослідження цієї рідкісної патології мають великий потенціал у поліпшенні прогнозу хворих та зменшенні впливу хвороби на їхнє життя.

Ключові слова: синдром Блоха–Сульцбергера, клишоногість, вроджені деформації, пігментні плями, клінічний випадок, хірургічне лікування.

Orthopedic manifestations of degenerative melanosis (Clinical case report)

M. D. Protsailo, V. H. Dzhyvak, I. M. Horishniy, T. V. Hariyan, S. V. Kucher, A. M. Prodan

Bloch-Sulzberger syndrome is a rare hereditary disease caused by a mutation in the IKBKG/NEMO gene linked to the X chromosome. The disease manifests itself in the form of mottled skin pigmentation and can be accompanied by congenital deformities, including clubfoot.

This hereditary disease is transmitted by the dominant type of inheritance and is usually observed in girls. In men, it is less common due to the lethality of the mutation for the male fetus. In some cases, the syndrome may be accompanied by congenital deformities such as clubfoot.

Although Bloch-Sulzberger syndrome is a rare disease, research into its molecular mechanisms and the development of new treatments may help improve the prognosis for patients. The aim of the study was to review a clinical case of Bloch-Sulzberger syndrome in a child and to evaluate the results of surgical intervention. The diagnosis of a child with this syndrome confirmed the presence of characteristic signs: variegated skin pigmentation, congenital deformities of the foot and other anomalies. Surgical correction of the deformities using the Zatschin method was applied, which helped to restore the correct position of the foot and improve the patient's quality of life. Research into the molecular mechanisms of the syndrome may contribute to a better understanding of the pathogenesis and the development of new treatments and prevention methods. Clinical trials of new medications and surgical techniques are important to improve patient care and assess their efficacy and safety in the long term. Long-term follow-up of patients with this syndrome will help identify risks and complications arising from the pathology and develop strategies for their prevention and management. The development of additional diagnostic and treatment methods, as well as further research into this rare pathology, has great potential to improve the prognosis of patients and reduce the impact of the disease on their lives.

Keywords: Bloch-Sulzberger syndrome, clubfoot, congenital deformities, age spots; clinical case, surgical treatment.

Синдром Блоха–Сульцбергера (s. Bloch–Sulzberger), сімейний хроматоформний невус, пігментний дерматоз, дегенеративний меланоз – спадкове захворювання, що об'єднується в групу ембріопатій, зчеплене з Х-хромосою і має домінуючий тип передачі. Виникає внаслідок мутації в ділянці Хq28, розташованій у гені IKBKG/NEMO [1, 2]. Частота цього синдрому становить 1 дитина на 50 тис. новонароджених.

Останнім часом спостерігається тенденція до збільшення кількості дітей із синдромом Блоха–Сульцбергера як серед дівчаток, так і серед хлопчиків. Щороку у світі діагностують понад 28 нових випадків захворювання. Переважно на цю недугу страждають дівчатка (від 92% до 97%) і надзвичайно рідко – хлопчики, оскільки така мутація для плода чоловічої статі є смертельною [3]. Це можна пояснити соматичним мозаїцизмом, гі-

поморфними мутаціями або наявністю додаткової Х-хромосоми як при синдромі Клайнфельтера [4].

Остаточна причина цієї хвороби невідома. Зокрема, вважають, що мутація гена ІКВКГ, який розташований у локусі Хq28 Х-хромосоми, причетний до регулювання великої кількості генів в усіх клітинах ектодермального походження (шкіра, сітківка ока, зуби, волосся, центральна нервова система), що обумовлює велике різноманіття клінічних проявів цієї недуги [5].

Шкірні ознаки хвороби проявляються одразу після народження і мають певну закономірність. Виокремлюють чотири стадії патологічного процесу. Перші ознаки захворювання виявляють у перші 2 тиж життя новонародженого. Спочатку спостерігається везикуло-бульозний висип, що трансформується у каротатичні бляшки. У віці 12–40 тиж виникають пігментні плями в пахових, пахвинних ділянках, що поступово зникають, але з'являються лінійні, атрофічні депігментовані зони шкірних покривів кінцівок, що у дорослих є яскравою та незаперечною ознакою цього синдрому. З характерними шкірними змінами часто відбуваються інші ектодермальні вади розвитку. З боку нервової системи – епілепсія, олігофренія, парези, спастичні паралічі, розумова відсталість. З боку кісткової системи – деформації грудної клітки, вроджений вивих стегна, додатковий сосок, атрофія зубів, нігтьових пластинок, алопеція. Спостерігаються також інші прояви захворювання – косокісткість, ністагм, кератит, катаракта, відшарування сітківки, атрофія зорового нерва [6–8]. Чітких діагностичних критеріїв для цього синдрому не існує, тому діагностика базується на ретельному обстеженні дитини.

Ознаки хвороби мають велику різноманітність, навіть у членів однієї родини, що утруднює своєчасну діагностику цього синдрому [9]. Однак у деяких пацієнтів із синдромом Блоха–Сульцбергера можуть спостерігатися симптоми, що перетинаються з певними захворюваннями сполучної тканини через широкий спектр наслідків генетичної мутації. Наприклад, у деяких випадках повідомлялося про аномалії шкіри та суглобів. Крім того, дисплазії сполучної тканини можуть мати схожі клінічні ознаки з різними генетичними синдромами, що ускладнює встановлення точного діагнозу та лікування [10, 11]. Етіопатогенетичне лікування робить тільки перші скромні кроки. Загалом здійснюють симптоматичну, кератолітичну терапію, профілактику інфекційних захворювань шкіри, корекцію зору (кріотерапія сітківки, лазерна фотокоагуляція, антиваскулярний ендотеліальний фактор росту, корекція склери та інші), деформацій грудної клітки, хребта, кінцівок. Важко лікуються захворювання центральної нервової системи – епілепсія, розумова відсталість, парези. Прогноз при легких формах синдрому Блоха–Сульцбергера відносно сприятливий [12–14].

У цьому дослідженні був проведений огляд клінічного випадку синдрому Блоха–Сульцбергера у дитини віком 12 років, а також оцінка результатів хірургічного втручання. Клінічний огляд дитини прове-

дено з урахуванням пренатального розвитку. Виконано ретельне обстеження для встановлення діагнозу, включаючи додаткові діагностичні процедури, такі, як рентгенографія.

Перед проведенням будь-яких медичних втручання було отримано письмову згоду від батьків дитини, яка включала повне роз'яснення мети, ризиків і можливих наслідків дослідження та лікувальних процедур, що планувались у рамках цього клінічного випадку. Обстеження та інтервенції, проведені під час клінічного випадку, відповідали сучасним медичним стандартам і біоетичним нормам, визнаним у медичній практиці. Це включало детальний моніторинг стану здоров'я пацієнта, регулярні консультації з батьками щодо прогресу лікування і можливості зміни лікувальної стратегії за необхідності.

Клінічний приклад

Дитина, 12 років, від першої доношеної вагітності. Акушерський анамнез без особливостей. Одразу після народження на тілі дитини виявлено строкату пігментацію шкіри коричневого кольору, яке нагадувало листя папороті, що не було несподіванкою для батьків. Таке саме розкішне шкірне «татування» мав прадід, дід, батько а тепер і син (рис. 1).

Мереживо посиленої пігментації шкіри чергувалося з лінійними ділянками атрофованої і менш забарвленої шкіри. Пігментні візерунки не випинали над поверхнею, ознак запалення не було. Такі плями нагадували татування на шкірі і покривали практично усе тіло, включаючи обличчя і волосисту частину голови. Волоссяний покрив голови був рідким, ламким. Біля основи мушлі лівого вуха виявили лійкоподібну норичку 0,1×0,2 см, яка закінчувалася фіброзною перетинкою (рис. 2).

Під час огляду виявлено виражену кульгавість на праву ногу. Права стопа приведена до середини, супінована (підшва повернута до середини), передній відділ стопи сильно опущений (еквінусна установка). Вивести стопу у правильне положення неможливо – корекція відсутня. Рухи суглобів стопи та гомілково-ступневого суглоба були у межах 5–10 градусів. Мускулатура правої гомілки атрофована на 4 см, стегна на 2 см порівняно з лівою ногою. Відносне подовження правої ноги до 4 см



Рис. 1. Масивний дегенеративний меланоз

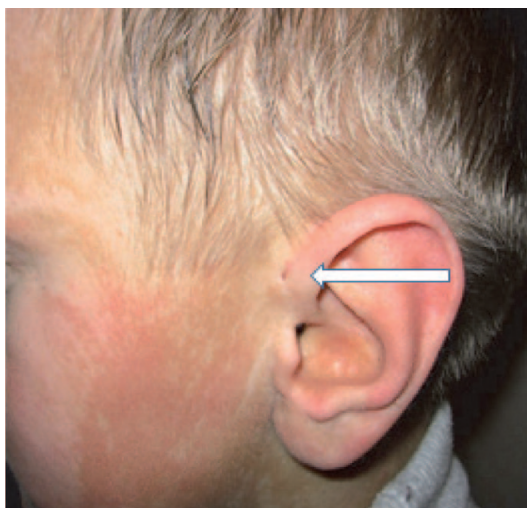


Рис. 2. Зміни шкіри обличчя та волосяної частини голови



Рис. 3. Стан після операції. Атрофія правої гомілки. Вкорочення ноги на 3 см

Етапи операції для лікування деформації стопи

Етап	Опис
Перший етап	Підшкірна фасціотомія сильно напруженого та вкороченого апоневрозу підшви
Другий етап	Подовжено сухожилля заднього великогомілкового і загального згинача пальців стопи
Третій етап	Розтин зв'язок між таранною, п'яtkовою і великогомілковою кістками. Проведено пересічення сухожилля дельтоподібної зв'язки біля внутрішньої щиколотки стопи. Мобілізація таранної кістки
Четвертий етап	Z-подібний розтин ахіллового сухожилля з наступним його подовженням у положенні максимальної корекції стопи. Виконано перерізання зв'язки між великогомілковою, таранною і п'яtkовою кістками, проведено розтин листка задньої фасції строго по середній лінії над гомілково-ступневим суглобом

внаслідок максимального розгинання стопи у гомілково-ступневому суглобі (еквінус). Права половина таза припіднята, що зумовило компенсаторне викривлення хребта. Шкіра гомілок вкрита довгими депігментованими лінійними зонами з невеликими ділянками підвищеної пігментації. Ліва стопа сплюснена, викривлена до середини (вальгус). У процесі росту деформація правої стопи посилювалася, погіршувалася хода, спостерігається викривлення хребта. Батьки побачили, що дитина не «виходиться» і тому звернулися по медичну допомогу, коли хлопчику було 7 років.

Після ретельного обстеження було встановлено клінічний діагноз: синдром Блоха–Сульцбергера. Правобічна вроджена клишоногість тяжкого ступеня із стійкими функціональними розладами. Неструктурований сколіоз. Плосковальгусна деформація лівої стопи. З метою лікування була проведена операція за методом Зацепіна на правій стопі. Етапи операції представлені у таблиці.

Після операції стопі надали правильного положення. Сумарне вкорочення лівої ноги – 3 см, стопи – 2 см (рис. 3). Компенсація дефекту ортопедичним взуттям.

Хода нормалізувалася, викривлення хребта зникло. Здійснюється щорічний моніторинг стану здоров'я дитини.

Якщо вкорочення буде прогресувати і становитиме понад 5 см, тоді можлива планова операція – тимчасовий епіфізіодез зон росту лівої ноги з метою тимчасового припинення росту здорової ноги, щоб вирівняти довжину кінцівок.

ВИСНОВКИ

Синдром Блоха–Сульцбергера є рідкісним спадковим захворюванням, що об'єднується в групу ембріопатій. Він спричиняє строкату пігментацію шкіри, а також може супроводжуватися вродженими деформаціями, такими, як клишоногість. Хірургічне втручання за описаним методом є ефективним методом корекції вроджених деформацій (клишоногість).

Відновлення правильного положення стопи дозволяє покращити якість життя пацієнта та уникнути подальшого прогресування патології. Щорічний моніторинг стану здоров'я дитини після хірургічного лікування є важливим для вчасного виявлення можливого прогресування вроджених деформацій та прийняття відповідних рішень щодо подальшого лікування, таких, як тимчасовий епіфізіодез.

Перспективи подальших досліджень. Подальші дослідження молекулярних механізмів, що лежать в основі синдрому Блоха–Сульцбергера, дозволять краще зрозуміти патогенез цього захворювання та розробити нові методи лікування і профілактики. Необхідно надалі проводити клінічні випробування нових медикаментів або хірургічних методик для лікування та оцінювання їхньої ефективності та безпеки у довгостроковій перспективі. Проведення довгострокових спостережень за пацієнтами із синдромом Блоха–Сульцбергера дозволить визначити ризики та ускладнення, що виникають у зв'язку з цією патологією, і розробити стратегії їх попередження та управління.

Відомості про авторів

Процайло Михайло Дмитрович – канд. мед. наук, доц., кафедра дитячих хвороб з дитячою хірургією, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України; тел.: (067) 848-68-72. *E-mail: protsaylo@tdmu.edu.ua*

ORCID: 0000-0003-1710-3172

Дживак Володимир Георгійович – д-р філософії (медицина), асистент, кафедра дитячих хвороб з дитячою хірургією, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України; тел.: (066) 038-37-14. *E-mail: djyvak@tdmu.edu.ua*

ORCID: 0000-0002-4885-7586

Горішний Ігор Мирославович – канд. мед. наук, доц., кафедра дитячих хвороб з дитячою хірургією, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України. *E-mail: gorishniy@tdmu.edu.ua*

ORCID: 0000-0002-7109-4652

Гаріян Тетяна Вікторівна – канд. мед. наук, доц., кафедра дитячих хвороб з дитячою хірургією, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України. *E-mail: garijantv@tdmu.edu.ua*

ORCID: 0000-0002-9882-9831

Кучер Світлана Вікторівна – канд. мед. наук, доц., кафедра пропедевтики внутрішньої медицини та фізіотерапії, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України. *E-mail: kuchersv@tdmu.edu.ua*

ORCID: 0000-0003-1026-9567

Продан Андрій Михайлович – канд. мед. наук, доц., кафедра хірургії факультету післядипломної освіти, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України. *E-mail: prodan@tdmu.edu.ua*

ORCID: 0000-0002-6052-192X

Information about the authors

Protsailo Mykhailo D. – PhD, MD, Associate Professor of department of Children's Diseases and Pediatric Surgery I. Horbachevsky Ternopil National Medical University; tel.: (067) 848-68-72. *E-mail: protsaylo@tdmu.edu.ua*

ORCID: 0000-0003-1710-3172

Dzhyvak Volodymyr G. – PhD (Medicine), MD, Assistant Professor of department of Children's Diseases and Pediatric Surgery I. Horbachevsky Ternopil National Medical University; tel.: (066) 038-37-14. *E-mail: djyvak@tdmu.edu.ua*

ORCID: 0000-0002-4885-7586

Horishniy Ihor M. – PhD, MD, Associate Professor of department of Children's Diseases and Pediatric Surgery I. Horbachevsky Ternopil National Medical University. *E-mail: gorishniy@tdmu.edu.ua*

ORCID: 0000-0002-7109-4652

Hariyan Tetyana V. – PhD, MD, Associate Professor of department of Children's Diseases and Pediatric Surgery I. Horbachevsky Ternopil National Medical University. *E-mail: garijantv@tdmu.edu.ua*

ORCID: 0000-0002-9882-9831

Kucher Svitlana V. – PhD, MD, Associate Professor of department of Internal Medicine Propedeutics and Phthisiology I. Horbachevsky Ternopil National Medical University. *E-mail: kuchersv@tdmu.edu.ua*

ORCID: 0000-0003-1026-9567

Prodan Andrii M. – PhD, MD, Associate Professor of the Department of Surgery, Faculty of Postgraduate Education, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University. *E-mail: prodan@tdmu.edu.ua*

ORCID: 0000-0002-6052-192X

ПОСИЛАННЯ

- Marques GF, Tonello CS, Sousa JM. Incontinentia pigmenti or Bloch-Sulzberger syndrome: a rare X-linked genodermatosis. *An Bras Dermatol.* 2014;89(3):486-9. doi: 10.1590/abd1806-4841.20143043.
- Vashchylin GV, Gagalovska LA, Hnativ MM, Zagorulko TD, Tandura NG, Melnychuk OA, et al. A case of pigment incontinence (flea-salzberger syndrome) in a newborn child. *Neonatal Surg Perinatal Med.* 2012;2(1):106-09.
- Yadlapati S, Tripathy K. Incontinentia Pigmenti (Bloch-Sulzberger Syndrome) [Internet]. In: StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK578194/>.
- Song JY, Na CH, Chung BS, Choi KC, Shin BS. A Case of a Surviving Male Infant with Incontinentia Pigmenti. *Ann Dermatol.* 2008;20(3):134-7. doi: 10.5021/ad.2008.20.3.134.
- D'Esposito M, Ciccodicola A, Gianfrancesco F, Esposito T, Flagiello L, Mazzarella R, et al. A synaptobrevin-like gene in the Xq28 pseudoautosomal region undergoes X inactivation. *Nat Genet.* 1996;13(2):227-9. doi: 10.1038/ng0696-227.
- Nirmalasari DA, Tabri F, Waspodo N, Rimayani S, Adriani A. Incontinentia pigmenti / Bloch-Sulzberger syndrome: a case report. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat.* 2022;31(1):39-41. doi: 10.15570/actaapa.2022.5.
- Melek MN, Chalbi M, Zouaoui W, Chamli MA. Dental Management in Children with Incontinentia Pigmenti (Bloch-Sulzberger Syndrome): Case Reports and Literature Review. *Saudi J Oral Dent Res.* 2023;8(10):313-8. doi: 10.36348/sjodr.2023.v08i10.002.
- Pereira MA, Mesquita LA, Budel AR, Cabral CS, Feltrim Ade S. X-linked incontinentia pigmenti or Bloch-Sulzberger syndrome: a case report. *An Bras Dermatol.* 2010;85(3):372-5. doi: 10.1590/s0365-05962010000300013.
- Mühlenstädt E, Eigelshoven S, Hoff NP, Reifenberger J, Homey B, Bruch-Gerharz D. Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger-Syndrom) [Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome)]. *Hautarzt.* 2010;61(10):831-3. doi: 10.1007/s00105-010-2046-0.
- Protsailo MD, Fedortsiv OY, Dzhyvak VG, Krycky IO, Hoshchynskiy PV, Horishnyi IM, et al. Clinical features of connective tissue dysplasia, osgood-schlatter disease and multiple cortical disorders in a child. *Wiad Lek.* 2023;76(8):1854-60. doi: 10.36740/WLek202308120.
- Poziomczyk CS, Recuero JK, Bringhenti L, Maria FD, Campos CW, Travi GM, et al. Incontinentia pigmenti. *An Bras Dermatol.* 2014;89(1):26-36. doi: 10.1590/abd1806-4841.20142584.
- Succi IB, Rosman FC, Oliveira EF. Do you know this syndrome? *An Bras Dermatol.* 2011;86(3):608-10. doi: 10.1590/s0365-05962011000300037.
- Kenrick S, Woffendin H, Jakins T, Shuttleworth SG, Mayer E, Greenhalgh L, et al. Survival of male patients with incontinentia pigmenti carrying a lethal mutation can be explained by somatic mosaicism or Klinefelter syndrome. *Am J Hum Genet.* 2001;69(6):1210-7. doi: 10.1086/324591.
- Dominguez-Reyes A, Aznar-Martin T, Cabrera-Suarea E. General and dental characteristics of Bloch-Sulzberger syndrome. Review of literature and presentation of a case report. *Med Oral.* 2002;7(4):293-7.

