

Health

SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL



Здоров'я чоловіка

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№1 (92) '2025

of man

ISSN 2786-7373 (Online)

ISSN 2787-7315 (Print)

**TREATMENT OF MEN INJURED IN COMBAT
OPERATIONS (COMBAT TRAUMA)
WITH VARIOUS FORMS OF ERECTILE
DYSFUNCTION**

6

**24-HOUR URINE METABOLIC PROFILE:
COLLECTION TECHNIQUE AND PROCEDURE,
REFERENCE VALUES**

14

**MONITORING OF THE CLINICAL
AND BIOCHEMICAL FEATURES
OF THE COURSE OF UROLITHIASIS AGAINST
THE BACKGROUND OF THE POSTCOVID
SYNDROME**

20

**ENDOSCOPICALLY CONTROLLED ACCESS
IN PERCUTANEOUS NEPHROLITHOTRIPSY,
AS A METHOD OF IMPROVING THE SAFETY
OF SURGICAL TREATMENT**

29

**MINERAL DENSITY AND BONE METABOLISM
IN PATIENTS WITH NEPHROLITHIASIS**

37

**THE ROLE OF THE UROMICROBIOME
IN THE PATHOGENESIS OF BLADDER
CANCER**

71

ЗДОРОВ'Я ЧОЛОВІКА 1 (92)/2025

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»

*Згідно з Наказом Міністерства освіти і науки України
02.10.2025 № 1415 науково-практичний журнал
«Здоров'я чоловіка» включено до Категорії «А» Переліку
наукових фахових видань України, в яких можуть
публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття
наукових ступенів доктора наук, кандидата наук та ступеня
доктора філософії (спеціальність: 222 – Медицина)*

*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.

*Журнал «Здоров'я чоловіка» надає відкритий доступ
(open access).*

*Науково-практичний журнал «Здоров'я чоловіка»
індексовано та представлено у міжнародній наукометричній
базі даних SCOPUS (з 2022 року)*

РЕКОМЕНДОВАНО

Наказ від 20.03.2025 № 1434 “Про введення в дію рішень
вченої ради НУОЗ України імені П. Л. Шупика від 19.03.2025”

Підписано до друку 28.03.2025.

Статті, що публікуються в журналі «Здоров'я чоловіка», –
рецензовані.
Відповідальність за достовірність фактів та інших
відомостей у публікаціях несуть автори.
Журнал розміщує рекламні-інформаційні матеріали про
лікарські засоби, що не внесені до переліку заборонених для
рекламування, відповідно до статті 21 Закону України
«Про рекламу». Відповідальність за зміст реклами, а також
відповідальність наведених у рекламі відомостей несуть
рекламодавці.
Думка редакції може не збігатися з думкою авторів публікації.
Передрук матеріалів – тільки з письмового дозволу редакції.
При передруку посилання на журнал «Здоров'я чоловіка»
обов'язкове.

АДРЕСА ДЛЯ КОРЕСПОНДЕНЦІЇ

Україна, 03039, м. Київ, а/с 61

ТЕЛЕФОНИ РЕДАКЦІЇ ТА ВИДАВЦЯ

Тел.: +38(044) 257-27-27, +38 (068) 509-62-39
E-mail: yevheniia.semak@professional-event.com

З питань передплати або придбання журналу звертатися
до редакції або на сайт:
www.health-man.com.ua

Тираж – 2000 прим.

Періодичність видання – 4 номери на рік.

Реєстраційний номер у Реєстрі суб'єктів у сфері медіа
Національної ради України з питань телебачення та
радіомовлення – R30-03216.

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, 2025
- © ДУ «Інститут урології імені академіка О.Ф. Возіанова Національної академії медичних наук України», 2025
- © ГО «Всеукраїнська асоціація безперервної професійної освіти лікарів та фармацевтів», 2025
- © ВГО «Асоціація сексологів та андрологів України», 2025
- © Professional-Event, 2025

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

Головний редактор

І. І. Горпинченко – доктор мед. наук, професор

Заступники головного редактора

О. С. Щербінська – доктор мед. наук, професор

К. Р. Нуріманов – канд. мед. наук

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. Сагалевиць
В. П. Стусь
О. С. Федорук
Д. Г. Хатціхрісту
А. Чхотуа
О. В. Шуляк

РЕДАКЦІЙНА РАДА

Голова ради – С. О. Возіанов

Б. М. Ворник
С. В. Головко
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

ДИРЕКТОР ПРОЄКТУ

О. С. Щербінська

РЕКЛАМА

О. М. Бондар
В. М. Коршук
К. О. Панова

ДИРЕКТОР З РЕКЛАМИ

І. М. Лукавенко

ЛІТЕРАТУРНИЙ РЕДАКТОР

І. А. Горденко

ВІДПОВІДАЛЬНИЙ СЕКРЕТАР

Є.М. Семак

ДИЗАЙН ТА ВЕРСТКА

В.М. Семак

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»

According to the order of the Ministry of Education and Science of Ukraine № 1415 dated 02.10.2025 scientific and practical journal «Health of man» is included in Category «A» of the List of scientific professional publications of Ukraine, in which the results of dissertations for the degree of Doctor of Sciences, Candidate of Sciences and Doctor of Philosophy can be published (specialty: 222 - Medicine)

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.

The journal «Health of man» provides open access.

Scientific and practical journal «Health of man» is indexed and presented in the international scientometric database SCOPUS (since 2022)

RECOMMENDED BY

Order dated March 20, 2025 No. 1434 «On the implementation of the decisions of the Academic Council Shupyk National Healthcare University of Ukraine from March 19, 2025»

Passed for printing 28.03.2025.

Articles published in the journal «Health of man» – reviewed. Authors are responsible for accuracy of the facts and other information in the publication.

The journal publishes advertising and information materials about medicines that are not included in the list of prohibited for advertising, in accordance with Article 21 of the Law of Ukraine On Advertising. Advertisers are responsible for the content of the advertisement, as well as for the information provided in the advertisement. 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.

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Ukraine, 03039, Kyiv, p/b 61

EDITORIAL AND PUBLISHER TELEPHONES

Tel: +38(044) 257-27-27, +38 (068) 509-62-39

E-mail: yevheniia.semak@professional-event.com

To subscribe or purchase – please contact journal office or website : www.health-man.com.ua

Circulation – 2000 copies
Periodicity – 4 issues per year
Registration number in the Register of media subjects of The National Council of Television and Radio Broadcasting of Ukraine – R30-03216

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, 2025

© SI «Acad. O.F. Vozianov institute of urology NAMS of Ukraine», 2025

© PO «All-ukrainian Association of continuing professional education of doctors and pharmacists», 2025

© PO «Association of sexologists and andrologists of Ukraine», 2025

© Professional-Event, 2025

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

Editor-in-chief

I. I. Gorpynchenko – Dr. med. Sciences, professor

Deputies of chief editor

O. S. Shcherbinska – Dr. med. Sciences, professor

K. R. Nurimanov – MD, PhD

EDITORIAL BOARD

Per-Anders Abrahamsson
Yuriy Gurzhenko
Rados Djinovic
Rostyslav Danylets
Mykola Kolesnyk
Fedir Kostyev
Garnik Kocharyan
Volodymyr Lisovyi
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 –
Sergiy 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

I. A. Gordenko

DESIGN AND LAYOUT

V. M. Semak

TABLE OF CONTENTS №1 (92)/2025

TOPICAL ISSUES

Treatment of men injured in combat operations (combat trauma) with various forms of erectile dysfunction

M. Z. Vorobets, D. Z. Vorobets, O. V. Melnyk, R. V. Fafula, O. M. Chemerys 6

24-hour urine metabolic profile: collection technique and procedure, reference values

S. V. Kushnirenko, L. M. Savytska, S. O. Rotova, T. B. Bevzenko, O. Y. Lysianska 14

Monitoring of the clinical and biochemical features of the course of urolithiasis against the background of the post-covid syndrome

S. O. Vozianov, V. V. Chernenko, G. G. Nikulina, L. Ya. Myhal, D. V. Chernenko, N. I. Zheltovska, O. S. Vozianov, V. Y. Savchuk, R. Ye. Ladniuk, I. Ye. Serbina, L. M. Negrei, A. L. Klius 20

UROLOGY

Endoscopically controlled access in percutaneous nephrolithotripsy, as a method of improving the safety of surgical treatment

Y. M. Postol, A. I. Sahalevych 29

Mineral density and bone metabolism in patients with nephrolithiasis

O. D. Nikitin, A. V. Korytsky, I. A. Kordubailo, O. I. Nishkumai, H. D. Reznikov 37

Modern diagnosis of prostate cancer using fusion biopsy: results of a prospective cohort study

M. D. Sosnin, V. O. Shaprynskyi, V. I. Gorovyi, V. V. Danylko, M. A. Verba 42

Perioperative effects of neoadjuvant androgen-deprivation therapy prior to radical prostatectomy: comparative study

Y. I. Afanasiev, R. O. Danylets, V. M. Grygorenko, O. V. Shulyak 49

SEXOLOGY AND ANDROLOGY

Immunogenesis of chronic prostatitis in patients with chronic C. trachomatis infection

V. E. Driianska, O. V. Shulyak, T. V. Poroshina, K. R. Nurimanov, A. V. Rudenko, V. I. Sych, O. O. Shevchuk, L. DuBuske 55

Sex-specific clinical-psychopathological and psychosocial characteristics of patients with binge eating disorder

I. S. Sinkevich, O. O. Khaustova 65

FOR PRACTICING PHYSICIANS

The role of the uromicrobiome in the pathogenesis of bladder cancer (literature review)

S. V. Golovko, M. O. Yasynetskyi 71

Ureteral stones and their impact on changes in renal function.

Peculiarities of predicting the recovery of renal function after removal of unilateral ureteral obstruction (literature review)

A. M. Krylov, A. I. Boyko 79

ЗМІСТ №1 (92)/2025

АКТУАЛЬНІ ТЕМИ

Treatment of men injured in combat operations (combat trauma) with various forms of erectile dysfunction	
M. Z. Vorobets, D. Z. Vorobets, O. V. Melnyk, R. V. Fafula, O. M. Chemerys	6

24-годинний метаболічний профіль сечі: техніка та процедура збору, референтні значення	
С. В. Кушніренко, Л. М. Савицька, С. О. Ротова, Т. Б. Бевзенко, О. Ю. Лисянська	14

УРОЛОГІЯ

Моніторинг клініко-біохімічних особливостей перебігу сечокам'яної хвороби на тлі постковідного синдрому	
С. О. Возіанов, В. В. Черненко, Г. Г. Нікуліна, Л. Я. Мигаль, Д. В. Черненко, Н. І. Желтовська, О. С. Возіанов, В. Й. Савчук, Р. Є. Ладнюк, І. Є. Сербіна, Л. М. Негрей, А. Л. Ключ	20

Ендоскопічно-контрольований доступ при перкутанній нефролітотрипсії як метод підвищення безпечності оперативного лікування	
Я. М. Постол, А. І. Сагалевич	29

Мінеральна щільність та показники обміну кісткової тканини у пацієнтів із нефролітіазом	
О. Д. Нікітін, А. В. Корицький, І. А. Кордубайло, О. І. Нішкумай, Г. Д. Резніков	37

Сучасна діагностика раку передміхурової залози за допомогою fusion-біопсії: результати проспективного групового дослідження	
М. Д. Соснін, В. О. Шапринський, В. І. Горовий, В. В. Данилко, М. А. Верба ..	42

Perioperative effects of neoadjuvant androgen-deprivation therapy prior to radical prostatectomy: comparative study	
Y. I. Afanasiev, R. O. Danylets, V. M. Grygorenko, O. V. Shulyak	49

СЕКСОЛОГІЯ ТА АНДРОЛОГІЯ

Імуногенез хронічного простатиту в пацієнтів із хронічною інфекцією <i>C. trachomatis</i>	
В. Є. Дріянська, О. В. Шуляк, Т. В. Порошина, К. Р. Нуріманов, А. В. Руденко, В. І. Сич, О. О. Шевчук, L. DuBuske	55

Статеві особливості клініко-психопатологічних та психосоціальних характеристик пацієнтів із розладом нападоподібного переїдання	
І. С. Сінкевич, О. О. Хаустова	65

НА ДОПОМОГУ ЛІКАРЮ-ПРАКТИКУ

Роль уромікробіому в патогенезі раку сечового міхура (Огляд літератури)	
С. В. Головка, М. О. Ясинецький	71

Камені сечоводу та їх вплив на зміни ниркової функції. Особливості прогнозування відновлення функції нирки після усунення односторонньої обструкції сечоводу (огляд літератури)	
А. М. Крилов, А. І. Бойко	79

ВИМОГИ ДО ПОДАННЯ НАУКОВИХ СТАТЕЙ

Рекомендації для авторів розроблені відповідно до «Єдиних вимог до рукописів, що подаються в біомедичні журнали» Міжнародного комітету редакторів медичних журналів (International Committee of Medical Journal Editors). Ознайомитися з ними можна за цим посиланням.

Редакція журналу «Здоров'я чоловіка» приймає на розгляд рукопис за умов, що він не передавався для публікації в інші редакції та відповідає вимогам оформлення наукових статей. Приймаються рукописи англійською та українською мовами. Статті англійською мовою публікуються без перекладу українською.

Щоб вести листування автору (кореспондуючому автору з групи авторів) необхідно зареєструватися на сайті (<https://health-map.com.ua>).