Стаття надійшла до редакції 16.05.2024. – Дата першого рішення 22.05.2024. – Стаття подана до друку 19.06.2024

Impact of COVID-19 on male reproductive function (Literature review)

O. D. Nikitin, M. D. Kvach, P. P. Dezhniuk, M. O. Yasynetskyi

O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

Pandemic of Coronavirus disease 2019 (COVID-19) has dramatically changed the human everyday lifestyle and impacted the quality of life. After recovery from the viral infection, reconvalescents often suffer postponed complications in different organs and systems.

Recently, numerous reports have been published on post-COVID-19 effects on semen quality and male fertility. The aim of present study is to analyze contemporary publications dedicated to the influence of Coronavirus disease 2019 and anti-COVID-19 vaccination on semen parameters.

28 latest articles from SCOPUS database published in 2021-2024 have been analyzed. All researchers came to a conclusion about harmful influence of Severe Acute Respiratory Syndrome-related Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection on semen volume, total sperm count, concentration, motility/viability and DNA fragmentation. Downregulation of specific proteins responsible for normal male fertility has been registered. Some authors did not find the statistical correlation between COVID-19 onset and semen volume, concentration and progressive sperm motility. All of them agree that the specified changes in sperm parameters are temporary with tendency to normalization over time.

Accordingly to analyzed papers, the terms of semen restoring may vary from 3 months and beyond. Hence, there is strong evidence that SARS-CoV-2 infection leads to worsening of semen quality thereby may damage male reproductive function. Gradual restoration of semen parameters has been registered with different terms to normalization. There is no confirmation of harmful effects of anti-COVID-19 vaccines on the semen quality.

Keywords: COVID-19, semen quality, anti-COVID-19 vaccines, DNA fragmentation, fertility.

Pandemic of Coronavirus disease 2019 (COVID-19) has dramatically changed the human everyday lifestyle everywhere in the world and has negatively impacted the quality of life. Epidemic restrictions damaged social intercommunication between the people while even after recovery from the viral infection, reconvalescents often suffer postponed complications in different organs and systems. There is a possibility that Severe Acute Respiratory Syndrome-related Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) has an impact on sexual life, erectile function and reproductive system in males [1, 2].

Recently, numerous reports have been appeared about post-COVID-19 effects on semen quality, male fertility and sexual life.

The aim of present study is to analyze contemporary publications dedicated to the influence of Coronavirus disease 2019 and anti-COVID-19 vaccination on semen quality. Using the comparative analysis method, we analyzed 28 articles from the SCOPUS database, which were published in 2021-2024 on the study of spermatogenesis indicators in COVID-19 reconvalescents and/or in men vaccinated against Coronavirus infection.

A single-stranded RNA virus is a cause of SARS-CoV-2. This virus belongs to the Sarbecovirus subgenus of the Coronaviridae family, and it is the 7th Coronavirus which can infect humans [3]. The main COVID-19 symptoms are: different grades of fever, intensive cough, fatigue, loss of smell and/or taste. Abovementioned symptoms may be associated with headache, muscle aches, sore throat, diarrhea, skin rashes, red or irritated eyes and onset of different mental disorders. The dangerous COVID-19 signs may be considered as: difficulty to breath, confusion, chest pain, reduced mobility and complicated speech. A part of COVID-19 patients experience heart attacks or strokes up to 12th month after laboratory recovery, with increased risk of development of type 1 diabetes or dementia [4-6].

The COVID-19 pandemic led to increased changes and challenges for personals' sexual behaviors. Sexual arousal and desire declined in both genders, especially in females characterized by the increase usage of sex toys and masturbating. Difficulties in finding a sexual partner and organizing leisure time are also evident [7]. Couples predominately had a decrease in the frequency of sexual intercourse during the COVID-19 pandemic and moderate level of quality of sexual life compared to their experience in pre-pandemic era [8]. It is obvious that the above factors have a negative impact on the reproductive health of society. The length of lockdowns was the variable that had the stronger correlation with decrease of birthrate in 13 among of 24 European countries [9].

But not only social restrictions and behavioral issues may affect reproductive health in couples. Healthy male sperm is prerequisite of successful pregnancy and childbirth. Numerous environmental factors and pathogens including viral and sexually transmitted infections are known as harmful for semen [10, 11]. Since 2020, the influence of SARS-CoV-2 on human semen became a topic of intensive clinical investigations.

Original study by G.G.G. Donders et al. (2022) revealed that SARS-CoV-2 RNA was not detected in semen either shortly after infection neither at a later time (mean follow up was 53 days).

However, mean progressive sperm motility was reduced in 60% of participants tested within one month after COVID-19, 37% of cases tested between 1 to 2 months after infection, and 28% of samples tested 2 months after COVID-19. Mean semen count was reduced in 37% of men tested twithin 1 month after COVID-19, 29% of cases tested from the first to second month after viral infection, and 6% of participants tested 2 months after COVID-19. Since SARS-CoV-2 RNA was not detected in semen, authors resumed that sperm in men with COVID-19 is pathologic but not contagious [12].

R. Núñez-Calonge et al. (2023) informed that in comparison with pre-Covid spermogram indicators, after recovery from COVID infection, reconvalescents have a lower concentration of spermatozoa and a lower number of actively motile spermatozoa without significant changes in sperm morphology. The total number of spermatozoa was found to be the parameter most negatively affected by the Coronavirus infection. In half of the subjects, this indicator was 57% lower than the pre-Covid values. The negative impact of COVID-19 on sperm concentration and motility did not improve over time, but rather was more pronounced in samples examined 100 days after recovery [13].

Males who have been recovered from mild and/or severe COVID-19 demonstrated reducing of semen volume, decrease of total sperm counts, and impaired sperm motility/viability. Interestingly that all registered changes returned to their baselines after three or more months after COVID-19 recovery [14]. Even a moderate COVID-19 infection may be a cause of azoospermia that rapidly reverses as the infection wanes [15].

D. A. Paira et al. (2023) informed that asymptomatic SARS-CoV-2 infection caused sudden oligoasthenoazoospermia, even reaching azoospermia, which gradually evolved into persistent severe oligonecrozoospermia, combined with oxidative stress and semen inflammation. Principally, that abovementioned semen changes developed in man without hormonal imbalances, urogenital infections or other factors that may cause them including exposure to high temperature or radiation/toxins/pollutants [16].

It has been considered that firstly, production of spermatozoa is decreased by temporary immune-mediated arrest of active meiosis, and thereafter immune-induced semen DNA fragmentation blocks fertilization if transferred to the oocyte. Abovementioned processes are temporary, thus semen characteristics come back to baseline after recovery. Immunological mechanism of post-COVID infertility consists of binding the IgA and IgG with spermatozoa with subsequent coating them with anti-IgA or anti-IgG antibodies [17].

Analyzing semen samples from 36 COVID-19 males and 45 control subjects, B. Hu et al. (2022) concluded that males with recovery time of ≥ 120 and < 150 days have a lower total sperm count than Controls while the males with recovery time more than 150 days demonstrated no differences with Controls [18]. The similar design retrospective comparative study was performed by A.S. Abdelaziz & A.M. Ghoneem (2024). Of the 134 participants, 44 (32.83%) were asymptomatic COVID-19-positive, 68 (50.74%) had mild-to-moderate symptomatic COVID-19, and 22 (16.41%) had severe symptomatic COVID-19. Researchers have found that after 2 yrs of observation there was no principal long-term change between pre- and post-infections in testicular size, sex hormonal level and sperm parameters [19].

P. Dai et al. (2023) suggested that SARS-CoV-2 infection disrupted the Hypothalamic-pituitary-gonadal (HPG) axis which had negative impacts on the epididymis and spermatogenesis [20].

C. Cakir et al. (2023) analyzed retrospectively 342 semen analyses before and after COVID-19. Authors registered the significant decrease in total sperm count per ejaculate, reduce of semen volume, progressive motile sperm count, total motile sperm count, and number of spermatozoa with normal sperm morphology after infection comparing with their own respective parameters before COVID-19. Study indicate that fever during the COVID-19 infection had a negative impact on sperm quality, especially sperm concentration, unlike in men without fever [21].

COVID-19-induced fever may be considered as one of the important causes of pathospermia, but the intensity of influence

of fever on semen quality requires further investigation. Moreover, further researches are required to find the strict mechanisms by which SARS-CoV-2 infection impacts the male reproductive function/fertility and to estimate the terms of post-COVID semen regeneration [22].

Q.F. Zhang et al. (2024) have been analyzed the semen parameters in 85 males within six months before COVID-19, within three months after COVID-19 onset, and at 3–6 month after recovery of viral infection. The results demonstrated that total sperm count and sperm were much lower after viral infection than before it. The gradual restoration of sperm characteristics within 3–6 months after recovery was noted [23].

There is a possibility to accelerate semen recovery after COVID-19. J. Aschauer et al. (2023) performed the prospective research aimed to evaluate the effectiveness and safety of micronutrient drug for improving of semen parameters in COVID-19 reconvalescents. Preparation contained L-arginine, L-carnitine, folic acid, coenzyme Q10, zinc, vitamin E, selenium and glutathione. Authors informed that after 3 months of micronutrient supplementation semen parameters in the study group improved rather than in Controls without nutritional support. There was a proved increase in overall ($p = 0.05$) and progressive ($p = 0.014$) motility as well as in the vitality ($p = 0.0004$) of spermatozoa at the 3rd month of treatment while in Controls there were no significant changes in any semen parameter [24].

L. A. Jiménez-López et al. (2023) reported that semen volume (COVID-19: 1.9 mL vs Controls: 2.5 mL; $p < 0.05$) and sperm concentration (COVID-19: $41.5 \times 10^6/\text{mL}$ vs Controls: $59 \times 10^6/\text{mL}$ vs. COVID-19; $p < 0.005$) were statistically lower in COVID-19 reconvalescents, but changes were within normal WHO limits and not critical [25].

Meta-analysis performed by X. Lan et al. (2023) demonstrates that the semen volume (normal considered as 2–6 ml) of participants in the COVID-19 test group was a little bit lower than normal rate, but the difference was statistically insignificant ($RR = -0.10$ [$-0.45, 0.26$], $Z = 0.52$, $P = 0.60$). Available data demonstrates that the sperm count in males from COVID-19 group was lower than that of the Controls with statistically significant difference. The sperm count of the males with COVID-19 was statistically decreased compared with the controls ($RR = -45.28$ [$-66.38, -24.19$], $Z = 4.21$, $P = 0.0001$). However, the real influence of COVID-19 on sperm count was considered as unclear because of small number of studies on that topic at present as well as regional differences and small sample sizes have been analyzed.

The sperm concentration and progressive sperm motility in the COVID-19 group was lower than that of the Controls, but without statistical difference ($RR = -15.65 \times 10^6$ [$-31.52 \times 10^6, 0.21 \times 10^6$], $Z = 1.93$, $P = 0.05$ and $RR = -1.57$ [$-12.09, 8.96$], $Z = 0.29$, $P = 0.77$ respectively) [26].

The level of semen DNA fragmentation can be considered as a predictive factor of successful fertilization. S. Shi et al. (2023) reported significant increasing in the number of spermatozoa with fragmented DNA after COVID-19 and did not recommend that males after COVID-19 infections have a pregnancy plan within three months as a spermatogenic cycle [27].

The semen DNA fragmentation (mean 41.1 ± 29.2) was significantly higher in post-infection patients comparing with Controls. The same study registered reducing of sperm concentration (mean 38.74 ± 32 , $p < 0.01$) and total motile sperm count (mean 55.3 ± 66.8 , $p < 0.01$) in the COVID-19 group [28].

S. Ghosh et al. (2022) found that COVID-19 revealed down-regulation of semenogelin-1 and prosaposin, two proteins responsible for normal male fertility. Authors demonstrated the alteration of semen proteome in COVID-19 convalescents that may disrupt their reproductive function despite the patient's clinical remission. Totally 21 semen proteins were downregulated and 27 were upregulated in COVID-19-recovered males. In Controls the median sperm concentration was 42.5 (17–78) million/mL and it was statistically lowered to 24.0 (1–72) million/mL in recovered males (p -value = 0.013). A similar tendency was noted in spermatozoa motility where Controls had 50% (40–80) motile sperms, that was statistically higher than 10% (0–65), $p = 1.130 \times 10^{-5}$. Normal sperm morphology in Controls was 8.5% vs 2.5% in recovered group [29].

O. Fedoruk et al. (2022) informed that the most significant changes in spermograms after COVID-19 disease are increased viscosity (+72,8%) and dilution time of ejaculate (+33,1%) as well as reducing of number of progressively motile spermatozoa (-24,5%), which might be interpreted as acquired viscopathy after COVID-19 [30].

Interestingly, that according to L. Montano et al. (2021) semen quality could be considered as a potential susceptibility indicator to SARS-CoV-2 insults in polluted areas and may be used as an early environmental and health marker for males. It can help to predict the risk for harmful effects of the SARS-CoV-2 epidemic. [31].

Numerous anti-COVID vaccines have been developed and used all over the world. It is hardly surprising that scientists wanted to study the possible consequences of this vaccination on spermatogenesis.

D. C. Gonzalez et al. (2021) analyzed the spermograms of 45 males before and after anti-COVID-19 vaccination. 21 (46.7%) men received BNT162b2 and 24 (53.3%) men received mRNA-1273. After the second vaccine dose, the median sperm concentration significantly increased from 26 million/mL (IQR, 19.5-34) to 30 million/mL (IQR, 21.5-40.5; $P = .02$) and the median of total motile sperm count from 36 million (IQR, 18-51) to 44 million (IQR, 27.5-98; $P = .001$). Semen volume and sperm motility also significantly increased. Authors did not find the significant decreases in any semen parameter among this cohort of healthy participants. Oppositely, obtained data demonstrated statistically significant increases in all sperm parameters that might be explained by the increased abstinence time before the second semen sample [32].

I. Gat et al. (2022) found that COVID-19 vaccine BNT162b2 temporarily impaired semen concentration and total motile count among 37 sperm donors at once after complete vaccination. But, at the 145th day of observation it was registered overall recovery. Semen volume and sperm motility were not impaired at all [33].

T. S. Chillon et al. (2023) have detected the antibodies to SARS-CoV-2 in seminal plasma but semen parameters were un-

affected by them. Authors suggested that antibodies to SARS-CoV-2 can cross the blood-testis barrier [34].

Ohara Y. et al. (2023) did not find significant differences in basic semen findings and parameters of the sperm chromatin structure assays in ten males who have been vaccinated by BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine [35].

Analyzing 12-cohort studies involving 914 participants, J. Huang et al. (2023) concluded that inactivated COVID-19 vaccines, messenger ribonucleic acid, and viral-vector COVID-19 vaccines are safe for male reproductive health and had no detrimental impact on semen quality [36].

Based on results of 2955 semen samples collected from 564 individuals in China, vaccinated with inactivated COVID-19 vaccine, $n = 506$ (89.72%); mRNA vaccine, $n = 10$ (1.77%) and recombinant new coronavirus vaccine (CHO cells), $n = 7$ (1.24%), T. Yang et al. (2024) suggested that receiving the COVID-19 vaccine is not significantly associated with sperm quality parameters. However, the limitation of presented study might be a small number of participants vaccinated by mRNA vaccine and recombinant new coronavirus vaccine [37].

S. Barda et al. (2022) examined the effect of the BNT162b, mRNA SARS-CoV-2 virus vaccine on sperm quality in 33 sperm donors. 425 samples were collected before the vaccination, while 473 samples were received after it. Researchers summarized that BNT162b, SARS-CoV-2 vaccine has no deleterious effect on sperm quality [39].

Basing on literature review, K Leisegang et al. (2023) summarized that there is currently no evidence of a negative impact of COVID-19 vaccination on sperm [39].

The presented review of latest sources demonstrates the proven negative impact of COVID-19 on semen quality. Numerous Authors came to a conclusion about harmful influence of viral infection on semen volume, total sperm count, concentration, motility/viability and DNA fragmentation. Some of them did not find the statistical correlation between COVID-19 onset and semen volume, concentration and progressive sperm motility. All of the authors agree that the specified changes in sperm parameters are temporary with tendency to normalization over time. The terms of semen restoring may vary from 3 months and beyond. Taking into account the importance of a normal spermogram during artificial and natural insemination, that terms are the subjects of ongoing and further scientific researches.

CONCLUSIONS

There is evidence that SARS-CoV-2 infection leads to worsening of semen quality thereby may damage male reproductive function. Gradual restoration of semen parameters has been registered with different terms to normalization. There is no confirmation of harmful effects of anti-COVID-19 vaccines on the sperm.

Information about 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

Kvach Mykola D. – MD, PhD, Assistant of Professor, Department of Urology, Bogomolets National Medical University, Department of Urology, Kyiv; tel.: (067) 714-14-43. *E-mail: kvach@ukr.net*

ORCID: 0000-0002-3019-1544

Dezhniuk Petro P. – graduate student, Department of Urology, Bogomolets National Medical University, Department of Urology, Kyiv; tel.: (096) 402-86-31. *E-mail: petrodezhniuk@gmail.com*

ORCID: 0009-0005-0706-3375

Yasynetskyi Mykola O. – Assistant of Professor, PhD, Department of Urology, Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: +38-097-60-66-997. *E-mail: yasinetskiy.nick@ukr.net*

ORCID: 0000-0002-4426-1769

Вплив COVID-19 на репродуктивну функцію чоловіків (Огляд літератури)

О.Д. Нікітін, М. Д. Квач, П. П. Дежнюк, М.О. Ясинецький

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

Пандемія коронавірусної хвороби (COVID-19) кардинально змінила повсякденний спосіб життя людства та стереотипи поведінки. Перенесена вірусна інфекція часто залишала відтерміновані ускладнення в різних органах і системах реконвалесцентів.