Рукопис подається у вигляді файлу формату Microsoft Word (.docx), який додається до електронного листа в редакцію. У назві файлу латинськими літерами бажано використати прізвище автора (першого автора). Формат сторінки тексту - A4, розмір відступів: лівого, верхнього та нижнього - 2 см, правого - 1 см. Шрифт - Times New Roman, кегль - 14, міжрядковий інтервал - 1,5. Вирівнювання тексту – за шириною сторінки; виділення тексту - напівжирним шрифтом або курсивом. Вітається коректне використання тире (–) і знаку дефіса (-) в тексті рукопису.

Стаття складається з наступних елементів: титульна сторінка, текст, резюме українською, та англійською мовами з переліком ключових слів, список літератури, відомості про автора/авторів.

ТИТУЛЬНА СТОРІНКА

Надається наступна інформація:

- УДК (Універсальна десятична класифікація)
- ПІБ автора (авторів)
- Назва статті (заголовки наукових статей повинні бути інформативними, передавати основний зміст статті (не більше 150 символів))
- Повна назва закладу, де виконано роботу (з юридичною адресою, без аббревіатур)
- ORCID (<https://orcid.org>).

ТЕКСТ

Текст статті за структурою та змістом має відповідати обраному виду наукової публікації (оригінальна стаття, оглядова стаття, опис клінічних випадків, матеріали наукових медичних форумів).

У статті не допускається скорочення слів, крім загальноприйнятих в науковій літературі.

Усі вимірювання подаються у системі одиниць SI. Аббревіатури, що наводяться у статті, повинні бути розшифровані коли згадуються вперше. Ілюстрації (таблиці, малюнки) розташовуються у тексті після першого згадування.

У тексті слід вказувати бібліографічні посилання у вигляді цифри у квадратних дужках, що відповідає номеру у списку цитованої літератури.

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

Таблицям необхідно надати заголовок і послідовний порядковий номер. Всі таблиці мають згадуватись у тексті статті. Розміщувати таблиці слід в основному тексті статті одразу після абзацу, де вони згадуються. Примітки до таблиці розміщуються під таблицею.

РЕЗЮМЕ (ABSTRACT)

До статті додаються резюме українською та англійською мовами. Резюме на всіх мовах обов'язково містять назву статті, автора/авторів (ініціали та прізвище), назви організацій (повні, без аббревіатур), місто, країну та перелік ключових слів. 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 рубриками (підзаголовками): мета дослідження, матеріали та методи, результати, висновки та ключові слова. Структурування резюме оглядових статей не вимагається. Резюме статей, присвячених опису клінічних випадків, можуть бути структурованими з наступними підзаголовками: вступ, клінічний випадок, висновки, ключові слова.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

Список літератури наводиться латиницею згідно зі стандартами стилю Ванкувер (англ. Vancouver Style). Джерела українською мовою наводяться у тому ж написанні, як вони зазначені та реєструються на англійськомовних 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 - у квадратних дужках, повний бібліографічний опис джерела - у списку літератури (в порядку згадування у тексті статті).

У список літератури додаються тільки рецензовані джерела (статті з наукових журналів і монографії), що використовуються в тексті статті. Якщо необхідно посилатися на статтю у засобі масової інформації чи на текст з онлайнового ресурсу, слід помістити інформацію про джерело у посиланні.

У списку літератури в дослідницьких роботах має бути не менше 25 літературних джерел і 40–50 джерел - в теоретичних роботах або оглядах літератури.

Бажано використовувати літературу, яка вийшла за останні 5-10 років. Не менше як половина джерел у переліку використаної літератури мають бути дослідженнями зарубіжних авторів. Вітається використання матеріалів видань індексованих у міжнародних наукометричних базах Scopus, Web of Science та бібліографічній базі даних MEDLINE. Обов'язково вказувати DOI всіх цитованих джерел, які можна перевірити на www.crossref.org. Якщо неможливо визначити автора чи рік видання, краще відмовитися від цитування такого джерела, оскільки воно не є надійним.

Авторам необхідно ознайомитися та дотримуватися рекомендацій від Elsevier щодо оформлення рукопису та списку літератури. Корисними будуть також наступні джерела: Bookshelf Citing Medicine та Рекомендації з оформлення бібліографічних посилань у наукових роботах. Список джерел зручно формувати з використанням таких програмних продуктів, як референс-менеджери: Web of Science (EndNote), Scopus (Mendeley) та Zotero.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Відомості про авторів наводяться наприкінці рукопису українською та англійською мовами без скорочень:

- Прізвища, імена, по батькові (повністю).
- Назва установи, де працює автор за основним місцем роботи.
- Службовий номер телефону (за бажанням – особистий).
- Адреса електронної пошти всіх авторів.
- Ідентифікатор ORCID (<https://orcid.org>).

Редакція використовує інформацію, надану про себе автором, яку не редагує та не уточнює, а також не несе відповідальності за невірно вказані відомості про автора

Treatment of men injured in combat operations (combat trauma) with various forms of erectile dysfunction

M. Z. Vorobets, D. Z. Vorobets, O. V. Melnyk, R. V. Fafula, O. M. Chemerys

Danylo Halytsky Lviv National Medical University

Combat injuries mostly cause post-traumatic stress disorder, which is accompanied by erectile dysfunction (ED), decreased sexual desire, premature ejaculation, etc. Neurotic mental disorders, blood vessel diseases, metabolic disorders, and partial androgen deficiency take precedence among the many pathological conditions preceding or complicating ED, especially for combatants.

The objective: optimization of treatment of psychogenic and mixed forms of ED in men with combat injuries.

Materials and methods. The study included the results of the examination and treatment of 136 men aged 20–53, participants in combat operations with combat injuries, with sexual dysfunction and ED as the main complaint. According to the form of ED, patients were divided into two groups: Group 1 – patients with psychogenic ED after a combat injury ($n = 84$); Group 2 – patients with ED of mixed genesis, included patients, participants in hostilities with endothelial dysfunction, metabolic syndrome, coronary heart disease, late hypogonadism ($n = 52$). The treatment of all patients with sexual dysfunction was carried out individually, depending on the etiopathogenesis of the main diseases and the combat trauma that led to it, as well as the development and course of the leading sexological syndromes, taking into account standardized protocols that allowed dividing patients by identity into groups and carrying out significant statistical calculations.