Нещодавно було опубліковано численні звіти про вплив COVID-19 на якість сперми та фертильність чоловіків. Метою даного дослідження є аналіз сучасних публікацій, присвячених впливу коронавірусної хвороби 2019 та антиковідних вакцин на параметри сперми.

Проаналізовано 28 статей з наукометричної бази SCOPUS, які були опубліковані у 2021–2024 рр. та присвячені вивченню показників сперматогенезу у реконвалесцентів COVID-19. Усі дослідники дійшли висновку про негативний вплив коронавірусної інфекції, пов'язаної з тяжким гострим респіраторним синдромом (SARS-CoV-2) на об'єм сперми, загальну кількість сперматозоїдів, їх концентрацію, рухливість/життєздатність і фрагментацію ДНК. Зареєстровано зниження регуляції специфічних білків, що відповідають за нормальну фертильність чоловіків. Деякі автори не виявили статистичної кореляції між перенесеним COVID-19 та об'ємом, концентрацією і прогресуючою рухливістю сперми. Усі вони вважають, що зазначені зміни параметрів сперми є тимчасовими з тенденцією до нормалізації протягом певного періоду після одужання.

Згідно з проаналізованими роботами, терміни відновлення різних параметрів сперми можуть коливатися від 3 міс і більше. Отже, існують переконливі докази того, що інфекція SARS-CoV-2 призводить до погіршення якості сперми, що може погіршити репродуктивну функцію чоловіків. Відзначено поступове відновлення показників сперми з різними термінами до нормалізації. Водночас на сьогодні немає підтвердження шкідливого впливу антиковідних вакцин на якість сперми.

Ключові слова: COVID-19, якість сперми, анти-COVID-19 вакцини, фрагментація ДНК, фертильність.

Пандемія коронавірусної хвороби 2019 (COVID-19) різко змінила повсякденний спосіб життя людей у всьому світі та негативно вплинула на їхню якість життя. Епідемічні обмеження руйнували звичне соціальне спілкування між людьми, а перенесена вірусна інфекція часто залишала відтерміновані ускладнення в різних органах і системах реконвалесцентів. Існує ймовірність того, що коронавірусна інфекція, пов'язана з важким гострим респіраторним синдромом коронавірус-2 (SARS-CoV-2), характеризується деструктивним впливом на статеve життя, еректильну функцію та репродуктивну систему чоловіків [1, 2].

Останнім часом з'явилося багато повідомлень про вплив COVID-19 на якість сперми, чоловічу фертильність і якість статевого життя.

Метою даного дослідження є аналіз сучасних публікацій, присвячених впливу COVID-19 та антиковідних вакцин на якість сперми. Із застосуванням методики порівняльного аналізу досліджено 28 статей з наукометричної бази SCOPUS, які опубліковані у 2021–2024 рр. та присвячені вивченню показників сперматогенезу у реконвалесцентів COVID-19 та/або у чоловіків, які були вакциновані від коронавірусної інфекції.

Причиною SARS-CoV-2 є одноланцюговий РНК-вірус, який належить до підроду Sarbecovirus сімейства Coronaviridae і вважається сьомим коронавірусом, що здатний інфікувати людей [3].

Основні симптоми COVID-19:

- різні ступені лихоманки,
- інтенсивний кашель,
- втома,
- втрата нюху та/або смаку.

Зазначені вище симптоми можуть бути пов'язані з головним болем, болем у м'язах, болем у горлі, діареєю,

висипом на шкірі, почервонінням або подразненням очей і появою різних психічних розладів.

До небезпечних ознак COVID-19 належать: утруднене дихання, сплутаність свідомості, біль у грудях, обмеження рухливості та ускладнене мовлення. У частини хворих на COVID-19 до 12-го місяця після лабораторного одужання виникають інфаркти або інсульти, існує підвищена ймовірність розвитку цукрового діабету 1-го типу або деменції [4–6].

Пандемія COVID-19 призвела до кардинальних змін у родині і проблем у сексуальній поведінці людей. Сексуальне збудження та бажання знизилася в обох статей, особливо у жінок, для яких характерне збільшення використання секс-іграшок та мастурбації. Також очевидними стали труднощі з пошуком сексуального партнера та організацією спільного дозвілля [7]. Пари переважно відзначали зниження частоти статевого контакту під час пандемії COVID-19 і помірний рівень якості сексуального життя порівняно з їхнім досвідом у допандемічний період [8]. Наведені фактори негативно впливають на репродуктивне здоров'я суспільства. Тривалість карантину була змінною, що безпосередньо корелювало зі зниженням народжуваності у 13 європейських країнах з-поміж 24, які були включені у дослідження [9].

Але не лише соціальні обмеження і поведінкові проблеми можуть впливати на репродуктивне здоров'я подружжя. Здорова чоловіча сперма є обов'язковою передумовою успішної вагітності та здоров'я плода. Численні чинники навколишнього середовища та патогени, включаючи вірусні інфекції та інфекції, що передаються статевим шляхом, відомі як шкідливі для сперми [10, 11]. З 2020 р. вплив SARS-CoV-2 на сім'яну рідину став темою інтенсивних клінічних досліджень.

Оригінальне дослідження G.G. Donders та співавт. (2022) встановило, що РНК SARS-CoV-2 не було виявлено у спермі ні безпосередньо після зараження, ані пізніше (середній термін спостереження – 53 дні). Проте середня прогресивна рухливість сперматозоїдів була знижена у 60% учасників, протестованих протягом 1 міс після перенесеного COVID-19, у 37% випадках, протестованих через 1–2 міс після інфікування, і в 28% зразках, протестованих через 2 міс після COVID-19. Середня кількість сперми була знижена у 37% чоловіків, які пройшли тестування до 1 міс після COVID-19, у 29% випадків, які пройшли тестування з першого по другий місяць після вірусної інфекції, і у 6% учасників, які пройшли тестування через 2 місяці після COVID-19. Оскільки РНК SARS-CoV-2 не була виявлена у спермі, автори встановили, що сперма чоловіків з COVID-19 є патологічною, проте не заразною [12].

R. Núñez-Calonge та співавт. (2023) проінформували, що порівняно з показниками спермограм до інфікування, після одужання від COVID-інфекції реконвалесценти мають нижчу концентрацію сперматозоїдів і меншу кількість активно рухливих сперматозоїдів без суттєвих змін у морфології сперматозоїдів. Загальна кількість сперматозоїдів виявилась параметром, на який найбільш негативно вплинула коронавірусна інфекція. У половині досліджуваних цей показник був на 57% нижчим від висхідних значень. Негативний вплив COVID-19 на концентрацію та рухливість сперматозоїдів не покращувався з плином часу, а навпаки був більш вираженим у зразках, що досліджувалися через 100 днів після одужання [13].

Чоловіки, які одужали від легкої та/або важкої форми COVID-19, продемонстрували зменшення об'єму сперми, зменшення загальної кількості сперматозоїдів і порушення рухливості/життєздатності сперматозоїдів. Важливо, що всі зареєстровані зміни повернулися до початкових рівнів через три або більше місяців після одужання від COVID-19 [14]. Навіть помірної інфекції COVID-19 може бути причиною азооспермії, яка швидко зникає, коли хвороба припиняється [15].

D. A. Paiva та співавт. (2023) повідомили, що безсимптомна інфекція SARS-CoV-2 спричинила раптову олігоастенозооспермію, яка згодом досягла азооспермії, котра поступово переросла в стійку важку олігонекрозооспермію у поєднанні з оксидативним стресом і піоспермією. Характерно, що ці зміни у спермі розвинулися у пацієнтів без гормонального дисбалансу, уrogenітальних інфекцій або інших факторів, які можуть їх спричинити, включно з впливом високої температури зовнішнього середовища або радіації/токсинів/забруднюючих речовин [16].

Вважається, що у чоловіків, які захворіли на коронавірусну інфекцію, утворення сперматозоїдів знижується шляхом тимчасової імунної блокади активного мейозу, а потім імуно-індукована фрагментація ДНК сперми блокує процес запліднення безпосередньо в ооциті. Ці процеси є тимчасовими, тому після одужання характеристики сперми повертаються до початкового рівня. Імунологічний механізм пост-COVID-безпліддя полягає в адгезії IgA та IgG із сперматозоїдами та подальшим покриттям сперміїв анти-IgA або анти-IgG антитілами [17].

Аналізуючи зразки сперми у 36 чоловіків, хворих на COVID-19, і 45 здорових досліджуваних, В. Hu та співавт. (2022) дійшли висновку, що чоловіки після одужання у термін від 120 до 150 днів мають нижчу загальну кількість сперматозоїдів, ніж контрольна група, тоді як чоловіки з терміном після одужання понад 150 днів не продемонстрували відмінностей з контрольною групою [18]. Подібне ретроспективне порівняльне дослідження було виконано А. S. Abdelaziz та А. M. Ghoneem (2024). З-поміж 134 досліджуваних у 44 (32,83%) було зафіксовано безсимптомний перебіг COVID-19, у 68 (50,74%) відзначались легкі та помірні симптоми COVID-19, а у 22 (16,41%) чоловіків – важкий перебіг хвороби. Дослідники виявили, що після 2 років спостереження не виявлено принципових довгострокових змін між розміром яєчок, рівнем статевих гормонів і параметрами сперми до і після захворювання на COVID-19 [19].

P. Dai та співавт. (2024) зазначили, що інфекція SARS-CoV-2 порушує гіпоталамо-гіпофізарно-гонадну вісь, що негативно впливає на придаток яєчка та сперматогенез [20].

C. Sakir та співавт. (2023) ретроспективно проаналізували 342 зразки сім'яної рідини до та після COVID-19. Автори зареєстрували значне зниження загальної кількості сперматозоїдів в еякуляті, зменшення об'єму сперми, кількості сперматозоїдів з прогресивним рухом, загальною кількістю рухомих сперматозоїдів і кількістю сперматозоїдів з нормальною морфологією після інфікування порівняно з їхніми відповідними параметрами до COVID-19. Дослідження продемонстрували, що лихоманка під час інфекції COVID-19 справляла негативний вплив на якість сперми, особливо на концентрацію сперми, на відміну від чоловіків без ознак лихоманки [21].

Лихоманку, спричинену COVID-19, можна вважати однією з важливих причин патоспермії, але інтенсивність впливу лихоманки на якість сперми потребує подальшого дослідження. Крім того, необхідні подальші дослідження, щоб знайти точні механізми, за допомогою яких інфекція SARS-CoV-2 впливає на чоловічу репродуктивну функцію/фертильність, і оцінити терміни регенерації сперми після COVID-19 [22].

Q. F. Zhang та співавт. (2024) проаналізували параметри сперми у 85 чоловіків протягом 6 міс до COVID-19, протягом 3 міс після початку захворювання на COVID-19 та через 3–6 міс після одужання. Результати засвідчили, що загальна кількість сперматозоїдів була набагато нижчою після вірусної інфекції, ніж до неї. Відзначено поступове відновлення характеристик сперми протягом 3–6 міс після одужання [23].

Існує можливість прискорити темпи відновлення показників спермограми після COVID-19. J. Aschauer та співавт. (2023) провели проспективне дослідження, спрямоване на оцінку ефективності та безпечності багатокомпонентного препарату для покращення показників сперми у реконвалесцентів COVID-19. Препарат містив L-аргінін, L-карнітин, фолієву кислоту, коензим Q10, цинк, вітамін Е, селен і глутатіон. Автори повідомили, що після 12 тиж застосування комплексу мікроелементів параметри сперми у досліджу-

ваній групі покращилися, у той час як у контрольній групі без лікування зберігалася патоспермія. Було зареєстровано доведене підвищення загальної ($p=0,05$) і прогресуючої ($p=0,014$) рухливості, а також життєздатності ($p=0,0004$) сперматозоїдів на 3-й місяць лікування, тоді як у контрольній групі не було суттєвих змін у жодному з параметрів сперми [24].

L. A. Jiménez-López та співавт. (2023) повідомили, що об'єм сперми (1,9 мл vs 2,5 мл; $p<0,05$) і концентрація сперми ($41,5 \times 10^6$ /мл vs 59×10^6 /мл; $p<0,005$) були статистично нижчими у реконвалесцентів COVID-19 порівняно з контрольною групою здорових чоловіків, проте зазначені зміни були у межах норми ВООЗ та не були критичними [25].

Метааналіз, виконаний X. Lan та співавт. (2023) демонструє, що об'єм сперми досліджуваних з групи реконвалесцентів COVID-19 був дещо нижчим за нормальний показник (2–6 мл), але різниця була статистично незначущою ($RR = -0,10 [-0,45; 0,26]$, $Z = 0,52$, $P = 0,60$). Наявні дані свідчать, що загальна кількість сперматозоїдів у чоловіків із групи COVID-19 була нижчою, ніж у контрольній групі ($RR = -45,28 [-66,38; -24,19]$, $Z = 4,21$, $P = 0,0001$). Проте реальний вплив COVID-19 на кількість сперматозоїдів вважався незрозумілим через невелику кількість досліджень з цього питання, а також через регіональні відмінності та недостатній розмір вибірки.

Концентрація сперматозоїдів і кількість сперматозоїдів з прогресуючою рухливістю у групі COVID-19 були нижчими, ніж у контрольній групі, але без статистичної різниці ($RR = -15,65 \times 10^6 [-31,52 \times 10^6; 0,21 \times 10^6]$, $Z = 1,93$, $P = 0,05$ і $RR = -1,57 [-12,09; 8,96]$, $Z = 0,29$, $P = 0,77$ відповідно) [26].

Рівень фрагментації ДНК сперми можна розглядати як прогностичний фактор успішного запліднення. S. Shi та співавт. (2023) повідомили про значне збільшення кількості сперматозоїдів із фрагментованою ДНК після COVID-19 і рекомендували чоловікам після інфікування COVID-19 планувати вагітність їх дружин не раніше ніж через 3 міс після одужання [27].

Рівень фрагментації ДНК сперми (медіана $41,1 \pm 29,2$; $p<0,01$) була значно вищою у постінфекційних пацієнтів порівняно з контролем. У цьому самому дослідженні було зареєстровано зниження концентрації сперми (медіана $38,74 \pm 32$; $p<0,01$) і загальної кількості рухомих сперматозоїдів (медіана $55,3 \pm 66,8$; $p<0,01$) у групі COVID-19 [28].

S. Ghosh та співавт. (2022) зафіксували, що COVID-19 призводить до зниження експресії семеногеліну-1 і просапозину – двох білків, відповідальних за нормальну чоловічу фертильність. Автори виявили порушення концентрації специфічних протеїнів сперми у реконвалесцентів COVID-19, що, незважаючи на клінічну ремісію пацієнта, може порушити його репродуктивну функцію. Загалом у чоловіків, які одужали від COVID-19, концентрація 21 білка сперми була знижена, а 27 – підвищена. У контрольній групі середня концентрація сперматозоїдів становила 42,5 (17–78) млн/мл і була статистично вищою аніж у COVID-19 реконвалесцентів (24,0 (1–72) млн/мл; $p=0,013$). Аналогічна тенденція була відзначена щодо рухливості сперматозоїдів, а саме: у

контрольній групі показник становив 50% (40–80) рухомих сперматозоїдів, що було статистично вищим, ніж у реконвалесцентів (10% (0–65); $p=1,130$). Частка сперматозоїдів з нормальною морфологією у контрольній групі становила 8,5% проти 2,5% у групі одужання [29].

O. Федорук та співавт. (2022) встановили, що найбільш суттєвими змінами у спермограмах у постковідний період були достовірно збільшення в'язкості сім'яної рідини (на 72,8%), часу її розрідження (на 33,1%) та тенденція до зменшення частки активно рухомих сперматозоїдів (на 24,5%). Підвищення в'язкості та часу розрідження еякуляту інтерпретується авторами як набута віскозопатія після перенесеного COVID-19 [30].

Згідно з L. Montano та співавт. (2021), погана якість сперми може розглядатися як потенційний показник сприйнятливості до SARS-CoV-2 у регіонах із забрудненою екологією і може використовуватися як ранній маркер важкого перебігу коронавірусної інфекції у чоловіків [31].

Численні анти-COVID-вакцини розроблені та використовуються в усьому світі. Цілком природно, що вчені хотіли вивчити можливі наслідки цього щеплення на сперматогенез.

D. C. Gonzalez та співавт. (2021) проаналізували спермограми 45 чоловіків до та після вакцинації проти COVID-19. Вакцину BNT162b2 отримав 21 (46,7%) чоловік, вакцину мРНК-1273 – 24 (53,3%) особи. Після другої дози вакцини середня концентрація сперматозоїдів значно зросла з 26 млн/мл (IQR, 19,5–34) до 30 млн/мл (IQR, 21,5–40,5; $P=02$), а середня кількість рухомих сперматозоїдів – від 36 млн (IQR, 18–51) до 44 млн (IQR, 27,5–98; $P=001$). Об'єм сперми та рухливість сперматозоїдів також значно збільшилися. Автори не виявили значного зниження будь-якого параметра сперми серед цієї когорти здорових учасників. Навпаки, отримані дані продемонстрували статистично значуще зростання всіх параметрів сперми, що можна пояснити збільшенням часу утримання перед другим зразком сперми [32].

I. Gat та співавт. (2022) з'ясували, що вакцина проти COVID-19 BNT162b2 тимчасово погіршує концентрацію сперми та загальну кількість рухомих речовин у 37 донорів сперми одразу після повної вакцинації. Але на 145-у добу спостереження зафіксовано загальне одужання. Об'єм сперми та рухливість сперматозоїдів не були порушені взагалі [33].

T. S. Chillon та співавт. (2023) встановили наявність антитіл до SARS-CoV-2 у сім'яній плазмі. Проте за інформацією дослідників зазначені протеїни не здатні впливати на параметри сперми. Автори зазначили, що антитіла до SARS-CoV-2 здатні проникати крізь гематотестикулярний бар'єр [34].

Y. Ohara та співавт. (2023) не знайшли суттєвих відмінностей в основних показниках сперми та параметрах аналізу структури хроматину сперми у десяти чоловіків, які були вакциновані мРНК-вакциною BNT162b2 проти COVID-19 [35].

Аналізуючи результати 12 досліджень за участю 914 учасників, J. Huang та співавт. (2023) дійшли висновку, що різні антиковідні вакцини безпечні для репродуктивного здоров'я чоловіків і не мають шкідливого впливу на якість сперми [36].

На підставі результатів 2955 зразків сперми, отриманих у 564 осіб у Китаї, вакцинованих інактивованою антиковідною вакциною – 506 (89,72%), мРНК-вакциною – 10 (1,77%) та рекомбінантною вакциною (клітини CHO) – 7 (1,24%) чоловіків, автори припустили, що вакцинація істотно не вплинула на параметри якості сперми. Проте методологічним недоліком представлено дослідження може бути невелика кількість учасників, вакцинованих мРНК-вакциною та рекомбінантною коронавірусною вакциною, що не дозволяє робити статистично значущі висновки [37].

S. Varda та співавт. (2022) досліджували вплив антикоронавірусної мРНК-вакцини BNT162b на якість сім'яної рідини у 33 донорів сперми. До щеплення було відібрано 425 зразків сім'яної рідини, після щеплення – 473 зразки. Дослідники резюмували, що вакцина BNT162b проти SARS-CoV-2 не має шкідливого впливу на якість сперми [38].

Грунтуючись на огляді сучасної літератури, K Leisegang та ін. (2023) вважають, що на даний момент немає доказів негативного впливу вакцинації проти COVID-19 на якість сім'яної рідини [39].

Огляд останніх літературних джерел демонструє доведений негативний вплив COVID-19 на якість

сперми. Численні автори дійшли висновку про шкідливий вплив вірусної інфекції на об'єм сперми, загальну кількість сперматозоїдів, концентрацію, рухливість/життєздатність і фрагментацію ДНК сперми. Деякі з них не виявили статистичної кореляції між захворюванням на COVID-19 та об'ємом, концентрацією і прогресуючою рухливістю сперми. Всі автори погоджуються, що зазначені зміни параметрів сперми є тимчасовими з тенденцією до поступової нормалізації. Терміни відновлення сперми можуть коливатися від 3 міс і більше. Враховуючи важливість наявності нормальних параметрів спермограми для штучного та природного запліднення, ці терміни є предметом подальших наукових досліджень.

ВИСНОВКИ

Існують докази того, що захворювання на SARS-CoV-2 негативно впливає на якість сперми, що може погіршити чоловічу репродуктивну функцію. Відзначено поступове відновлення показників спермограми в постінфекційний період. Терміни повної нормалізації всіх параметрів сім'яної рідини потребують уточнення. Немає підтвердження шкідливого впливу антиковідних вакцин на якість сперми.

Відомості про авторів

Нікітін Олег Дмитрович – д-р мед. наук, проф., 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

Квач Микола Дмитрович – канд. мед. наук, асистент, кафедра урології, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (067) 714-14-43. *E-mail: kvach@ukr.net*
ORCID: 0000-0002-3019-1544

Дежнюк Петро Петрович – аспірант, кафедра урології, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (096) 402-86-31. *E-mail: petrodeznuk@gmail.com*
ORCID: 0009-0005-0706-3375

Ясинський Микола Олександрович – асистент, доктор філософії, кафедра урології, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, тел.: +38-097-60-66-997. *E-mail: yasinetskiy.nick@ukr.net*
ORCID: 0000-0002-4426-1769

ПОСИЛАННЯ

- Nessaibia I, Sagese R, Atwood L, Bouslama Z, Cocci L, Merad T, et al. The way COVID-19 transforms our sexual lives. *Int J Impot Res.* 2022;34(2):117-9. doi: 10.1038/s41443-021-00494-9.
- Luchytskiy Y, Luchytskiy V, Zubkova H, Rybal'chenko V, Skladanna I. Erectile Dysfunction in Men Who Have Been Ill with COVID-19. *Health Man.* 2022;4:47-53. doi: 10.30841/2307-5090.4.2022.274443.
- Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727-33. doi: 10.1056/NEJMoa2001017.
- Looi M. How are covid-19 symptoms changing? *BMJ* 2023;380:3.
- Marinova Y, Dimitrova M. Onset of psychiatric disorders in the course of post-covid syndrome. Case series from the practice. *Bulgarian J Psychiatr.* 2023;8(4):14-21.
- World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) [Internet]. Geneva: WHO; 2019. Available from: <https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab.3>.
- Qaderi K, Yazdkhasti M, Zangeneh S, Behbahani BM, Kalhor M, Shamsabadi A, et al. Changes in sexual activities, function, and satisfaction during the COVID-19 pandemic era: a systematic review and meta-analysis. *Sex Med.* 2023;11(2):qfad005.
- Özlü I, Özlü ZK, Kiliç T, Demir ZY, Apay SE, Çelik AS, et al. Was the Quality of Sexual Life Affected during the COVID-19 Pandemic? *Am J Fam Ther.* 2022;50:5:475-490. doi: 10.1080/01926187.2021.1941418.
- Pomar L, Favre G, de Labrusse C, Contier A, Boulvain M, Baud D. Impact of the first wave of the COVID-19 pandemic on birth rates in Europe: a time series analysis in 24 countries. *Hum Reprod.* 2022;37(12):2921-31. doi: 10.1093/humrep/deac215.
- Yasynetskiy M, Banyra O, Nikitin O, Ventskivska I, Kozlov V, Kvach M, et al. Mixed Sexually Transmitted Infections in Infertile Couples: Empirical Treatment and Influence on Semen Quality. *Recent Adv Antiinfect Drug Discov.* 2021;16(3):227-36. doi: 10.2174/2772434416666211129105145.
- Akhigbe RE, Dutta S, Hamed MA, Ajayi AF, Sengupta P, Ahmad G. Viral Infections and Male Infertility: A Comprehensive Review of the Role of Oxidative Stress. *Front Reprod Health.* 2022;4:782915. doi: 10.3389/frph.2022.782915.
- Donders GGG, Bosmans E, Reumers J, Donders F, Jonckheere J, Salembier G, et al. Sperm quality and absence of SARS-CoV-2 RNA in semen after COVID-19 infection: a prospective, observational study and validation of the SpermCOVID test. *Fertil Steril.* 2022;117(2):287-96. doi: 10.1016/j.fertnstert.2021.10.022.
- Nunez-Calonge R, Guijarro JA, Rubio T, Alberola P, Fernández G, Santamaria N, et al. What is the recovery time for sperm parameters in men who have suffered a mild Covid-19 infection? *Hum Reprod.* 2023;38(1):dead093.020. doi: 10.1093/humrep/dead093.020.
- Martinez MS, Ferreyra FN, Paira DA, Rivero VE, Olmedo JJ, Tissiera AD, et al. COVID-19 associates with semen inflammation and sperm quality impairment that reverses in the short term after disease recovery. *Front Physiol.* 2023;14:1220048. doi: 10.3389/fphys.2023.1220048.
- Gharagooloo P, Cartagena S, Moazmian A, Drevet JR, Somkuti S, Aitken RJ. Rapid impact of COVID-19 infection on semen quality: a case report. *Transl Androl Urol.* 2022;11(1):110-15. doi: 10.21037/tau-21-935.
- Paira DA, Beltramone F, Olmedo JJ, Tissiera AD, Molina RI, Fux-Otta C, et al. Persistent oligoneurozoospermia after asymptomatic SARS-CoV-2 infection. A case report and literature review. *Heliyon.* 2023;9(9):e20340. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e20340.
- Depuydt C, Bosmans E, Jonckheere J, Donders F, Ombelet W, Coppens A, et al.

- SARS-CoV-2 infection reduces quality of sperm parameters: prospective one year follow-up study in 93 patients. *EBioMedicine*. 2023;93:104640. doi: 10.1016/j.ebiom.2023.104640.
18. Hu B, Liu K, Ruan Y, Wei X, Wu Y, Feng H, et al. Evaluation of mid- and long-term impact of COVID-19 on male fertility through evaluating semen parameters. *Transl Androl Urol*. 2022;11(2):159-67. doi: 10.21037/tau-21-922.
19. Abdelaziz AS, Ghoneem AM. Delayed impacts of COVID-19 infection on unexplained male infertility: 2-year follow-up of normal sperm parameters in unexplained male infertility in KSA. *Urol Ann*. 2024;16(1):75-80. doi: 10.4103/ua.ua.154.22.
20. Dai P, Qiao F, Chen Y, Chan DYL, Yim HCH, Fok KL, et al. SARS-CoV-2 and male infertility: from short- to long-term impacts. *J Endocrinol Invest*. 2023;46(8):1491-507. doi: 10.1007/s40618-023-02055-x.
21. Cakir C, Kuspinar G, Kurt G, Berber M, Aslan K, Kasapoglu I, et al. Comparison of semen parameters in the same patients before and after diagnosis of COVID-19. *J Med Virol*. 2023;95(9):e29094. doi: 10.1002/jmv.29094.
22. Leng T, Guo Z, Sang Z, Xin Q, Chen F. Effect of COVID-19 on sperm parameters: pathologic alterations and underlying mechanisms. *J Assist Reprod Genet*. 2023;40(7):1623-9. doi: 10.1007/s10815-023-02795-y.
23. Zhang QF, Zhang YJ, Wang S, Wei Y, Zhang H, Li F, Deng YQ. Does COVID-19 affect sperm quality in males? The answer may be yes, but only temporarily. *Virol J*. 2024;21(1):24. doi: 10.1186/s12985-024-02290-5.
24. Aschauer J, Sima M, Imhof M. Recovery of sperm quality after COVID-19 disease in male adults under the influence of a micronutrient combination: A prospective study. *Arch Ital Urol Androl*. 2023;95(1):11157. doi: 10.4081/aiua.2023.11157.
25. Jiménez-López LA, Rojas-Ramírez DC, Martínez-Mier G, Pérez-López SD, Bernal-Dolores V, Reyes-Ruiz JM. Sperm concentrations do not correlate with semen parameters and hormone profiles in males recovered from COVID-19. *Transl Androl Urol*. 2023;12(3):353-363. doi: 10.21037/tau-22-638.
26. Lan X, Wang M, Yu X, Dong L, Li J, Chang D, et al. A systematic review of the effect of COVID-19 on semen parameters. *Heliyon*. 2023;9(4):e14776. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e14776.
27. Shi S, Hu H, Wang J, Huang X, Li J, Li D. Evaluation of semen DNA integrity and related parameters with COVID-19 infection: a prospective cohort study. *Virol J*. 2023;20(1):218. doi: 10.1186/s12985-023-02192-y.
28. Hallak J, Bernardes F, Teixeira TACC, Saldiva PHN, Kallas EG, Caldini ET EG, et al. Elevated ROS levels and DNA fragmentation in sperm from convalescent men in Sars-COV-2 infection. *J Urol*. 2022;207(5):e358. doi: 10.1097/JU.0000000000002558.07.
29. Ghosh S, Parikh S, Nissa MU, Acharjee A, Singh A, Patwa D, et al. Semen Proteomics of COVID-19 Convalescent Men Reveals Disruption of Key Biological Pathways Relevant to Male Reproductive Function. *ACS Omega*. 2022;7(10):8601-12. doi: 10.1021/acsomega.1c06551.
30. Fedoruk OS, Vladychenko KA, Zaitsev VI, Iluk II, Yuzko VO. Analysis of spermology research after passing COVID-19. *Health Man*. 2022;4:47-53. doi: 10.30841/2307-5090.1.2023.280048.
31. Montano L, Donato F, Bianco PM, Lettieri G, Guglielmino A, Motta O, et al. Semen quality as a potential susceptibility indicator to SARS-CoV-2 insults in polluted areas. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2021;28(28):37031-040. doi: 10.1007/s11356-021-14579-x.
32. Gonzalez DC, Nassau DE, Khodamradi K, Ibrahim E, Blachman-Braun R, Ory J, et al. Sperm Parameters Before and After COVID-19 mRNA Vaccination. *JAMA*. 2021;326(3):273-4. doi: 10.1001/jama.2021.9976.
33. Gat I, Kedem A, Dviri M, Umanski A, Levi M, Hourvitz A, et al. Covid-19 vaccination BNT162b2 temporarily impairs semen concentration and total motile count among semen donors. *Androl*. 2022;10(6):1016-22. doi: 10.1111/andr.13209.
34. Chillon TS, Demircan K, Weiss G, Minich WB, Schenk M, Schomburg L. Detection of antibodies to SARS-CoV-2 after vaccination in seminal plasma and their association to sperm parameters. *Int J Infect Dis*. 2023;130:161-5. doi: 10.1016/j.ijid.2023.03.018.
35. Ohara Y, Mizuta S, Matsubayashi H, Ishikawa T, Takiuchi T, Kimura T. Effect of BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine on sperm morphokinetics and DNA integrity: A prospective observational study in Japan. *Asian Pacific J Reprod*. 2023;12(2):58-63. doi: 10.4103/2305-0500.372375.
36. Huang J, Fang Z, Huang L, Fan L, Liu Y, Xia L, et al. Effect of COVID-19 vaccination on semen parameters: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2023;95(1):e28263. doi: 10.1002/jmv.28263.
37. Yang T, Tang D, Zhan Y, Seyler BC, Li F, Zhou B. SARS-CoV-2 vaccination and semen quality: a study based on sperm donor candidate data in southwest China. *Transl Androl Urol*. 2024;13(1):80-90.
38. Barda S, Laskov I, Grisar D, Lehavi O, Kleiman S, Wenkert A, et al. The impact of COVID-19 vaccine on sperm quality. *Int J Gynaecol Obstet*. 2022;158(1):116-20. doi: 10.1002/ijgo.14135.
39. Leisegang K, Finelli R, Mougala L, Moichela F, Pearce K, Ramasamy R, et al. The Impact of COVID-19 Vaccines on Male Semen Parameters: A Retrospective Cohort Study. *Androl*. 2023. Article ID 7826568. 9 p. doi: 10.1155/2023/7826568.

Стаття надійшла до редакції 21.05.2024. – Дата першого рішення 27.05.2024. – Стаття подана до друку 24.06.2024

Вибір методу оперативного лікування доброякісної простатичної обструкції – на що ми повинні орієнтуватись?

В. І. Зайцев

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Лікування ненейрогенних симптомів нижніх сечових шляхів (СНСШ) значно змінилось за останні роки. Це сто-сується як медикаментозних, так і оперативних варіантів терапії. Хоча оперативне лікування доброякісної простатичної обструкції (ДПО) сьогодні застосовують значно рідше, ніж декілька десятиліть тому, але існує певна частка пацієнтів, у яких є абсолютні чи відносні показання до операції.

Традиційно трансуретральна резекція передміхурової залози (ТУРП) була та залишається «золотим стандартом», з яким порівнюються всі більш нові методи малоінвазивного оперативного лікування. Хоча останніми десятиліттями в практику були введені нові хірургічні методи на підставі різних видів енергії з метою зменшення тривалості післяопераційного періоду, ускладнень та, відповідно, вартості операції, але тільки деякі з цих методів набули поширення.

Сама методика ТУРП також значно змінилась за рахунок появи біполярної ТУРП (B-TURP). Більше того, B-TURP дала можливість запровадити зовсім іншу техніку виконання операції – енуклеацію простати. Головною її перевагою є можливість повного видалення простати незалежно від розміру. Результати досліджень свідчать, що така операція безпечна та ефективна при будь-яких об'ємах залози. Численні порівняльні дослідження довели, що енуклеація простати вірогідно зменшує частоту ТУР-синдрому, частоту переливання крові, частоту повторних операцій, покращує функціональні результати. Це може зробити B-TURP енуклеацію новим «золотим стандартом» ендоскопічної хірургії простати. Іншим важливим напрямком хірургії простати є лазерна енуклеація. Вона активно розвивається останніми роками, її частка постійно збільшується. Лазерна енуклеація дозволяє принципово трансформувати методику проведення операції, перейшовши від зрізання простати шматками до принципу анатомічної енуклеації, за якого залоза видаляється одним блоком. Саме така техніка підняла безпеку та ефективність операції на новий рівень, конкуруючи з класичною простатектомією. Це дозволило зменшити термін перебування в стаціонарі, частоту повторних операцій та зниження ризику такого важкого ускладнення, як тромбоз судин.

Отже, запровадження нових методів оперативного лікування ДПО дозволяє проводити операцію більш безпечно, з кращими функціональними результатами та у складних пацієнтів, у яких класична ТУРП занадто ризикозна.

Ключові слова: доброякісна простатична обструкція, оперативне лікування, ускладнення.

The choice of the method of surgical treatment for benign prostatic obstruction – what should we focus on?

V. I. Zaitsev

The treatment of non-neurogenic lower urinary tract symptoms (LUTS) has changed significantly in recent years. This applies to both medical and surgical therapy options. Although surgical treatment of benign prostatic obstruction (BPO) is now used much less frequently than several decades ago, there is still a certain subset of patients who have absolute or relative indications for surgery. Traditionally, transurethral resection of the prostate (TURP) has been and remains the gold standard against which all newer minimally invasive surgical methods are compared. Although in recent decades new surgical methods based on various forms of energy have been introduced into practice with the aim of reducing the duration of the postoperative period, complications, and consequently the cost of surgery, only a small part of these methods have become widespread.

The technique of TURP itself has also changed significantly with the introduction of bipolar TURP (B-TURP). Furthermore, B-TURP has made it possible to introduce a completely different technique of performing the operation - prostate enucleation. Its main advantage is the ability to completely remove the prostate regardless of its size, and studies show that this operation is safe and effective for any gland volume. Numerous comparative studies have shown that prostate enucleation likely reduces the frequency of TUR syndrome, blood transfusion, the frequency of repeat surgeries, and improves functional outcomes. This could make B-TURP prostate enucleation the new “gold standard” for endoscopic prostate surgery.

Another important direction in prostate surgery is laser enucleation. It has been actively developing in recent years, and its share is constantly increasing. Laser enucleation makes it possible to radically transform the surgical technique, moving from cutting the prostate into pieces to the principle of anatomical enucleation, where the gland is removed as a single block. This technique has raised the safety and effectiveness of the operation to a new level, competing with classical prostatectomy. This has led to a reduction in hospital stay, the frequency of repeat surgeries, and a decrease in the risk of such a severe complication as vascular thrombosis.

Thus, the introduction of new methods of surgical treatment for BPO allows for safer surgery, better functional outcomes, and treatment of complex patients for whom classical TURP is too risky.

Keywords: benign prostatic obstruction, operative treatment, complications.

За останні роки відбулась суттєва еволюція протоколів лікування ненейрогенних симптомів нижніх сечових шляхів (СНСШ) Європейської асоціації урологів (ЄАУ), що пов'язано з новими можливостями їх лікування. Ми все більше розуміємо, що у пацієнтів із СНСШ різні комбінації скарг, окрім власне дизурії часто наявні ознаки хронічного запалення в простаті, у деяких з них можливо виникнення обструкції відтоку сечі, що значно посилює симптоматику, погіршує прогноз та призводить до появи ускладнень.