Results. It was shown that the treatment of men with psychogenic ED, which includes lifestyle modification, rational and explanatory psychotherapy, as well as the use of a PDE-5 inhibitor, such as sildenafil, leads to an increase in the mean IIEF-5 score from 10.8 ± 0.9 (severe form of ED) to 19.6 ± 1.7 (mild form of ED) ($p < 0.05$). It is also advisable to use alpha-adreno-blockers that act on both peripheral and central adrenoceptors. In the treatment of patients with ED of mixed genesis, the best results are observed when androgen replacement therapy is performed with proven androgen deficiency; taking lipid-lowering therapy for persistent dyslipidemia; withdrawal of β -blocker, in cases where it is possible; changing the patient's harmful lifestyle; conducting rational and clarifying psychotherapy and its potentiation by taking sildenafil. Such treatment leads to an increase in the average IIEF-5 score from 11.5 ± 0.9 (moderate form of ED) to 17.8 ± 1.6 (mild form of ED) ($p < 0.05$).

Conclusions. The disorders of general and mental health, role functioning at the physical and emotional levels are the main disorders health-related quality of life with psychogenic ED. Lifestyle modification, along with rational and explanatory psychotherapy, as well as the use of the PDE-5 inhibitor sildenafil, gives positive results. Patients with ED of mixed genesis have impaired general and mental health, physical and emotional functioning, and vital activity. The best treatment results are observed when androgen replacement therapy is carried out with proven androgen deficiency; taking lipid-lowering therapy for persistent dyslipidemia; withdrawal of β -blocker, in cases where it is possible; changing the patient's harmful lifestyle; carrying out rational and clarifying psychotherapy and its potentiation by taking sildenafil.

Keywords: combat trauma, erectile dysfunction, post-traumatic stress disorder, sildenafil.

Лікування чоловіків, постраждалих унаслідок бойових дій (бойова травма), з різними формами еректильної дисфункції

М. З. Воробець, Д. З. Воробець, О. В. Мельник, Р. В. Фафула, О. М. Чемерис

Бойові поранення здебільшого спричиняють посттравматичний стресовий розлад, що супроводжується еректильною дисфункцією (ЕД), зниженням сексуального бажання, передчасною еякуляцією тощо. Серед багатьох патологічних станів, що зумовлюють розвиток або ускладнюють перебіг ЕД, домінують невротичні розлади, захворювання кровоносних судин, порушення обміну речовин, частковий андрогенний дефіцит, і особливо це стосується учасників бойових дій.

Мета дослідження: оптимізація лікування психогенної та змішаної форм ЕД у чоловіків із перенесеними бойовими травмами.

Матеріали та методи. У дослідження увійшли результати обстеження та лікування 136 чоловіків віком 20–53 роки, учасників бойових дій зі спричиненими бойовими травмами, які мали сексуальну дисфункцію і скаржилися на ЕД. За формою ЕД пацієнтів розподілено на дві групи: 1-ша група – пацієнти з психогенною ЕД, що виникла після бойової травми ($n = 84$); 2-га група – пацієнти з ЕД змішаного генезу, до якої включено хворих, учасників бойових дій з ендотеліальною дисфункцією, метаболічним синдромом, ішемічною хворобою серця, пізнім гіпогонадізмом ($n = 52$). Лікування усіх пацієнтів із сексуальною дисфункцією проводили індивідуально, враховуючи етіопатогенез основних захворювань і бойової травми, що спричинили патологію, а також розвиток і перебіг провідних сексологічних синдромів. При цьому застосовували стандартизовані протоколи, що дозволило розподілити пацієнтів за групами та провести вірогідні статистичні розрахунки.

Результати. Продемонстровано, що лікування чоловіків із психогенною формою ЕД, яке включає модифікацію способу життя, раціональну та роз'яснювальну психотерапію, а також застосування інгібітора ФДЕ-5, наприклад силденафілу, при-

зводить до зростання середнього бала МІЕФ-5 із $10,8 \pm 0,9$ (помірна форма ЕД) до $19,6 \pm 1,7$ (легка форма ЕД) ($p < 0,05$). Також доцільно використовувати альфа-адреноблокатори, що діють як на периферичні, так і на центральні адренорецептори. Під час лікування хворих з ЕД змішаного генезу найкращі результати спостерігаються при проведенні замісної андрогенотерапії за наявності доведеного андрогенодефіциту; застосуванні ліпідознижувальних препаратів при стійкій дисліпідемії; відміні β -блокаторів (у випадках, коли це можливо); корекції нездорового способу життя пацієнта; проведенні раціональної та роз'яснювальної психотерапії з потенціюванням її ефективності прийомом силденафілу. Таке лікування сприяє підвищенню середнього бала МІЕФ-5 із $11,5 \pm 0,9$ (помірна форма ЕД) до $17,8 \pm 1,6$ (легка форма ЕД) ($p < 0,05$).

Висновки. При психогенній ЕД основними порушеннями, пов'язаними зі здоров'ям і якістю життя, є розлади загального та психічного здоров'я, рольового функціонування на фізичному та емоційному рівнях. Модифікація способу життя у поєднанні з раціональною та роз'яснювальною психотерапією, а також застосування інгібітора ФДЕ-5 (силденафілу) дає позитивні результати. У пацієнтів з ЕД змішаного генезу спостерігаються порушення загального та психічного здоров'я, фізичного й емоційного функціонування та життєвої активності. Найкращі результати лікування досягаються за умови проведення замісної андрогенотерапії при доведеному андрогенодефіциті; застосування ліпідознижувальної терапії при стійкій дисліпідемії; відміні β -блокаторів (у випадках, коли це можливо); корекції нездорового способу життя пацієнта; проведення раціональної та роз'яснювальної психотерапії з потенціюванням її ефективності прийомом силденафілу.

Ключові слова: бойова травма, еректильна дисфункція, посттравматичний стресовий розлад, силденафіл.

Injuries received in modern wars are mostly polytraumatic, especially in the Russian-Ukrainian conflict. Many combat wounds affect the lower abdomen and pelvic organs, in particular the genitals, which leads to long-term structural dysfunction [1, 2]. There is growing evidence that post-traumatic stress disorders are associated with higher rates of erectile dysfunction (ED), decreased sexual desire, and premature ejaculation [2–4]. Men who have participated in combat operations experience deterioration in sexual health, including decreased libido, difficulty maintaining arousal and the ability to reach orgasm [1, 3, 4]. Combat-related injuries can also have significant effects on men's fertility, as they typically serve during their peak fertility years [2]. The modern scientific understanding of ED indicates the predominant secondary nature of sexual disorders in relation to the diseases that cause them. Neurotic mental disorders, blood vessel diseases, metabolic disorders, and partial androgen deficiency take precedence among the many pathological conditions preceding or complicating ED [5–10]. It should also not be forgotten that the drugs prescribed by the doctor can affect libido and erectile function. Post-traumatic stress disorder, depressive states, and post-traumatic chronic pain may develop as a result of a combat wound [2–4]. These conditions also affect sexual function.

The objective: to optimize the treatment of psychogenic and mixed forms of ED in men with combat injuries.