Під час визначення тактики лікування необхідно зважати на об'єм простати, вік пацієнта, збереженість сексуальної функції, його якість життя тощо. Усе це безпосередньо впливає на рішення щодо тактики лікування конкретного пацієнта. Хоча останнім часом все більше пацієнтів лікується консервативно за рахунок збільшення можливості комбінованого медикаментозного лікування, проте завжди є хворі, які мають показання до оперативного лікування [1].

Натепер у зв'язку з нашим більш глибоким знанням патогенезу захворювання та особливостей функціонування нижніх сечових шляхів відбувається переосмислення старих термінів та запровадження нових [2]:

- 1) термін «доброякісна гіперплазія простати» (ВРН) пропонується залишити тільки як термін гістологічного заключення;
- 2) доброякісне збільшення простати (ВРЕ) – клінічний термін, базується на власне збільшенні простати (зазвичай більше 30 мл);
- 3) доброякісна простатична обструкція (ВРО) – порушення прохідності уретри внаслідок збільшення простати;
- 4) обструкція виходу сечового міхура (ВОО) – власне інфравезикальна обструкція, яка супроводжується порушенням відтоку сечі:
 - механічна (механічне звуження уретри, у 60–70% пацієнтів внаслідок ВРЕ);
 - функціональна (при порушенні функції нижніх сечових шляхів без механічного звуження уретри).

Традиційно трансуретральна резекція простати (ТУРП) залишається історичним «золотим стандартом», з яким порівнюються всі більш нові методи малоінвазивного оперативного лікування. Останніми десятиліттями в практику були введені нові хірургічні методи на основі різних видів енергії з метою зменшення тривалості післяопераційного періоду, ускладнень та, відповідно, вартості операції [3, 4]. Частина цих методів так і залишилась експериментальною, інші набули значного поширення.

Усі методи малоінвазивного оперативного лікування ДГПЗ можна поділити на п'ять розділів [2]:

1. Резекція.
2. Енуклеація.
3. Випаровування.
4. Альтернативні абляційні методики.
5. Неабляційні методики.

Серед найбільш популярних – біполярна ТУРП (В-TURP), фотоселективна вапоризація простати (PVP), енуклеація простати гольмівим лазером (HoLEP), енуклеація простати тулівим лазером і уретральньо-простатична підтяжка (PUL). Значення простатектомії (відкри-

тої, лапароскопічної чи роботизованої) поступово зменшується, хоча і для неї залишаються показання. Головним із них є особливо великі простати (більше 150 мл) [2, 3].

Оновлені рекомендації ЄАУ та Американської урологічної асоціації щодо хірургічного лікування ДГПЗ/СНСШ розглядають дані методики в аспекті їхніх переваг та недоліків. До уваги насамперед беруться розмір простати, наявність еректильної функції та бажання її зберегти, ризик кровотечі та післяопераційні ускладнення (повторні операції, нетримання сечі, стриктури уретри тощо) [2, 4]. Однак не існує загального алгоритму для вибору певної операції, що приводить до значних відмінностей практики не тільки в різних країнах, а і в різних клініках. Окрім того, слід визнати, що далеко не всі запропоновані інноваційні методики лікування ДГПЗ/СНСШ були достатньо вивчені в аспекті їхньої ефективності, безпечності та віддалених результатів. Отже, існує небезпека того, що одне базове дослідження може бути використано виробниками пристроїв для їх запровадження в широку практику без адекватно проведених рандомізованих клінічних досліджень [5].

Загалом розмір простати є одним із головних факторів, який визначає вид операції. Пов'язано це з тим, що зі збільшенням розмірів збільшується час оперативного втручання та кількість ускладнень. Запровадження В-TURP значно зменшило цю залежність, але вона залишилась.

Так яку операцію краще обрати? На сьогодні проведено низку досліджень, які порівнюють різні варіанти малоінвазивного лікування ВРО.

Передусім – чи дійсно В-TURP краще за монополярну ТУРП (М-TURP)? Принципових відмінностей В-TURP від М-TURP є декілька. Вони базуються на тому, що при М-TURP саме тіло пацієнта є другим полюсом дуги струму, у зв'язку з чим від активного електрода (це власне ріжучий електрод) струм через тканини направляється до пасивного електрода (який зазвичай розміщується на сідницях) [6]. При «справньому» В-TURP сам електрод має два ізольованих полюси або роль пасивного виконує тубус резектоскопу («псевдобіполярний» варіант), і електрична дуга створюється між ними. Тому вплив струму на тіло пацієнта при В-TURP значно більш локальний і обмежується власне місцем розташування електрода [7].

Іншою перевагою В-TURP є те, що використовується не гіпоосмолярний розчин, як при М-TURP, а ізоосмолярний, що значно зменшує ризик розвитку ТУР-синдрому, який досі вважається найбільш типовим та небезпечним ускладненням ТУРП. Це було показано у перших клінічних спостереженнях В-TURP та підтверджено багатьма подальшими дослідженнями [8, 9]. Крім того, було доведено, що внаслідок отриманих переваг В-TURP може використовуватись для пацієнтів з великими простатами [9, 10].

Останні метааналізи за 2019 та 2022 рр., які порівнювали В-TURP та М-TURP, включали 59 та 18 досліджень, 8924 та 8393 пацієнтів відповідно [11, 12]. Насамперед проведено аналіз частоти ТУР-синдрому, як найбільш загрозливого ускладнення ТУРП. Результати аналізу засвідчили, що вагоме зниження рів-

ня натрію у сироватці спостерігалось в 4 із 18 досліджень ТУРП, а частота ТУР-синдрому на рівні 2–5%, у групах В-TURP ТУР-синдрому спостерігалось значно менше [12]. Загалом частота ТУР-синдрому при В-TURP зменшилась у 2 пацієнтів із 100 прооперованих, а значне зниження гематокриту спостерігалось у трьох із дев'яти досліджень ТУРП і в одному зі значною різницею в частоті переливання крові (частота переливання крові – 1–7%). Водночас частота переливання крові при В-TURP зменшилась на 2,8 випадків із 100 прооперованих пацієнтів [12].

Не було суттєвих відмінностей у частоті тромботворення, часу операції, обсягу резекції, тривалості катетеризації, тривалості перебування в лікарні, якості життя та кількості віддалених ускладнень. Автори обох метааналізів дійшли до схожих висновків, а саме: В-TURP вірогідно зменшує частоту ТУР-синдрому та частоту переливання крові. В інших аспектах операції не відрізняються [11, 12]. Такі переваги, які підтверджені численними дослідженнями, призвели до того, що запровадження В-TURP дало друге дихання цій операції.

Крім цього, В-TURP дала можливість запровадити зовсім іншу техніку виконання операції – енуклеацію простати. Головною її перевагою є можливість повного видалення простати незалежно від розміру (який завжди був обмеженням для ТУРП). Дослідження демонструють, що така операція безпечна та ефективна при будь-яких об'ємах залози [13, 14]. Ця методика вимагає спеціального електрода, більш детального та точного розуміння хірургічної анатомії капсули простати, шийки сечового міхура, сфінктерної ділянки та ходу кровоносних судин, тому недостатній досвід або кваліфікація хірурга можуть значно впливати на результати операції [15, 16]. У зв'язку з цим, для оволодіння нею потрібно окреме навчання, а складність виконання операції залежить від анатомічних особливостей простати [15].

Дослідження продемонстрували, що енуклеація простати за допомогою В-TURP супроводжується кращими функціональними результатами, меншою частотою повторних операцій та достатньо ефективна при різних розмірах простати [17, 18]. При багатofакторному лінійному та логістичному регресійному аналізі об'єм простати не асоціювався з післяопераційними функціональними наслідками та ускладненнями. І навпаки, супутня патологія пацієнта та застосування антиагрегантів/антикоагулянтів незалежно пов'язувалися з післяопераційними ускладненнями [19, 20].

Результати великого метааналізу, який включав п'ять досліджень з тривалістю спостереження 4–7 років, довели, що при прямому порівнянні з ТУРП енуклеація асоціюється зі значно нижчою частотою повторних операцій і кращими функціональними результатами (швидкість сечовипускання та бали шкали IPSS) у віддалені терміни порівняно з ТУРП та статистично невірогідними кращими показниками сексуальної функції та кількості залишкової сечі [18]. Інший метааналіз, що порівнював 9 малоінвазивних методів лікування ДГПЗ/СНСШ та включав 13 676 пацієнтів, показав, що найкращими з них (у порівнянні із М-TURP) були лазерна енуклеація простати

(гольміум чи діод) та В-TURP як в аспекті ранніх післяопераційних ускладнень, так і функціональних результатів до 36 міс [21]. Такі суттєві переваги В-TURP енуклеації простати, можливо, зробить її новим «золотим стандартом» ендоскопічної хірургії простати.

Сучасні дослідження доводять, що незважаючи на велику кількість запропонованих нових методів, ТУРП (здебільшого у вигляді В-TURP) залишається найбільш поширеним варіантом малоінвазивного лікування ВРО. Аналіз системи The Nationwide Ambulatory Surgery Sample, яка фіксує всі амбулаторні операції у США, показав, що у 2016 р., коли HoLEP тільки була запроваджена, вона становила 4,7% операцій. У 2019 р. вона піднялась на друге місце за поширеністю – 8,3% від загальної кількості операцій. А найпоширенішим втручанням була ТУРП (62,6% у 2016 р., 90,7% у 2019 р.) [22]. Інший аналіз практики 6632 урологів США продемонстрував, що загалом за 2008–2021 рр. було виконано 73 884 операції з приводу ДГПЗ [23].

Отже, ТУРП залишається найбільш типовою операцією протягом періоду дослідження (47,6%), причому цей відсоток особливо не змінився за ці роки. Серед інших операцій: PVP становила 25,4%, PUL – 10,7%, мікрохвильова абляція – 5,5%, HoLEP – 4,4%, радіочастотна абляція – 3,3%, простатектомія – 2,4%. Цікаво, що PUL за останні роки спостереження (після 2019 р.) посіла друге місце серед усіх втручань, хоча і суттєво поступається ТУРП [23].

Безумовно, запровадження нових оперативних методик поставило питання порівняння їхньої безпечності та ефективності з ТУРП. Зазвичай сучасні наукові статті стосуються саме енуклеації простати різними енергіями та В-TURP. Методика М-TURP як така вже не вважається сучасною та зрідка фігурує в наукових оглядах. Натепер існує достатньо порівняльних досліджень різних методів (найчастіше лазерних методик) із В-TURP та різною тривалістю спостереження [24–27].

Одне з останніх та найбільших досліджень порівнювало ТУРП та HoLEP [26]. Воно включало 58 346 пацієнтів (ТУРП – 38 308, HoLEP – 20 038) з тривалістю спостереження 48–52 міс. Найбільшою відмінністю була частота повторних операцій – значно вищою у групі ТУРП (4,50%), ніж у групі HoLEP (1,27%). Післяопераційне застосування альфа-блокаторів і дутастериду/фінастериду було значно вищим у групі ТУРП, але післяопераційне лікування симптомів гіперактивного сечового міхура частіше проводилось у групі HoLEP. Цікаво, що у великої частки пацієнтів навіть після операції альфа-блокатори продовжували використовувати (через 3 міс у 33% пацієнтів після ТУРП та у 13% пацієнтів після HoLEP). Серед віддалених ускладнень оперативна корекція стриктур уретри вірогідно рідше проводилась у групі ТУРП, ніж у групі HoLEP (13,6% та 14,4% відповідно). Така сама тенденція спостерігалась і щодо хірургічного лікування стресового нетримання сечі – у 0,10% та 0,31% пацієнтів після ТУРП і HoLEP відповідно [26].

Інше велике дослідження, що включало 74 273 пацієнтів, порівнювало ускладнення протягом 30 днів після ТУРП, лазерної вапоризації простати (LVP)

та її енуклеації (LEP) [27]. LVP і LEP продемонстрували кращі хірургічні результати та характеристики порівняно з ТУРП. LVP продемонструвала коротший термін перебування в стаціонарі (0,8 доби проти 1,9 доби), схожий час операції (55 хв проти 56 хв), меншу частоту повторних операцій, зниження ризику тромбозу глибоких вен та легеневої артерії, однак з вищими шансами інфекції сечових шляхів і сепсису порівняно з ТУРП (5,7% проти 5,1%). Хоча LEP має триваліший час операції (102 хв проти 56 хв), але коротший термін перебування у стаціонарі (1,2 доби проти 1,9 доби) та меншу ймовірність інфекцій сечовивідних шляхів і сепсису порівняно з ТУРП (3,2% проти 5,1%) [27]. Було також доведено, що додатковою перевагою LVP є можливість оперувати пацієнтів, які приймають антикоагулянти або мають порушення згортання крові.

Перевага LVP давно привертає увагу урологів. Кілька інших досліджень також оцінювали безпеку та ефективність LVP у пацієнтів, які приймають пероральні антикоагулянти і мають ризик кровотечі. Результати досліджень довели, що результати та ускладнення LVP однакові у пацієнтів, які приймають або не приймають антикоагулянти [28, 29]. Відповідно це приводить до можливості продовження призначених антикоагулянтів і в день операції, що є додатковою перевагою щодо безпеки LVP порівняно з ТУРП. Накопичені дані дозволили як Американській, так і Європейській асоціаціям урологів рекомендувати ці операції для пацієнтів, які отримують антикоагулянтну терапію та мають високий ризик кровотечі.

Окремим важливим питанням є вибір оптимального варіанту лікування при різних об'ємах простати. Одне з досліджень порівнювало результати ТУРП, біполярну трансуретральну енуклеацію простати (В-TUEP) та HoLEP у разі простати середньої величини (близько 50 мл) у 2230 пацієнтів [30]. Середній загальний час операції для HoLEP, В-TUEP і ТУРП становив 51 хв, 50 хв і 60 хв відповідно. Що стосується видалення тканини, то процедури енуклеації завжди були ефективнішими, ніж ТУРП, що визначається масою видаленої тканини (30 г і 29 г проти 20 г) та відсотком вилучення тканини (71,4% і 70% проти 50%). Поліпшення симптомів (визначене змінами IPSS) (15 і 14 проти 10) та якості життя (4 і 3 проти 2) визначалось у всіх когортах, але результати були значно більш виражені після HoLEP і В-TUEP, ніж після ТУРП. Оцінювання ускладнень за класифікацією Clavien–Dindo підтвердила хороший профіль безпеки всіх методів із загальним низьким рівнем ускладнень HoLEP, В-TUEP і ТУРП (6,9% і 6,9% проти 10,3%). Хоча після ТУРП ускладнень було більше, але ці відмінності були недостовірними [30].

Схожі результати були отримані і в інших дослідженнях. Наприклад, автори з Німеччини ретроспективно зібрали дані про 852 пацієнтів, які були оперовані HoLEP [31]. Пацієнти були розподілені на групу 1 ($\leq 60 \text{ см}^3$), групу 2 ($> 60 < 120 \text{ см}^3$) і групу 3 ($\geq 120 \text{ см}^3$). Були оцінені та проаналізовані періопераційні параметри, безпека та короткострокові функціональні результати. Доведено, що періопераційні па-

раметри, такі, як час енуклеації та час морцеляції, як і очікувалось, значно відрізнялися на користь менших розмірів простати, а при розмірах простати $\geq 120 \text{ см}^3$ спостерігалось більш виражене післяопераційне зниження гемоглобіну. Однак між групами не було різниці у післяопераційних функціональних результатах або ускладненнях [31].

Слід зазначити, що нові методики видалення простати не просто використовували нову енергію за тим самим принципом, а дозволили радикально трансформувати методику проведення операції, перейшовши від зрізання простати шматками до принципу анатомічної енуклеації, за якого проводиться розтин вздовж капсули залози, що дозволяє видалити її одним блоком. Саме така техніка, а не власне джерело енергії, підняло безпеку операції на новий рівень, конкуруючи з класичною простатектомією [32, 33].

Результати цих і багатьох інших досліджень довели, що після ТУРП залишається значна частина аденоми, а LEP та В-TUEP продемонстрували більш повну резекцію тканини простати та нижчу частоту рецидивів аденоми, зокрема нижча частота реоперацій порівняно з ТУРП. Гіпотетично такі лазерні методи, як LEP, дозволяють більш повно видалити аденому простати та зробити більш глибоку комплексну резекцію на рівні капсули [34–36].

Ці дані відповідають результатам інших досліджень. Наприклад, аналіз 240 пацієнтів, половина з яких перенесла В-TURP, а інша – В-TUEP, показав, що при В-TUEP тривалість операції була більшою ($105,09 \pm 31,08$ хв проти $61,09 \pm 29,28$ хв), але при цьому видалялось більше тканини простати ($50,41 \pm 13,07$ г проти $41,12 \pm 8,91$ г) і відзначалась менша крововтрата, що аналізувалось за зниженням гемоглобіну ($1,5$ г/дл проти 2 г/дл) [18]. Крім того, після В-TUEP тривалість катетеризації та перебування в лікарні були значно коротшими, ніж у групі В-TURP. Також було показано, що через 24 міс у пацієнтів після проведення В-TUEP були краще показники IPSS, якості життя та залишкової сечі.

Інші автори провели аналіз безпосередніх та віддалених (до 12 міс) результатів В-TUEP у 398 пацієнтів залежно від розмірів простати, а саме: ≤ 40 мл ($n=67$), $40-80$ мл ($n=200$) та ≥ 80 мл ($n=131$) [14]. Виявлено, що не було суттєвих відмінностей у функціональних результатах при різному об'ємі залози. У 57 пацієнтів спостерігалися побічні явища після TUEP, але відмінності між трьома групами були невірогідними. Автори дійшли висновку, що TUEP з використанням спеціалізованої петлі сприяло вірогідному покращенню функціональних результатів та зменшенню симптоматики після операції (через 1 та 12 міс), причому ці зміни не залежали від розмірів простати. Відповідно дану методику, як і HoLEP, можна рекомендувати для використання незалежно від розміру залози, що узгоджується з результатами інших досліджень [37, 38].