MATERIALS AND METHODS

The study was based on the results of examination and treatment of 136 men aged 20–53, participants in combat operations with combat injuries, with sexual dysfunction and leading complaints of ED. In this work, injuries to the head or pelvic organs were not taken into account. All patients who underwent treatment and rehabilitation for combat trauma, with complaints of ED persisting for more than one month and who consented to participate in the research, had a comprehensive clinical, laboratory and instrumental examination at the urology clinic of the Danylo Halytsky Lviv National Medical University. All patients underwent a thorough medical history, physical, clinical and psychological examination. Baseline laboratory testing included complete blood and urine tests, blood glucose, lipid profile, and hormonal background. Among

the instrumental studies, patients underwent Doppler ultrasonography of the cavernous arteries before and after pharmacological induction of erection.

The research was carried out in compliance with the principles of medical ethics and protection of patients' rights, human dignity and moral and ethical norms, in accordance with the principles of the Helsinki Declaration of Human Rights, the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine, the laws of Ukraine; permission of the Bioethics Committee of the Danylo Halytsky Lviv National Medical University (protocol No. 7 from 26 June 2023).

According to the form of ED, patients were divided into two groups:

Group 1 – patients with psychogenic ED after a combat injury ($n = 84$);

Group 2 – patients with ED of mixed genesis, included patients, participants in hostilities with endothelial dysfunction, metabolic syndrome, coronary heart disease, late hypogonadism ($n = 52$).

A multi-level approach was used, with results related to sample elements. The pooling of results was based on the grouping of patients according to the form of ED. The treatment of all patients with sexual dysfunction was carried out individually, depending on the etiopathogenesis of the main diseases and the combat trauma that led to it, as well as the development and course of the leading sexological syndromes, taking into account standardized protocols that allowed dividing patients by identity into groups and carrying out statistical calculations. Based on a systemic approach, the state of sexual, somatic, and mental health of patients with sexual disorders was studied, and the effectiveness of therapeutic approaches was evaluated. This system is based on the principles of complexity, differentiation, sequence and phasing, consists of following components – collection of medical and sexological anamnesis, survey using questionnaires IIEF-5, SF-36, physical, instrumental, laboratory examination, treatment of the patient according to the diagnosis and the developed algorithm for the classification and therapy of sexual disorders, the normalization of the interpersonal relations of spouses and the adaptation of their sexual behavior, which is achieved by using cognitive-oriented methods of psychotherapy (explanatory and rational) [11–13].

The treatment of all patients with ED, in particular 84 patients of Group 1 with psychogenic ED, standardized

included the first three positions.

1. Rational and explanatory psychotherapy.
2. Lifestyle changes and risk factors for ED.

During the initial examination, reverse risk factors for the development of ED were revealed. Lifestyle modification and risk factor modification preceded or accompanied ED treatment. Recommendations included lifestyle modification such as weight loss, exercise, as well as determination of side effects of prescribed or non-prescribed drugs, presence of hypogonadism as reverse co-causes of ED development.

3. Sildenafil 50 mg 1 hour before expected intercourse. The drug was prescribed on demand, but at least 8 times (attempts before sexual activity) per month.

4. Trazodone hydrochloride 75–150 mg/day. A dose, divided into several doses, is taken after meals or as a single dose in the evening before bedtime.

5. Regarding Group 1 patients with psychogenic ED only: glycine 0.1 g × 3 times a day sublingually – 100 tab/course – a means that affects the nervous system.

Treatment of 52 patients with mixed ED of Group 2 (patients with endothelial dysfunction, accompanying metabolic syndrome, coronary artery disease, late hypogonadism) was carried out taking into account individual cardiovascular and other somatic pathology, but according to a standardized algorithm that included 6 items.

Positions 1, 2, 3 – identically as with psychogenic ED, rational and explanatory therapy, lifestyle modification and taking a phosphodiesterase type 5 inhibitor – sildenafil were applied. In this group of patients, sildenafil was used on demand mostly for a long time. Treatment of patients with endothelial dysfunction in the absence of contraindications was started, as a rule, with a dose of 100 mg of the drug, so that the man was convinced of its effectiveness. After, on average, twice the use of the dose was reduced, selecting according to the minimum-adequate effectiveness and the presence/absence of side effects/contraindications.

Position 4 was somewhat similar to position 3, but with an emphasis on a greater possibility of the frequency of use of drugs for the treatment of concomitant pathology in patients with endothelial dysfunction:

6. In agreement with the therapist/cardiologist/neuropathologist, if possible, withdrawal (replacement) of drugs that affect erectile function – antihypertensive drugs.

7. All patients with proven persistent dyslipidemia, in whom not only an elevated level of triglycerides was observed (with a high atherogenicity coefficient > 3 Units; elevated cholesterol level > 7.8 mmol/l; elevated triglyceride level > 2.3 mmol/l; reduced level of high-density lipoproteins < 0.9 mmol/l; elevated low-density lipoproteins > 4.14 mmol/l; elevated very low-density lipoproteins > 1.0 mmol/l) received rosuvastatin 10–20 mg in the evening before sleep.

8. Patients with metabolic syndrome (blood glucose > 6.4 mmol/l; glycosylated hemoglobin – HbA1c > 6%; C-peptide > 4.2 ng/ml) received standardized:

8.1) metformin 1,000–1,500 mg/day – continued.

8.2) thioctic acid 600 mg/day – the first 5 days intravenously, another 20 days 600 mg/day in tablet form (1 month/year).

8.3) part of the patients, in whom metformin did not give the desired sugar-lowering effect, received glibenclamide 3.75–7.5 mg/day for a long time.

8.4) neostigmine 0.015% – 1.0 ml/day intramuscularly for 10 days (1 course/year).

8.5) thiamine hydrochloride – 100.0 mg, pyridoxine hydrochloride – 100.0 mg, cyanocobalamin – 1.0 mg in 3.0 ml (3.0 ml/day – the first 10 days, another 20 days 1 tab/day; 1 month/year).

9. In patients with laboratory-proven androgen deficiency – the presence of at least one of the listed signs: low level of total testosterone (< 12 nmol/l), low level of free testosterone (< 4.5 pg/ml), increased level of sexsteroid-binding globulin (> 48.4 nmol/l), androgen replacement therapy was performed:

9.1) testosterone undecanoate 1000 mg/3 months intramuscularly constantly.

9.2) testosterone propionate 30.0 mg; testosterone phenylpropionate 60.0 mg; testosterone isocaproate 60.0 mg; testosterone caprine 100.0 mg (250 mg/1 month intramuscularly constantly).

Since medication of four testosterone esters was withdrawn from market in the period from 03.2023 to 03.2024, patients received the drug testosterone undecanoate during this period. Also, the testosterone undecanoate costs on average four times more than the medication of four testosterone esters, for the corresponding period of effect of both drugs, which was also an important factor in the selection of patients.

Antibacterial therapy was carried out taking into account the causative agent of the inflammatory process and its sensitivity to the antibiotic, if possible. Treatment was carried out using azalides, fluoroquinolones, tetracyclines.

“Significant improvement” was noted if, after one month from the start of treatment, the patient noted an improvement in erectile function by at least 2 points according to the ED-mh questionnaire. “Slight improvement” was noted when erections improved by 1 point on the ED-mh compared to the state before the start of treatment. For example, if before treatment a man believed he suffered from severe ED, and after treatment he noted mild ED – slight disturbance of ED or no ED, it was considered as a significant improvement.

RESULTS AND DISCUSSION

The results of treatment of 84 patients with psychogenic ED Group 1 according to the interpretation of IIEF questionnaires are shown in Table 1.

It was shown that the treatment of men with psychogenic ED, which includes lifestyle modification, rational and explanatory psychotherapy, as well as the use of a PDE-5 inhibitor, such as sildenafil, leads to an increase in the mean IIEF-5 score from 10.8 ± 0.9 (moderate form of ED) to 19.6 ± 1.7 (mild form of ED) ($p < 0.05$) (Fig. 1).

At the same time, the drug trazodone, which belongs to the pharmacotherapeutic group of antidepressants and prescribed by a psychiatrist or sexologist, has practically the same effectiveness as the drug glycine.

The results of treatment of 52 patients with mixed ED of Group 2, which are patients with endothelial dysfunction, accompanying metabolic syndrome, dyslipidemia, hypertension, coronary artery disease, and late hypogonadism are shown in table 2.

Table 1

**Results of treatment of patients with psychogenic ED
Group 1 (n = 84)**

Method of treatment	Patients for whom a therapeutic approach was applied, persons/%	Significant improvement in erectile and sexual performance, person/% of all men in the subgroup*	Significant improvement in erectile and sexual function, % of men treated with this technique*	Slight improvement in erectile function, person/%*	Slight improvement in erectile and sexual function, % of men treated with this technique*
Rational and explanatory psychotherapy; sildenafil 50–100 mg 1 hour before coitus	84/100%	48/57.1%	57.1%	22/26.2%	26.2%
Smoking cessation	15/17.8%	6/7.14%	36.7%	5/5.95%	29.6%
Increasing daily dynamic physical activity (exercise)	32/38.09%	18/21.42%	56%	12/14.28%	36.4%
Normalization of body mass index	14/16.66%	6/7.14%	46.1%	6/7.14%	39.5%
A sharp reduction in alcohol consumption (in terms of no more than 50 ml of 40% ethyl alcohol/week)	23/27.38%	11/13.09%	45.7%	7/8.3%	28.3%
Reading educational literature on sex issues	8/9.52%	2/2.5%	28.6%	4/4.76%	42.9%
Refusal to use ranitidine (periodic)	8/9.52	2/2.38%	28.8%	2/2.5%	28.6%
Refusal to use anabolic steroids (periodic)	4/4.76%	2/2.38%	33.4%	2/2.38%	67.7%
Trazodone hydrochloride 75–150 mg/day	33/39.28%	25/29.86%	76%	7/8.3%	19.8%
Glycine 0.1 g × 3 times a day	49/58.3%	29/34.55%	58.6%	11/13.09%	21.8%

Note: * – the overall effectiveness of the therapeutic complex among patients for whom the therapeutic approach was applied 1 month after the start of treatment.

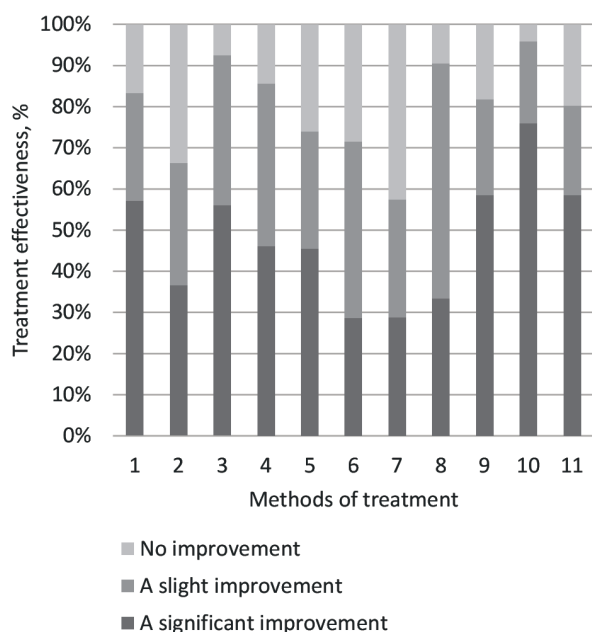


Fig. 1. Effectiveness of treatment of patients with psychogenic ED Group 1 (n = 84)

Notes: 1 – rational and explanatory psychotherapy; 2 – smoking cessation; 3 – increase in daily dynamic physical activity (exercises); 4 – normalization of body mass index; 5 – a sharp decrease in alcohol consumption; 6 – reading educational literature on sex issues; 7 – withdrawal of ranitidine; 8 – withdrawal of anabolic steroids; 9 – use of sildenafil; 10 – use of trazodone hydrochloride; 11 – use of glycine.

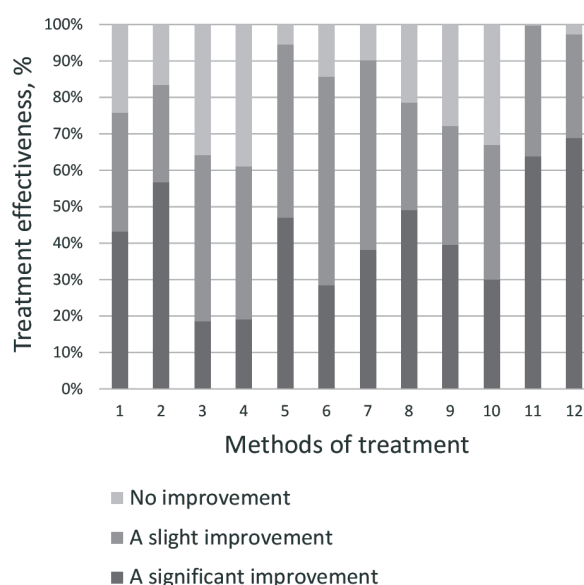


Fig. 2. Effectiveness of treatment of patients with ED of mixed genesis Group 2 (n = 52)

Notes: 1 – rational and explanatory psychotherapy, sildenafil; 2 – lifestyle modification; 3 – replacement of ACE inhibitor; 4 – withdrawal of the diuretic; 5 – withdrawal of β -blocker; 6 – reducing the dose of β -blocker; 7 – withdrawal of another drug affecting ED; 8 – rosuvastatin; 9 – metformin, thioctic acid, vitamin complex drug, neostigmine; 10 – glibenclamide; 11 – testosterone undecanoate; 12 complex androgenic drug – (testosterone propionate 30.0 mg; testosterone phenylpropionate 60.0 mg; testosterone isocaproate 60.0 mg; testosterone caprine 100.0 mg).