У даному короткому огляді не аналізуються детально всі варіанти малоінвазивного лікування ДГПЗ, враховуючи їхнє різноманіття, а тільки найбільш вживані методики. Крім того, слід враховувати технічне оснащення, місцеві стандарти та досвід використання тих чи інших методів оперативного лікування у

кожній окремій клініці. Одне з цікавих досліджень, проведених у США, аналізувало 18 041 (41,4%) і 25 577 (58,6%) дорослих пацієнтів, які перенесли ТУРП та різні варіанти лазерного лікування ДГПЗ у період 2005–2018 рр. Автори зазначили, що лікувальні заклади з великою кількістю операцій частіше пропонували варіанти лазерного лікування порівняно з лікарнями малого об'єму – співвідношення лазер/ТУРП становило 66/34 та 55/45 відсотків відповідно. Більший об'єм медичного закладу асоціювався з нижчими шансами повторної госпіталізації через 30 і 90 днів порівняно з лікарнями малого об'єму. Цікаво, що страхування Medicaid, латиноамериканська етнічна приналежність і чорна раса були обернено пов'язані з лікуванням у закладах з великою кількістю операцій [39].

Окрім того, слід зауважити, що крива навчання різним методикам значно різниться. Якщо ТУРП виконується практично всюди і навчитись прямо на місці не проблема, то більш нові методики тільки поступово запроваджуються і не у всіх лікарнях вони наявні, а навчання вимагає часу та певних зусиль. Наприклад, крива навчання LVP становить приблизно 100 випадків, тоді як LEP вимагає більш тривалого навчання та постійне покращення результатів із плато спостерігається після 270 випадків [40, 41]. Водночас інші автори зазначають 25–50 випадків як достатню кількість операцій для прийнятної оволодіння методикою LEP [42].

Інформація про автора

Зайцев Валерій Іванович – д-р мед. наук, проф., професор кафедри урології та нейрохірургії, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці. *E-mail: vzyaytsev@meta.ua*
ORCID: 0000-0001-6847-1835

Information about the author

Zaitsev Valery I. – MD, PhD, Professor, Professor of the Department of Urology and Neurosurgery of Bukovinian State Medical University, Chernivtsi. *E-mail: vzyaytsev@meta.ua*
ORCID: 0000-0001-6847-1835

ПОСИЛАННЯ

- Fan Z, Shi H, Zhang J, Wang H, Wang J. Comparative Efficacy of Different Drugs for Lower Urinary Tract Symptoms due to Benign Prostatic Hyperplasia: A Bayesian Network Meta-Analysis. *Front Pharmacol.* 2022;13:763184. doi: 10.3389/fphar.2022.763184.
- Cornu JN, Gacci M, Hashim H, Herrmann TRW, Malkie S, Netsch C, De Nunzio C, Rieken M, et al. Management of Non-neurogenic Male LUTS: EAU Guidelines [Internet]. *EAU*; 2024. 124 p. Available from: <http://uroweb.org/guideline/treatment-of-non-neurogenic-male-luts/>.
- Lin Y, Wu X, Xu A, Ren R, Zhou X, Wen Y, et al. Transurethral enucleation of the prostate versus transvesical open prostatectomy for large benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Urol.* 2016;34(9):1207-19. doi: 10.1007/s00345-015-1735-9.
- Lerner LB, McVary KT, Barry MJ, Bixler BR, Dahm P, Das AK, et al. Management of Lower Urinary Tract Symptoms Attributed to Benign Prostatic Hyperplasia: AUA GUIDELINE PART I-Initial Work-up and Medical Management. *J Urol.* 2021;206(4):806-17. doi: 10.1097/JU.0000000000002183.
- Speakman MJ, Cornu JN, Gacci M, Gratzke C, Mamoulakis C, Herrmann TRW, et al. What Is the Required Certainty of Evidence for the Implementation of Novel Techniques for the Treatment of Benign Prostatic Obstruction? *Eur Urol Focus.* 2019;5(3):351-6. doi: 10.1016/j.euf.2019.05.014.
- Issa MM. Technological advances in transurethral resection of the prostate: bipolar versus monopolar TURP. *J Endourol.* 2008;22(8):1587-95. doi: 10.1089/end.2008.0192.
- Rassweiler J, Schulze M, Stock C, Teber D, De La Rosette J. Bipolar transurethral resection of the prostate: technical modifications and early clinical experience. *Minim Invasive Ther Allied Technol.* 2007;16(1):11-21. doi: 10.1080/13645700601159410.
- Bishop P. Bipolar transurethral resection of the prostate—a new approach. *AORN J.* 2003;77(5):979-83. doi: 10.1016/s0001-2092(06)60712-6.
- Omar MI, Lam TB, Alexander CE, Graham J, Mamoulakis C, Imamura M, et al. Systematic review and meta-analysis of the clinical effectiveness of bipolar compared with monopolar transurethral resection of the prostate (TURP). *BJU Int.* 2014;113(1):24-35. doi: 10.1111/bju.12281.
- Wang YB, Yan SY, Xu XF, Huang X, Luo LS, Deng YQ, et al. Comparison on the Efficacy and Safety of Different Surgical Treatments for Benign Prostatic Hyperplasia With Volume >60 mL: A Systematic Review and Bayesian Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Mens Health.* 2021;15(6):15579883211067086. doi: 10.1177/15579883211067086.
- Sinha MM, Pietropaolo A, Hameed BMZ, Gauhar V, Somani BK. Outcomes of bipolar TURP compared to monopolar TURP: A comprehensive literature review. *Turk J Urol.* 2022;48(1):1-10. doi: 10.5152/tud.2022.21250.
- Alexander CE, Scullion MM, Omar MI, Yuan Y, Mamoulakis C, N'Dow JM, et al. Bipolar versus monopolar transurethral resection of the prostate for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic obstruction. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;12(12):CD009629. doi: 10.1002/14651858.
- Bebi C, Turetti M, Lievore E, Ripa F, Rocchini L, Spinelli MG, et al. Bipolar transurethral enucleation of the prostate: Is it a size-independent endoscopic treatment option for symptomatic benign prostatic hyperplasia? *PLoS One.* 2021;16(6):e0253083. doi: 10.1371/journal.pone.0253083.
- Song B, Song SH, Jeong SJ. Evaluation of the efficiency of transurethral enucleation with bipolar energy according to prostate volume for patients with benign prostatic hyperplasia. *Prostate Inter.* 2023;11(4):204-11. doi: 10.1016/j.pnil.2023.08.001.

15. Wang Q, Alshayyah R, He Y, Wen L, Yu Y, Yang B. Is the Peripheral Zone Thickness an Indicator of a Learning Curve in Bipolar Transurethral Plasma Enucleation of the Prostate?—A Single Center Cohort Study. *Front Surg.* 2022;8:795705. doi: 10.3389/fsurg.2021.795705.
16. Lin Y, Wu X, Xu A, Ren R, Zhou X, Wen Y, et al. Transurethral enucleation of the prostate versus transvesical open prostatectomy for large benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Urol.* 2016;34(9):1207-19. doi: 10.1007/s00345-015-1735-9.
17. Reddy SK, Utley V, Gilling PJ. The Evolution of Endoscopic Prostate Enucleation: A historical perspective. *Androl.* 2020;52(8):e13673. doi: 10.1111/and.13673.
18. Morozov A, Taratkin M, Shpikina A, Ehrlich Y, McFarland J, Dymov A, et al. Comparison of EEP and TURP long-term outcomes: systematic review and meta-analysis. *World J Urol.* 2023;41(12):3471-83. doi: 10.1007/s00345-023-04666-8.
19. Chen YT, Hou CP, Juang HH, Lin YH, Yang PS, Chang PL, et al. Comparison of Outcome and Quality of Life Between Thulium Laser (Vela™ XL) Enucleation of Prostate and Bipolar Transurethral Enucleation of the Prostate (B-TUEP). *Ther Clin Risk Manag.* 2022;18:145-54. doi: 10.2147/TCRM.S352583.
20. Boeri L, Capogrosso P, Ventimiglia E, Fontana M, Sampogna G, Zanetti SP, et al. Clinical Comparison of Holmium Laser Enucleation of the Prostate and Bipolar Transurethral Enucleation of the Prostate in Patients Under Either Anticoagulation or Antiplatelet Therapy. *Eur Urol Focus.* 2020;6(4):720-8. doi: 10.1016/j.euf.2019.03.002.
21. Huang SW, Tsai CY, Tseng CS, Shih MC, Yeh YC, Chien KL, et al. Comparative efficacy and safety of new surgical treatments for benign prostatic hyperplasia: systematic review and network meta-analysis. *BMJ.* 2019;367:15919. doi: 10.1136/bmj.15919.
22. Guo JN, Mistry NA, Lee MS, Dean NS, Assmus MA, Krambeck AE. Trends of Benign Prostatic Hyperplasia Procedures in Ambulatory Surgery Settings. *J Endourol.* 2023;37(10):1123-8. doi: 10.1089/end.2023.0154.
23. Zhang TR, Thorogood SL, Sze C, Fisch R, Chughtai B, Te A, et al. Current Practice Patterns in the Surgical Management of Benign Prostatic Hyperplasia. *Urol.* 2023;175:157-62. doi: 10.1016/j.urology.2023.02.025.
24. Hou CP, Lin YH, Juang HH, Chang PL, Chen CL, Yang PS, et al. Clinical outcome of transurethral enucleation of the prostate using the 120-W thulium Laser (Vela™ XL) compared to bipolar transurethral resection of the prostate (TURP) in aging male. *Aging (Albany NY).* 2020;12(2):1888-98. doi: 10.18632/aging.102720.
25. Yan P, Cui Y, Huang Y, Che X, Zhou Z, Feng F. Intraoperative and postoperative outcomes of thulium laser enucleation versus bipolar resection in the transurethral treatment of benign prostatic hyperplasia: a meta-analysis. *Lasers Med Sci.* 2022;37(5):2517-25. doi: 10.1007/s10103-022-03519-x.
26. Kim A, Hak AJ, Choi WS, Paick SH, Kim HG, Park H. Comparison of Long-term Effect and Complications Between Holmium Laser Enucleation and Transurethral Resection of Prostate: Nations-Wide Health Insurance Study. *Urol.* 2021;154:300-07. doi: 10.1016/j.urology.2021.04.019.
27. Ayoub CH, Haber R, Amine R, Mikati D, Mahfoud ZR, El Hajj A. Comparison of Postoperative Outcomes of Transurethral Resection of the Prostate, Laser Vaporization, and Laser Enucleation: A Double Propensity Score Matched Analysis. *Urol.* 2023;177:148-55. doi: 10.1016/j.urology.2023.05.004.
28. Ruszat R, Wyler S, Forster T, Dean NS, Assmus MA, Krambeck AE. Safety and effectiveness of photoselective vaporization of the prostate (PVP) in patients on ongoing oral anticoagulation. *Eur Urol.* 2007;51:1031-8. doi: 10.1089/end.2023.0154.
29. Lee DJ, Rieken M, Halpern J, Zhao F, Pueschel H, Chughtai B, et al. Laser Vaporization of the Prostate With the 180-W XPS-Greenlight Laser in Patients With Ongoing Platelet Aggregation Inhibition and Oral Anticoagulation. *Urol.* 2016;91:167-73. doi: 10.1016/j.urology.2016.01.021.
30. Magistro G, Schott M, Keller P, Tamalunas A, Atzler M, Stief CG, et al. Enucleation vs. Resection: A Matched-pair Analysis of TURP, HoLEP and Bipolar TUEP in Medium-sized Prostates. *Urol.* 2021;154:221-6. doi: 10.1016/j.urology.2021.04.004.
31. Tamalunas A, Westhofen T, Schott M, Keller P, Atzler M, Stief CG, et al. Holmium laser enucleation of the prostate: A truly size-independent method? *Low Urin Tract Symptoms.* 2022;14(1):17-26. doi: 10.1111/luts.12404.
32. Huang SW, Tsai CY, Tseng CS, Shih MC, Yeh YC, Chien KL, et al. Comparative efficacy and safety of new surgical treatments for benign prostatic hyperplasia: systematic review and network meta-analysis. *BMJ.* 2019;367:15919. doi: 10.1136/bmj.15919.
33. Shimizu Y, Hiraoka Y, Iwamoto K, Takahashi H, Abe H. Measurement of residual adenoma after transurethral resection of the prostate by transurethral enucleation technique. *Urol Int.* 2005;74(2):102-7. doi: 10.1159/00083278.
34. Samir M, Tawfik A, Mahmoud MA, Elwady H, Abuelnaga M, Shabayek M, et al. Two-year Follow-up in Bipolar Transurethral Enucleation and Resection of the Prostate in Comparison with Bipolar Transurethral Resection of the Prostate in Treatment of Large Prostates. *Randomized Controlled Trial. Urology.* 2019;133:192-8. doi: 10.1016/j.urology.2019.07.029.
35. Park S, Kwon T, Park S, Moon KH. Efficacy of Holmium Laser Enucleation of the Prostate in Patients with a Small Prostate (≤ 30 mL). *World J Mens Health.* 2017;35(3):163-9. doi: 10.5534/wjmh.17011.
36. Puliath N, Venugopalan AV, Das Kv S, Parol S. The thermal effect of lasers in urology: a review article. *Lasers Med Sci.* 2023;39(1):6. doi: 10.1007/s10103-023-03948-2.
37. Yılmaz S, Yalçın S, Yılmaz M, Açıköz O, Aybal HÇ, Gazel E, et al. Comparison of outcomes of Holmium enucleation of the prostate for small- and moderate-sized prostates. *Andrologia.* 2021;53(3):e13970. doi: 10.1111/and.13970.
38. Das AK, Han TM, Hardacker TJ. Holmium laser enucleation of the prostate (HoLEP): size-independent gold standard for surgical management of benign prostatic hyperplasia. *Can J Urol.* 2020;27(S3):44-50.
39. Nguyen DD, Bouhadana D, Murad L, Stoddard M, Zheng X, Mao J, et al. Effect of Surgeon and Facility Volume on Outcomes of Benign Prostatic Hyperplasia Surgery: Implications of Disparities in Access to Care at High-Volume Centers. *Urol.* 2023;172:97-104. doi: 10.1016/j.urology.2022.09.031.
40. Bastard C, Zorn K, Peyronnet B, Hueber PA, Pradère B, Roupert M, Misrai V. Assessment of Learning Curves for 180-W GreenLight XPS Photoselective Vaporisation of the Prostate: A Multicentre Study. *Eur Urol Focus.* 2019;5(2):266-72. doi: 10.1016/j.euf.2017.09.011.
41. Khene ZE, Peyronnet B, Vincendeau S, Huet R, Gasmi A, Pradère B, et al. The surgical learning curve for endoscopic GreenLight™ laser enucleation of the prostate: an international multicentre study. *BJU Int.* 2020;125(1):153-9. doi: 10.1111/bju.14904.
42. Kampantais S, Dimopoulos P, Tasleem A, Acher P, Gordon K, Young A. Assessing the Learning Curve of Holmium Laser Enucleation of Prostate (HoLEP). *A Systematic Review. Urol.* 2018;120:9-22. doi: 10.1016/j.urology.2018.06.012.

Стаття надійшла до редакції 09.05.2024. – Дата першого рішення 14.05.2024. – Стаття подана до друку 10.06.2024

Conceptual model and psychocorrective measures of medico-psychological counseling of patients with problem gambling caused by alexithymia

A. O. Salnikova

National Medical University named after O. O. Bogomolets, Kyiv

The article analyzes the conceptual model and psychocorrective measures of medical and psychological counseling of patients with problem gambling caused by alexithymia. It is determined that the establishment activity, psychoeducation, psychocorrective influence in the space of the integrative-eclectic approach, as well as the control and revision activities of the medical psychologist are organically included in part of the developed model of medical and psychological counseling of patients with a comorbid combination of alexithymic disorder and gaming addiction. Their high-quality and effective implementation will allow to radically change the psycho-emotional status of this category of patients from pathological to more optimal, simultaneously correcting both the urge to gamble and the manifestations of the alexithymic radical in the personality structure.

Emphasis is placed on the need to take into account key points during the organization of therapeutic influence on such patients, including the comorbidity of pathological gambling with other mental dysfunctions and emotional disorders.

An integrative-eclectic approach is offered, which includes cognitive-behavioral therapy, psychodrama, transactional analysis, logotherapy and other techniques. The main goal is not only to overcome the symptoms of gaming addiction, but also to transform the patient's personality. An important element is psychoeducation aimed at increasing patients' awareness of their condition and methods of dealing with it.

In addition, the described program of psychocorrection of gambling addictive behavior in patients with alexithymia takes into account the selected conceptual conditions for achieving a psychotherapeutic effect in this category of patients and is based on the identified most effective psychotechnologies. Its practical implementation will allow qualitative implementation of all strategic directions of therapeutic psychological influence on this category of patients.

It has been proven that the implementation of the conceptual model and psychocorrective measures is of great importance for improving the quality of life of patients suffering from problem gambling caused by alexithymia, and allows to significantly increase the effectiveness of psychological care for this category of patients.

Keywords: *gambling, alexithymia, medical and psychological counseling, comorbidity, cognitive-behavioral therapy, psychoeducation.*

Концептуальна модель та психокорекційні заходи медико-психологічного консультування пацієнтів із проблемним гемблінгом, що спровокований алекситимією

A. O. Сальнікова

У статті проаналізована концептуальна модель та психокорекційні заходи медико-психологічного консультування пацієнтів із проблемним гемблінгом, що спровокований алекситимією. Визначено, що установча діяльність, психоедукація, психокорекційний вплив у просторі інтегративно-еклектичного підходу, а також контрольно-ревізійна діяльність медичного психолога, які органічно входять до складу розробленої моделі медико-психологічного консультування пацієнтів з коморбідним поєднанням алекситимічного розладу з ігровою адикцією. Їх якісна та ефективна реалізація дозволить кардинально змінити психоемоційний статус цієї категорії хворих з патологічного на більш оптимальний, одночасно корегуючи і потяг до азартних ігор, і прояви алекситимічного радикалу у структурі особистості.

Акцентується увага на необхідності врахування ключових моментів під час організації терапевтичного впливу на таких пацієнтів, включаючи коморбідність патологічного гемблінгу з іншими психічними дисфункціями та емоційними розладами.

Пропонується інтегративно-еклектичний підхід, що включає когнітивно-поведінкову терапію, психодраму, трансакційний аналіз, логотерапію та інші техніки. Основна мета – не лише подолання симптомів ігрової залежності, але й трансформація особистості пацієнта. Важливим елементом є психоедукація, спрямована на підвищення обізнаності пацієнтів про їх стан та методи боротьби з ним.

Крім того, описана програма психокорекції ігрової адиктивної поведінки пацієнтів з алекситимією враховує виділені концептуальні умови досягнення психотерапевтичного ефекту у цієї категорії хворих та базуються на визначених найбільш ефективних психотехнологіях. Її практична реалізація дозволить якісно реалізувати усі стратегічні напрями терапевтичного психологічного впливу на цю категорію пацієнтів.