Table 2

**Results of treatment of patients with mixed ED
Group 2 (n = 52)**

Method of treatment	Patients for whom a therapeutic approach was applied, persons/%	Significant improvement in erectile and sexual performance, person/% of all men in the subgroup*	Significant improvement in erectile and sexual function, % of men treated with the Anna method*	Slight improvement in erectile function, person/%*	Slight improvement in erectile and sexual function, % of men treated with the Anna method*
Rational and explanatory psychotherapy; sildenafil 50–100 mg 1 hour before coitus	52/100%	22/42.3%	42.3%	17/32.6%	32.6%
Lifestyle modification (became possible)	24/46.15%	13/25.0%	56.9%	6/11.5%	26.3%
Replacing another angiotensin-converting enzyme inhibitor with lisinopril	10/19.23%	2/3.85%	18.4%	4/7.7%	45.5%
Withdrawal of the diuretic	2/3.85%	1/1.9%	20%	1/1.9%	40%
Withdrawal of β -blocker	2/3.85%	1/1.9%	50%	1/1.9%	50%
Reducing the dose of β -blocker	3/5.8%	1/1.9%	28.6%	2/3.85%	57.1%
Withdrawal of another affecting ED drug	10/19.2%	4/7.7%	38.1%	5/9.6%	52.4%
Rosuvastatin 10 mg/day	35/67.3%	18/34.6%	52%	10/19.2%	29.1%
Metformin 1,000–1,500 mg/day	19/36.5%	8/15.9%	40.5%	5/9.6%	26.2%
Thioctic acid 600 mg/day	19/36.5%	8/15%	40.5%	5/9.6%	26.2%
Glibenclamide 3.75–7.5 mg/day	6/11.5%	2/3.8%	30.8%	2/3.8%	38.5%
Neostigmine 0.015%–1.0 ml/day	19/36.5%	8/15%	40.5%	5/9.6%	26.2%
Vitamin complex drug (thiamine hydrochloride – 100.0 mg, pyridoxine hydrochloride – 100.0 mg, cyanocobalamin – 1.0 mg)	19/36.5%	8/15%	40.5%	5/9.6%	26.2%
Testosterone undecanoate 1,000 mg/3 months	4/7.7%	2/3.8%	62.5%	2/3.8%	37.5%
Complex androgenic drug (testosterone propionate 30.0 mg; testosterone phenylpropionate 60.0 mg; testosterone isocaproate 60.0 mg; testosterone caprine 100.0 mg) 250 mg/month	9/17.3%	7/13.5%	70%	2/3.8%	30%

Note: * – the overall effectiveness of the therapeutic complex among patients for whom the therapeutic approach was applied 1 month after the start of treatment.

In Fig. 2 the effectiveness of treatment of patients with ED of mixed genesis with the development of endothelial dysfunction is shown. It can be noted that the best results were observed when androgen replacement therapy is performed with proven androgen deficiency; taking lipid-lowering therapy for persistent dyslipidemia; withdrawal of β -blocker, in cases where it is possible; changing the patient's harmful lifestyle; conducting rational and clarifying psychotherapy and its potentiation by taking sildenafil. Such treatment leads to an increase in the average IIEF-5 score from 11.5 ± 0.9 (moderate form of ED) to 17.8 ± 1.6 (mild form of ED) ($p < 0.05$).

Relatively unsatisfactory results of ED therapy were noted when replacing an angiotensin-converting enzyme inhibitor, withdrawing a diuretic and reducing the

dose of a β -blocker, along with other applied methods. However, this is most likely a consequence of the severity of the general condition of the selected patients, taking into account the pronounced concomitant cardiovascular pathology and its treatment with "hard" drugs. Treatment of patients with ED with accompanying pathology was often not accompanied by success, as it was actually a struggle of polyneuroangiopathy with protective factors of the endothelium of vessels and nerve endings and its postponement. In recent years, as a result of the analysis of the impact of combat operations in various regions of the world and combat injuries on men's health, more and more data on post-traumatic stress disorder and the associated higher level of sexual dysfunction (reduced sexual desire, premature

ejaculation, difficulties in maintaining arousal and the ability to reach orgasm). According to our data, post-traumatic stress disorder was observed in 26% of patients treated for ED. Treatment of such patients was based on more thorough and long-term rational and explanatory therapy and lifestyle modification. Combat-related injuries can also have significant implications for fertility preservation. ED not only negatively affects sexual life, but also impairs overall life satisfaction [2].

Erectile function is increasingly recognized as an indicator of a man's general health [14, 15], as well as an important marker of vascular diseases [8, 16–20]. It is known that penile erection is caused by relaxation of cavernous smooth muscles, increased blood flow, and cessation of venous outflow [16, 21–23]. These processes are regulated by spinal reflexes, which depend on visual, imaginal, and olfactory stimuli generated through the central nervous system, as well as tactile stimulation of the penis. Medicines can have an enhancing or inhibiting effect on both the nervous regulation of this reflex and the cavernous tissue. The balance between contraction and relaxation factors governs penile detumescence/tumescence states. Drugs can increase the level of cytosolic calcium, preventing an erection. In contrast, agents that reduce the concentration of cytosolic calcium relax smooth myocytes and initiate an erection.

The most important breakthrough in the treatment of ED was the discovery of oral PDE-5 inhibitors, such as sildenafil, vardenafil, tadalafil [24–26]. Within the central nervous system, the activation of certain neuronal areas is associated with increased sexual activity. An important role in the treatment of psychogenic ED belongs to trazodone, as an antidepressant drug belonging to the class of serotonin reuptake inhibitors [27]. It is used to treat depression, anxiety disorders and insomnia.

The effectiveness of ED treatment with phosphodiesterase inhibitors, especially type 5, α -adrenoceptor antagonists, as well as dopamine agonists, is explained by the implementation of these mechanisms of influence through penile tissue or the central nervous system.

The reasons for refusing pharmacological therapy are insufficient effectiveness, side effects, possible exacerbation of the main disease, psychogenic factors and the partner's attitude. Although the overall response rate to sildenafil as a phosphodiesterase type 5 inhibitor is high, depending on the etiology of ED, 20–40% of patients do not experience an effect from this inhibitor. A telephone survey study found 10–27% of men, who required sildenafil dose escalation, 12% discontinued treatment due to ineffectiveness within 2 years. It remains unclear whether this is due to lack of efficacy or to the inadequacy of use in untreated underlying pathology, since in controlled clinical trials treatment refusal after 2–3 years is 2.1%. Only 1–3% of men stop taking sildenafil due to side effects [28–30]. The drug (sildenafil) for psychogenic ED was mainly prescribed for the purpose of potentiating psychotherapy, in order for the patient to be convinced of the possibility of having adequate full-fledged rigid erections, as well as for the purpose of preventing the development of endothelial dysfunction. In Group 1, the PDE-5 inhibitor was

tried not to be used for more than 1 month, so that the patient was not psychologically fixed on drug therapy.