Доведено, що реалізація концептуальної моделі та психокорекційних заходів має велике значення для покращення якості життя пацієнтів, що страждають на проблемний гемблінг, спровокований алекситимією, та дозволяє суттєво підвищити ефективність психологічної допомоги цій категорії пацієнтів.

Ключові слова: *гемблінг, алекситимія, медико-психологічне консультування, коморбідність, когнітивно-поведінкова терапія, психоедукація.*

Considering the current tumultuous events unfolding in Ukraine and recent legislative reforms in our nation, there arises a pressing concern for identifying and arranging high-quality professional assistance for individuals grappling with severe psychological and mental disorders. These ailments are characterized by intricate interplay between social and psychological factors that exacerbate their onset and progression. The pathogenesis and idiosyncrasies of these conditions are influenced by not only an individual's intrinsic factors, such as their biological and socio-psychological characteristics, but also by the prevailing social processes and the overall state of moral and ethical functioning within their community. Ludomania or pathological gambling is one such disorder that has witnessed a significant increase in prevalence over recent years, classified under the category of non-chemical addictions.

It is worthy of note that in July of 2020, the legalization of the gambling industry in Ukraine resulted in a surge of individuals suffering from addictive behavior related to gambling. According to the Gambling and Lotteries Regulatory Commission, 739 cases of gambling addiction were registered between 2021 and 2023, of which 315 occurred in 2022 and 229 in the first three months of 2023 [1, 2]. Currently, there exists a rapid escalation of gaming addiction among the population. Despite official data demonstrating an increase in instances of gambling addiction, the veritable reality may be more dire. Given that official statistics solely encompass reported cases, it is highly probable that the factual quantity of individuals afflicted with problem gambling exceeds those figures.

The issue of pathological gambling addiction has been extensively researched in medical psychology, with numerous scholars probing into this matter [3–5]. Nevertheless, contemporary studies underscore the necessity for a more profound examination of comorbid combinations of ludomania with other psychological disorders. A particular emphasis is placed on alexithymia - a specific psychological trait linked to challenges in articulating emotional experiences and comprehending the emotions of others, which could serve as an essential predictor of problem gambling.

It should be emphasized that in the realm of Ukrainian scientific inquiry, there exists a scarcity of research specifically exploring the co-occurrence of alexithymia and ludomania, with the exception of certain scholars such as A. Salnikova, S. Urkaev and O. Chaban. That said, it is imperative to intensify the efforts aimed at elucidating potential ramifications stemming from alexithymic tendencies in relation to pathological gambling proclivities.

Any comorbid combination of several disorders, where symptoms manifest simultaneously in a patient's daily life, can significantly complicate the clinical picture of their disease. Specifically, it is widely acknowledged that the presence of concurrent disorders and dysfunctions exacerbates and complicates the course of a primary disorder. The remarkable interplay between these conditions highlights how one issue can provoke or aggravate another. Consequently, developing a model for psychocorrective measures through medical and psychological counseling for patients experiencing problematic gambling due to alexithymia is an urgent issue. Its effective solution will significantly improve the quality of medical and psychological care for this category of patients.

To effectively construct a conceptual framework for medical and psychological counseling of gambling addicts who exhibit comorbid alexithymic traits within their personality structure, it is imperative to identify and emphasize essential factors that require careful consideration during the organization of therapeutic psychological influence on such a category of patients, namely:

1) pathological gaming addiction is characterized by pronounced comorbidity and is often combined with other psychopathologies, mental dysfunctions, destructive individual psychological properties of the personality, disorders of the emotional sphere functioning, in particular, emotional disorders;

2) a compulsive desire to gamble, akin to a developed addiction, becomes deeply ingrained in an individual's core personal structures. This leads to a transformation and deformation of their personality, with the addictive behavior forming a malignant growth within their overall structure. As such, it establishes a stable lifestyle for the individual that resists symptomatic correction. Instead, psychological intervention aimed at correcting the entire personality is necessary for effective treatment of this type of addiction. That is, the target of therapeutic psychological influence should be not so much the symptoms of gambling addiction, but the deep and basic personal structures of the patient, which act as essential predictors of addiction;

3) the manifestation of addictive behavior through an intense fixation on gambling is intricately linked to the idiosyncrasies of an individual's emotional realm and their inherent emotive traits, in particular, such as the tendency to form an affect, difficulties in self-control of emotional states, emotional lability, pronounced impoverishment of the emotional sphere, difficulties in awareness and differentiation of emotional states, impulsivity, tendency to experience weakly articulated dysphoric emotional states of a high degree of intensity;

4) the presence of an alexithymic radical in the personality structure of an individual acts as a potent predictor of the onset of pathological gambling, its continuous progression and systematic manifestation. Its intensity constantly increases and gradually acquires increasingly destructive forms. The phenomenon of alexithymia often underlies deficient emotional behavior and supports addictive ways of activating the senses, causing gaming addiction. The symptomatology of alexithymic disorder is a fairly widespread companion of gambling and acts as its internal driving force. The comorbid nature of their combination is justified by the fact that these disorders have an autonomous nosology that is not reducible to one another;

5) the fundamental psychological mechanism underlying the connection between alexithymia and gambling addiction is that individuals with an alexithymic disorder experience a chronic, intense, and ambiguous emotional discomfort. This state of emotional distress prompts them to turn to gambling as a natural compensatory behavior, which provides temporary relief from their negative affectivity while exacerbating their underlying condition. Thus, game activity, whose inherent features dictate its operational fluidity, deceptive triumphs and substantial allure, emerges as one of the scarce outlets for gratification among individuals with alexithy-

mia, a valuable opportunity to experience emotions of a positive spectrum. This acts as an important factor in the transformation of isolated cases of spending time in game clubs and casino for passion, which completely absorbs the subject of gaming activity and destroys their lives;

6) the clinical picture and duration of alexithymic disorder can either exacerbate or mitigate symptoms of gaming addiction. Given that alexithymia can heighten the severity of symptoms and increase the likelihood of pathological gambling, it is plausible to hypothesize a reverse effect whereby elimination of the alexithymic root from the patient's personality structure leads to significant amelioration in ludomania symptoms. Therefore, the key strategy of psychological influence on a game addict with alexithymic disorder consists in the formation of the ability to recognize and understand one's emotional states and the development of more effective ways of managing one's emotions, as well as restoring a realistic and adequate perception of one's life situation and the consequences of the progression of addictive behavior;

7) the utilization of a theoretical framework for medical and psychological therapy for individuals with gaming addiction stemming from alexithymia warrants justification only upon the establishment of a validated diagnostic assessment confirming the presence of an alexithymic disorder and its resultant game-related symptoms;

8) the comorbid combination of alexithymia with symptoms of pathological game addiction significantly complicates the psychotherapeutic process and places special demands on the professional competence of a medical psychologist, who must possess the strategy and tactics of interaction with patients suffering from ludomania. Accordingly, this can be included in the process of medical and psychological counseling at various disease stages and exhibit amplified as well as diminished indications of coexisting ailments while undergoing psychotherapeutic intervention.

The creation of a conceptual model of medical and psychological counseling for gambling addicts with alexithymia consists in the use of an integrative and eclectic approach. This approach involves simultaneously addressing the symptoms of gaming addiction and alexithymia, as these conditions are often closely related and mutually influencing. It is important to use various psychotherapeutic techniques, namely: cognitive-behavioral therapy, psychodrama, transact analysis, logotherapy, which have already proven themselves in the treatment of mental and psychosomatic disorders, including alexithymia [6–8].

A crucial aspect that distinguishes medical and psychological consultation from classical psychotherapy is its emphasis on the cognitive component of a patient's personality, as well as their acquisition of knowledge to effectively overcome symptoms associated with disorders such as gambling and alexithymia [9, 10].

In this light, psychoeducation, particularly utilizing a cognitive-behavioral therapeutic approach that effectively addresses the cognitive realm and eradicates core mental illnesses along with their concomitant emotional disturbances, comprises a significant aspect of such consultation involves . This technique is employed even in treating psychotic-level mental disorders [11].

Numerous cognitive-behavioral therapy protocols have been formulated for the treatment of schizophrenia, for which various forms of therapy are used: individual and group, short-term and long-term. Currently, the following protocols of symptom-oriented approaches to cognitive-behavioral therapy are quite well-known, which are used with high efficiency for psychotherapeutic assistance to patients with schizophrenia: „Cognitive-behavioral therapy of guided self-help based on psychosis” (CBTp-GSH), „Coping with voices” (CWV), „Voices Intervention” (GiVE), „Cognitive Adaptation Training” (CAT), „Anxiety Intervention”, „Individual Resilience Training” [12–15]. Increasingly, researchers consider the methods of cognitive-behavioral therapy to be the most promising in working with endogenous mental disorders, and psychological training of patients is an important stage in its structure. In our perspective, it is conceivable to infer such a deduction regarding alexithymic disorder, complicated by the consequent pathological urge to gamble. Moreover, these disorders are not as severe and irreversible as endogenous mental illnesses.

Therefore, psychoeducation is an important element of the model of medical and psychological counseling of patients with a comorbid combination of ludomania and alexithymia and allows choosing the form of intervention that is optimal for the corresponding phase of the course of the disease. A medical-psychological counseling model that follows an integrative-eclectic approach should acknowledge the significance of prioritizing individual symptoms, thus providing the basis for better treatment outcomes. Notably, the patient's understanding of this concept has a pronounced therapeutic effect [16–18].

In the medical and psychological counseling of patients with gaming addiction and alexithymia, the major emphasis is placed on teaching the management of the symptoms of these disorders. The above approach does not aim to completely eliminate symptoms, but is targeted at mitigating adverse behavioral manifestations and emotional distress, while simultaneously fostering constructive conduct.

At the same time, the efficacy of medical and psychological interventions is evaluated based on the mitigation of emotional distress, amplification of social engagement, and the patient's holistic contentment with their existence. The approach is aimed both at eliminating gaming addiction and improving the psycho-emotional state through work with alexithymia.

We proceed from the fact that medical and psychological counseling of patients with a comorbid combination of ludomania and alexithymia should be based on the principles of psychotherapeutic cooperation, The above principles are widely used within the framework of various theoretical approaches, in particular in cognitive-behavioral psychotherapy:

1. Empathetic, emotionally supportive therapeutic interaction – joint development of a general, understandable for the patient conceptualization, which will shape their idea of the origins and mechanisms that provoke a pathological urge to play, and will also allow them to be aware of a wider range of emotional experiences and control them more efficiently.

2. Familiarization with the standard - providing aid and approval devoid of criticism can mitigate the occurrence of shame or stigma, commonly linked to a condition of psycho-emotional stress and addictive tendencies.

3. The psychological readiness of the patient to accept themselves and overcome a range of alexithymic and addictive symptoms [19, 20].

In the model of medical and psychological counseling of patients with gaming addiction caused by alexithymia, it is recommended to use a clinical interview to analyze cognitive, behavioral and emotional reactions to stress. This makes it possible to identify coping strategies, adaptation mechanisms and influential external and internal psychological factors. The said approach helps in comprehending the psychodynamics of each individual case and determine the most effective methods of psychological correction and psychorehabilitation.

In the process of medical and psychological counseling, the history of disorder's occurrence and its specifics are studied, as well as a detailed description of the psychotherapeutic case in the form of a complex of interconnected formulations, which in their completeness represent the form of its structured conceptualization. Formulation refers to the collaborative process of constructing a hypothesis, commonly known as the «best opinion,» regarding the root causes behind a patient's mental disorder manifestations, in the context of their relationships, social circumstances, life events and, most importantly, the assigned meaning [21].

There exist two sources of equal importance that enable the amalgamation of theory and practice to produce a highly dependable formulation:

1) professional knowledge of a medical psychologist, which incorporates the theory of psychology and psychotherapy, research data and clinical experience;

2) information available to the patient, obtained from their own life experience, in particular, features of the manifestation of their disease, relationships with others and life circumstances.

The formulation should consider the patient's available resources and inherent abilities, which can be leveraged to adjust to their current circumstances, the specifics of which are strongly determined by the present psychological disorders and, accordingly, are characterized by an unfavorable nature and significant severity.

It is imperative for medical psychologists to approach patients with profound comprehension and empathy, honoring their thoughts and conduct, irrespective of its intricacy, as emphasized by medical and psychological counseling. The process of creating therapeutic formulations should be collaborative, with respect for the patient's views, use language that is easily comprehensible, devoid of any prejudiced notions, and highlights patient's positive attributes and accomplishments. This contributes to the integration of the patient's unique experience into the psychological theory and the framework of addressing their problems [22].

Drawing on the above considerations, we elaborated the author's model of medical and psychological counseling of patients with a comorbid combination of gambling and alexithymia. This model can be an effective addition

to psychopharmacotherapy and is focused on eliminating psycho-emotional discomfort associated with the presence of an alexithymic radical in the patient's personality structure, which is the basis of the tendency to abuse gambling. The key assumption regarding the sources of the above mentioned emotional discomfort is the overall accumulation of negative emotional experiences without the possibility of their full awareness. Additionally, adequate and free self-expression is indispensable due to the presence of alexithymic disorder and unsatisfactory development of the cognitive sphere, in particular the skills of formulation and verbalization.

Thus, the author's model of medico-psychological counseling of patients with gaming addiction caused by the condition of alexithymia should include the following mandatory components, which are divided into stages of medico-psychological counseling and included in the general space of therapeutic psychological influence on this category of patients (Fig.):

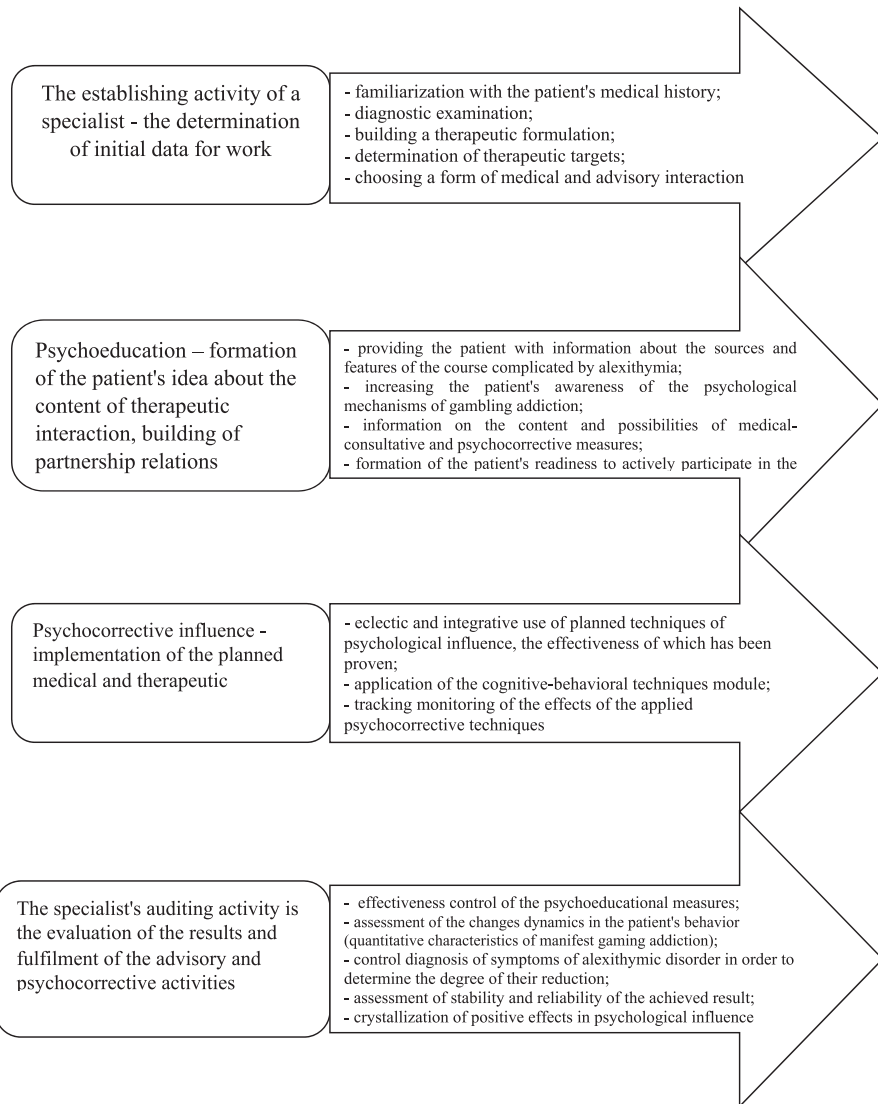
- first, the review of medical documentation describing the patient's medical history;
- second, diagnostic assessment – building a general detailed clinical picture of the course of comorbid psychological disorders and dysfunctions, including their symptoms, which will determine the course of the process of providing psychological assistance;
- third, informing the patient about the origin and course of existing disorders, the possibilities of medical and advisory measures, the need for active participation in the process of therapeutic psychological influence;
- fourth, developing a cognitive model of existing comorbid disorders and the psychological mechanisms of their combination – building a formulation and determining the main targets of medical and psychological work in the form of maladaptive, irrational cognitions available to the patient, which deepen and intensify addictive behavior, as well as create a closed circle of destabilization of his psycho-emotional state;
- fifth, the selection of psychotechnologies based on the most effective psychotherapeutic approaches; approbation of various methods and techniques of the influence of a medical psychologist on the symptoms of alexithymia, which is a primary psychological disorder;
- sixth, the application of the entire range of psychotechnologies of various theoretical approaches (gestalt therapy, psychodrama, cognitive-behavioral therapy, logotherapy) aimed at the targets of psychological influence determined at the establishment stage, in particular, reducing the number of manifestations of addictive gaming behavior, improving the ability to perceive and express current emotional states, the reduction of cumulative psycho-emotional discomfort;
- seventh, monitoring the dynamics of changes in addictive gaming behavior and the patient's psycho-emotional state, in particular, assessing the weakening of correlations between these comorbid psychological disorders;

- eighth, the verification of stability and reliability of the achieved positive effect after completion of consultation and psychocorrective work;
- ninth, conducting several control meetings aimed at recording the achieved effect of therapeutic psychological influence, during which the work of the advisory alliance is logically completed, a future perspective is built for the patient, and relapse prevention skills are taught.

At this stage, communication ought to adopt a collaborative and trusting tone, with the intention of inspiring the patient to utilize the skills obtained during their medical consultation in their daily routine. An important goal of the medical psychologist at this stage is the patient's awareness of his or her self-efficacy, their motivation to lead a healthy lifestyle, which enables the patient to recognize engagement in the realm of interpersonal connections and validation of subsequent accomplishments in life.

In the field of medical and psychological counseling, it is imperative that the psychologist approaches their patient with a profound sense of understanding and empathy, while simultaneously exhibiting respect for both their thoughts and behavior, irrespective of complexity. The process involved in developing therapeutic formulations should be collaborative in nature, taking into account the patient's perspectives, employing easily comprehensible language to ensure clarity of communication, as well as highlighting any strengths or accomplishments that they may possess. Hence, this approach serves to facilitate seamless integration of the individualized experiences encountered by each patient into both psychological theory and problem-solving models.

Therefore, it can be concluded that the establishment activity, psychoeducation, psychocorrective influence in the space of the integrative-eclectic approach, as well as the control and revision activity of a medical psychologist are inherently integrated into the framework of medical and psychological therapy of patients with a comorbid combination of alexithymic disorder with game addiction. Their high-quality and effective implementation will allow to radically change the psychoemotional status of this category of patients from pathological to more optimal, at the same time correcting both the urge to gamble and the manifestation of the alexithymic radical in the personality structure. Simultaneously, it is imperative to underscore the significance of



Model of medical and psychological counseling of patients with gaming addiction caused by alexithymia

initiatives aimed at offering psychological aid to said patients should correspond to their individual psychological characteristics, which will be expressed in taking into account the specific and unique needs of everyone who sought assistance.

Drawing on the conceptual model of medical and psychological counseling for patients with gaming addiction caused by alexithymia, a psychocorrection program was developed. This program is focused on comprehensive psychological help, utilizing an integrative-eclectic approach and taking into account the peculiarities of alexithymia and its connection with gaming addiction. The major objective of the program is not just to tackle the symptoms of gaming addiction, but to transform the patients' personality.

Therefore, the principal tasks of implementing the author's program of psychocorrection of game addiction in patients with alexithymia: formation of readiness to accept responsibility for one's life, internalization of the control locus; formation of emotional self-regulation skills and verbalization of actual emotional experiences; supporting motivation to engage in psychotherapeutic interventions

and relinquish gambling habits; compensation for personal violations, stimulation of personal growth; establishment of interpersonal relations with others and their realistic perception, restoration of social functioning; enhancing the quality of life, restoring an adequate assessment and realistic perception of one's life situation; enhancement of self-perception, reconstruction of one's personal image; cultivation of self-nurturing abilities; eradication of primary gambling indicators and avoidance of relapses.

The psychocorrective intervention program developed includes group classes, as well as a short-term option with ten sessions. The program surpasses the limit of meetings, as it encompasses personalized interaction with patients, comprehensive psychodiagnostics and enlightening psychoeducational sessions. Notably, a substantial portion of the program is dedicated to enhancing patients' psychological awareness, featuring a psychoeducational segment in nearly every session.

Psychoeducational activities should be arranged with a clear temporal structure, incorporating informative segments that facilitate the resolution of psychological maladies, improving the emotional state and developing strategies for managing psycho-emotional reactions [23–25].

As part of psychoeducational interventions, the ensuing subject matters were deliberated with the patients: the basics of alexithymia and its symptoms; the connection between alexithymia and gaming addiction; gaming addiction as a biopsychosocial disorder; the symptoms and stages of the development of gambling; psychosomatic and social consequences of gaming addiction; the functioning of the psychological protection against gambling addiction; prevention of gambling relapse as well as methods of overcoming gambling addiction.

Techniques for identifying inner resources help patients find inner abilities to manage problems related to addiction and achieve psycho-emotional balance, strengthening self-confidence. Autogenic training facilitates the growth of emotional self-control and hastens relaxation. The practice of psychogymnastics and visualization exercises enhances one's emotional well-being, while techniques for self-concept work bolster self-esteem and form a pragmatic self-image.

In overcoming ludomania, an important role is played by the approaches of A. Beck's cognitive therapy and A. Ellis's rational-emotional therapy, which are based on the assumption that the way events are interpreted affects mood and behavior. Dysfunctional assessments and perception "schemes" distort reality, leading to psychological discomfort. Cognitive therapy focuses on the identification, awareness and correction of "automatic thoughts", that is dysfunctional ideas and beliefs based on subjective interpretations and past experiences. Utilizing these tech-

niques enables the rectification of irrational assessments and perceptions associated with gambling [26].

The developed psychocorrective program has an integrative-eclectic character, using methods of various psychotherapeutic schools. The program encompasses psychodramatic techniques, relaxation techniques, cognitive psychotechniques, gestalt techniques, works with a sense of happiness and well-being, uses psychotechniques to work with motivation and will, applies the „ABC" model of A. Ellis, client-centered approaches, techniques for working with moods and emotional lability, as well as psychogymnastic techniques.

Thus, on the basis of the conducted research, the methodological foundations of psychological assistance to patients with a comorbid combination of gaming addiction and alexithymia were established. In particular, the strategies and means of medical and psychological counseling and psychocorrective work with such patients were substantiated, a conceptual model of medical and psychological counseling of persons with the corresponding nosology was created, and the author's psychocorrective interview program was elaborated.

CONCLUSIONS

After analyzing the conceptual model and psychocorrective measures for medical and psychological counseling of patients with problem gambling caused by alexithymia, it was concluded that establishment activity, psychoeducation, psychocorrective influence within an integrative-eclectic approach, as well as control and revision activities conducted by a medical psychologist are essential components of the developed medical model for psychological counseling of patients with comorbid alexithymic disorder and gaming addiction. Effective implementation of these measures will lead to a significant improvement in the psycho-emotional state of the patients from pathological to optimal. Additionally, they will simultaneously address both gambling urges and manifestations of alexithymic radicalism within the patients' personality structure.

The program developed for psychocorrection of gaming addiction among patients with alexithymia incorporates selected conceptual conditions to achieve a psychotherapeutic effect in this category of patients. It is grounded on the most effective psychotechnologies identified and its practical application will enable high-quality implementation of all strategic directions for therapeutic psychological intervention within this category of patients.

Author's contribution: adjustment of the performed work, analysis of the obtained results.

Information about author

Salnikova Alina O. – postgraduate student of the Department of Medical Psychology, Psychosomatic Medicine and Psychotherapy of National Medical University named after O. O. Bogomolets, Kyiv; tel.: (098) 005-68-48. *E-mail:* alinasalnikova0505@gmail.com

ORCID: 0009-0002-8975-5137

Відомості про автора

Сальникова Аліна Олександрівна – аспірантка, кафедра медичної психології, психосоматичної медицини та психотерапії, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (098) 005-68-48. *E-mail:* alina.salnikova0505@gmail.com

ORCID: 0009-0002-8975-5137

REFERENCES

1. Liga. Life. In Ukraine, over the course of three years, 739 individuals from the state type of gambling gamblers were registered [Internet]. Liga. Life. 2023. Available from: <https://life.liga.net/all/news/v-ukraine-zatri-goda-zaregistrirovani-739-chelovek-szavisimostyu-ot-zartnyh-igr>.
2. Law of Ukraine. On state regulation of activities related to the organization and conduct of gambling [Internet]. 2020. Order No. 768-IX; 2020 Jul 14. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/768-20#Text>.
3. Sainikova A. Alexithymia and ludomania: the mediating role of stress. Psychosomat Med General Pract. 2022;6(4):51-3.
4. Sokol L, Fuch MG. Cognitive behavioral therapy. Practical guidance. Kyiv: Dialectics; 2021, p. 384.
5. Urkaev VS. Psychocorrection of gambling adaptive behavior in persons of early youth [dissertation]. Kyiv: Kostyuk Institute of Psychology; 2021. 204 p.
6. Burda G. Cognitive-behavioral therapy for generalized anxiety disorder. Psychosomatic Med General Pract. 2017;2(1):e020117.
7. Mitrovic DV, Brown J. Poker mania and problem gambling: a study of distorted cognitions, motivation and alexithymia. J Gambling Stud. 2009;25(4):489-502. doi: 10.1007/s10899-009-9140-1.
8. Tai S, Turkington D. The evolution of cognitive behavior therapy for schizophrenia: current practice and recent developments. Schizophr Bull. 2009;35(5):865-73. doi: 10.1093/schbul/sbp080.
9. Magdysiuik L, Pavlova B, Hnatoiko I. Medical-psychological counseling of people with cardiovascular diseases. Collection of scientific works of RDSU. Psychol: Reality Prospects. 2020;14:144-9.
10. Magdysiuik LI, Fedorenko RP. Medical-psychological counseling: a teaching guide. Lutsk: Veza-Druk; 2020. 56 p.
11. Frolova OV. Psychoeducation as a method of socio-psychological prevention of mental and psychological health of students [Internet]. IQHolding. 2019. Available from: <http://iqholding.com.ua>.
12. Freeman D, Dunn G, Startup H, Pugh K, Cordwell J, Mander H, et al. Effects of cognitive behaviour therapy for worry on persecutory delusions in patients with psychosis (WIT): a parallel, single-blind, randomized controlled trial with a mediation analysis. Lancet Psychiatry. 2015;2(4):305-13. doi: 10.1016/s2215-0366(15)00039-5.
13. Gottlieb JD, Gidugu V, Maru M, Tepper MC, Davis MJ, Greenwald J, et al. Randomized controlled trial of an internet cognitive behavioral skills-based program for auditory hallucinations in persons with psychosis. Psychiatr Rehabil J. 2017;40(3):283-92. doi: 10.1037/prj0000258.
14. Hazell CM, Hayward M, Cavanagh K, Jones A-M, Strauss C. Guided self-help cognitive-behaviour Intervention for VoicEs (GiVE): Results from a pilot randomized controlled trial in a transdiagnostic sample. Schizophrenia Res. 2018;195:441-7. doi: 10.1016/j.schres.2017.10.004.
15. Naeem F, Johal R, McKenna C, Rathod S, Ayub M, Lecomte T, et al. Cognitive Behavior Therapy for psychosis based Guided Self-help (CBTp-GSH) delivered by frontline mental health professionals: Results of a feasibility study. Schizophrenia Res. 2016;173(1-2):69-74. doi: 10.1016/j.schres.2016.03.003.
16. Oleynyk NO, Benkivska AM. Psychological features of the alexithymic radical in the personality structure. Naukovyy Visnyk Kherson's'koho Derzhavnogo Univ. 2018;3(1):94-9.
17. Zavhorodnya OV, Stepura YE, Shatalina W. Alexithymia in "conditionally healthy" people: difficulties and possibilities of correction. Psychol Personal. 2020;2(18):247-62.
18. Wunderlich U, Wiedemann G, Buchkremer G. Sind psychosoziale Interventionen bei schizophrenen Patienten wirksam? Eine Metaanalyse. 1996;6(1):4-13.
19. Vasheka TV, Tukayev SV, Palamar BI, Dolhova OM, Fedorchuk SV. The relationship of alexithymia with individual-typological properties, emotional sphere, and mental states of the personality. Clin Preventive Med. 2019;3-4(9-10):100-07. doi: 10.31612/2616-4868.4(10).2019.04.
20. Brabban A, Byrne R, Longden E, Morrison A. The importance of human relationships, ethics and recovery-orientated values in the delivery of CBT for people with psychosis. Psychosis. Psychol Soc Integrative Approaches. 2016;8:1-10. doi: 10.1080/17522439.2016.1259648.
21. Johnstone L. Psychological Formulation as an Alternative to Psychiatric Diagnosis. J Humanistic Psychol. 2017;58(1):30-46. doi: 10.1177/0022167817722230.
22. McTiernan K, Jackman L, Robinson L, Thomas M. A thematic analysis of the multidisciplinary team understanding of the 5P team formulation model and its evaluation on a psychosis rehabilitation unit. Com Mental Health J. 2020;57:579-88. doi: 10.1007/s10597-020-00684-7.
23. Kuzikova SB. Theory and practice of age-related psychocorrection: a textbook. Sumy: Universytets'ka knyha; 2020. 300 p.
24. Tsarenko L, Weber T, Voytovych M, Grytsenyuk L, Kochubey V, Grydkovets' L. Fundamentals of rehabilitation psychology: overcoming the consequences of crisis: a textbook. Kyiv: b/v; 2018. 212 p.
25. Tytarenko TM, Dvornyk MS, Klymchuk VO. Socio-psychological technologies for the recovery of personality after traumatic events: a practical guide. Kropyvnytskyi: Imeks-LTD; 2019. 220 p.
26. Ellis A. Overcoming resistance: Rational-emotive therapy with difficult clients. New York: Springer; 1985, n/p.

Стаття надійшла до редакції 13.05.2024. – Дата першого рішення 17.05.2024. – Стаття подана до друку 17.06.2024

Наукова медична спільнота України з глибоким сумом повідомляє, що
21 травня 2024 року пішов з життя

Драннік Георгій Миколайович

доктор медичних наук (1980), професор (1986), Лауреат Державної Премії в галузі науки і техніки (2018),
завідувач лабораторії імунології ДУ «Інститут урології імені академіка О. Ф. Возіанова НАМН України»
протягом 42 років.

Основними напрямками наукової діяльності Дранніка Георгія Миколайовича було визначення патогенетичних механізмів розвитку урологічних захворювань шляхом вивчення біологічних маркерів із застосуванням імунологічних методів із загальною метою розробки та впровадження персоналізованого підходу до діагностики, лікування та профілактики.

Георгій Миколайович працював в Інституті урології з 1968 р., а з 1987 р. очолював на загальних засадах створений вперше в Україні науководослідний Центр клінічної імунології АМН та МОЗ України. Був головним розробником та керівником Програми «Захист та реабілітація імунної системи населення України» під керівництвом Держкомітету з питань науки і технологій Кабінету Міністрів України, а потім – Міністерства України у справах науки і технологій в рамках Програми «Здоров'я населення України» (1992–1999 рр.).

З 1992 по 2004 роки Г. М. Драннік – головний спеціаліст МОЗ України з питань клінічної та лабораторної імунології, з 2001 по 2010 роки – Голова Проблемної комісії АМН та МОЗ України «Клінічна імунологія та алергологія». За ці роки з ініціативи та при безпосередній участі Г. М. Дранніка розроблено нормативно-правові документи, які регламентували створення та впровадження в практику охорони здоров'я служби клінічної імунології (накази МОЗ № 104 від 1998 р. та № 422 від 2002 р.).

Професор Г. М. Драннік – перший керівник кафедри клінічної імунології та алергології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, автор першої в Україні Програми викладання дисципліни, перших навчальних посібників (1999, 2003, 2006, 2010 рр.) та першого підручника українською мовою (2006 р.) з клінічної імунології та алергології, під його керівництвом підготовлені кадри вищої кваліфікації для медичних ВНЗ України.

З 1998 р. професор Г. М. Драннік – Президент Українського товариства фахівців з імунології, алергології та імунореабілітації (УТІАІ), останні роки – Почесний Президент УТІАІ. Історію створення Служби та викладання клінічної імунології описано в монографії «Краткий очерк о развитии клинической иммунологии в Украине» (2013). Професор Г. М. Драннік – засновник (1998) і до останнього часу Головний редактор першого в Україні спеціалізованого журналу «Імунологія та алергологія: наука і прак-



тика», був членом редакційної Ради журналів, що входять до бази «Scopus» – «Український журнал нефрології та діалізу», «Здоров'я чоловіка». Під керівництвом Георгія Миколайовича підготовлено 11 докторів та 31 кандидат медичних наук. Він є автором більш ніж 800 наукових робіт, зокрема 15 монографій.

Георгій Миколайович був членом Європейської Академії Алергології та Клінічної імунології (ЕААСІ), нагороджений знаком «Відмінник охорони здоров'я» (1979); Почесною грамотою Президії НАМН України (2002); йому надано звання Почесного професора Харківського державного медичного університету (2007). Рішенням Комітету з Державних премій України в галузі науки і техніки від 05.11.2018 р. Дранніку Георгію Миколайовичу з групою співавторів присуджено Державну премію України за

роботу «Наукова розробка та впровадження персоналізованого підходу до діагностики, лікування та профілактики імунозалежних захворювань».

Високий професійний рівень професора Г. М. Дранніка сприяв визнанню його робіт та наукового напрямку досліджень в Україні та світі. Усі ми втратили не тільки відомого фахівця-імунолога, але й Людину з великої літери, якій притаманні такі кращі людські якості, як інтелігентність, колегіальність, порядність, готовність від щирого серця допомогти всім, хто цього потребує. Під час спілкування з Георгієм Миколайовичем ми завжди заряджалися новими ідеями, його енергією світла, тепла і радості. Наукова спільнота втратила відомого й авторитетного фахівця, якого любили та поважали всі, хто працював поруч. Енергія наукового пошуку, оптимізму, доброзичливості залишаться в пам'яті його колеги та учнів назавжди.

Колективи ДУ «Інститут урології НАМН України», кафедри клінічної імунології та алергології з секцією медичної генетики Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, Громадські організації «Українське Товариство фахівців з імунології, алергології та імунореабілітації», «Українська Асоціація урологів України», «Українська Асоціація нефрологів і фахівців з трансплантації нирки» глибоко сумують з приводу неоправної втрати. Світла пам'ять високопрофесійному фахівцю та чудовій людині!

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-заявою у довільній формі з підписами автора/авторів.

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

Титул

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

Основний текст

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

Додатки до основного тексту

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

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

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

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

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

тим, які зазначені у відповідних місцях у тексті.

- Підсумкові суми необхідно складати коректно, а відсотки – правильно 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 (Ванкуверський) **англійською мовою.**
- Посилання в тексті наводяться у квадратних дужках, повний бібліографічний опис джерела у списку літератури в порядку згадування у тексті статті.
- У список літератури – включаються тільки рецензовані джерела (статті з наукових журналів і монографії), що використовуються в тексті статті. Якщо необхідно посилатися на статтю у засобі масової інформації, на текст з онлайн-ресурсу, слід помістити інформацію про джерело у посиланні.
- Посилання на прийняті до публікації, але ще не опубліковані статті, повинні бути позначені словами «у друку»; автори повинні отримати письмовий дозвіл для посилання на такі документи і підтвердження того, що вони прийняті до друку. Інформація з неопублікованих джерел повинна бути відзначена словами «неопубліковані дані / документи», автори також повинні отримати письмове підтвердження на використання таких матеріалів.

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

Відомості про авторів

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

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

Скорочення не допускаються.

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

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

Статті просимо надсилати за адресою: 03039, м. Київ, а/с № 4, Редакція журналу «Здоров'я чоловіка»
e-mail: alexandra@professional-event.com Тел.: (044) 257-27-27
або головному редактору проф. Горпинченко І.І., e-mail: sexology@sexology.com.ua

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, симпозиумах 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.