Thus, current pharmacologic treatment of ED can be improved by increasing efficacy, improving pharmacokinetics, and reducing side effects. However, sufficient attention should be paid to the general management of the patient.

The potential success of lifestyle modification is also of particular importance in individuals with ED and concomitant cardiovascular or metabolic disease [5, 18, 31–33]. In such men, the positive consequences of changing an unhealthy lifestyle affect not only the improvement of erectile function, but also the strengthening of the cardiovascular system and the normalization of metabolic processes. Recent studies suggest the value of normalizing lifestyle for both ED and general well-being [33]. Patients are advised to make lifestyle changes regardless of whether PDE-5 inhibitor treatment is used or not. Some studies suggest that the therapeutic effect of PDE-5 inhibitors may be higher if other concomitant risk factors are eliminated [34].

CONCLUSIONS

1. The disorders of general and mental health, role functioning at the physical and emotional levels are main disorders of health-related quality of life in patients with psychogenic ED. Lifestyle modification along with rational and explanatory psychotherapy, as well as the use of the PDE-5 inhibitor sildenafil, gives positive results. All patients showed an improvement in IIEF-5 from 10.8 ± 0.9 to 19.6 ± 1.7 .

2. In patients with ED of mixed genesis, which developed against the background of endothelial dysfunction in metabolic syndrome, ischemic heart disease, or late hypogonadism, general and mental health, physical and emotional functioning, and vital activity are impaired. The best treatment results are observed when androgen replacement therapy is performed with proven androgen deficiency; taking lipid-lowering therapy for persistent dyslipidemia; withdrawal of β -blocker, in cases where it is possible; changing the patient's harmful lifestyle; conducting rational and clarifying psychotherapy and its potentiation by taking sildenafil.

3. In the treatment of patients with combat injuries and concomitant ED, the general approaches to the treatment of this pathology particularly medication therapy were used. More attention was paid to the modification of the patients' lifestyle, rational and explanatory psychotherapy.

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 article was published with the support of the National Research Fund grant "Improvement of diagnosis and treatment of disorders of sexual and reproductive functions of men suffered as a result of hostilities" (state registration number 123U105170).

Data availability. Data will be made available on reasonable request

Information about the authors

Vorobets Mykola Z. – Danylo Halytsky Lviv National Medical University. *E-mail: urovorobets@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-6104-5769

Vorobets Dmytro Z. – Professor, Danylo Halytsky Lviv National Medical University. *E-mail: dv@ukr.net*
ORCID: 0000-0002-8431-5151

Melnyk Oksana V. – Danylo Halytsky Lviv National Medical University. *E-mail: viruszet8@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-2097-596X

Fafula Roman V. – Danylo Halytsky Lviv National Medical University. *E-mail: roman_fafula@ukr.net*
ORCID: 0000-0002-0121-9093

Chemerys Orest M. – Danylo Halytsky Lviv National Medical University. *E-mail: rector@meduniv.lviv.ua*
ORCID: 0000-0001-8550-6980

Відомості про авторів

Воробець Микола Зіновійович – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького. *E-mail: urovorobets@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-6104-5769

Воробець Дмитро Зіновійович – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького. *E-mail: dv@ukr.net*

ORCID: 0000-0002-8431-5151

Мельник Оксана Володимирівна – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького. *E-mail: viruszet8@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-2097-596X

Фафула Роман Володимирович – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького. *E-mail: roman_fafula@ukr.net*

ORCID: 0000-0002-0121-9093

Чемерис Орест Миколайович – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького. *E-mail: rector@meduniv.lviv.ua*

ORCID: 0000-0001-8550-6980

REFERENCES

- Banti M, Walter J, Hudak S, Soderdahl D. Improvised explosive device-related lower genitourinary trauma in current overseas combat operations. *J Trauma Acute Care Surg.* 2016;80(1):131-4. doi: 10.1097/TA.0000000000000864.
- Castillo O, Chen IK, Amini E, Yafi FA, Barham DW. Male sexual health related complications among combat veterans. *Sex Med Rev.* 2022;10(4):691-7. doi: 10.1016/j.sxmr.2022.06.00.
- Bird ER, Piccirillo M, Garcia N, Blais R, Campbell S. Relationship between posttraumatic stress disorder and sexual difficulties: A systematic review of veterans and military personnel. *J Sex Med.* 2021;18(8):1398-426. doi: 10.1016/j.jsxm.2021.05.011.
- Breyer BN, Cohen BE, Bertenthal D, Rosen RC, Neylan TC, Seal KH. Sexual dysfunction in male Iraq and Afghanistan war veterans: Association with posttraumatic stress disorder and other combat-related mental health disorders: A population-based cohort study. *J Sex Med.* 2014;11(1):75-83. doi: 10.1111/jsm.12201.
- Erkan A, Balci M, Tuncel A, Yigit-turk G, Aslan Y, Senel C, et al. The Role of androgen receptors in erectile dysfunction due to diabetes mellitus: An experimental study. *Insight Urol.* 2019;40(2):19-28.
- Fan D, Mao W, Wang G, Shi H, Wu Z, Xie J, et al. Study on the relationship between sex hormone changes and erectile dysfunction in patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Ann Palliat Med.* 2021;10(2):1739-47. doi: 10.21037/apm-20-985.
- Ho JH, Adam S, Azmi S, Ferdousi M, Liu Y, Kalteniece A, et al. Male sexual dysfunction in obesity: The role of sex hormones and small fibre neuropathy. *PLoS One.* 2019;14(9):e0221992. doi: 10.1371/journal.pone.0221992.
- Kumar S, Khurana NK, Lohana S, Khamani MK, Memon MK, Memon S, et al. Comparison of the Prevalence of Erectile Dysfunction Between Hypertensive and Normotensive Participants: A Case-Control Study. *Cureus.* 2020;12(12):e12061. doi: 10.7759/cureus.12061.
- Ma M, Yu B, Qin F, Yuan J. Current approaches to the diagnosis of vascular erectile dysfunction. *Transl Androl Urol.* 2020;9(2):709-21. doi: 10.21037/tau.2020.03.10.
- Salman M, Shehzadi N, Khan MT, Islam M, Amjad S, Afzal O. Erectile dysfunction: prevalence, risk factors and involvement of antihypertensive drugs intervention. *Trop J Pharm Res.* 2016;15(4):869-76. doi: 10.4314/tjpr.v15i4.29.
- Campolina AG, Ciconelli RM. SF-36 and the development of new assessment tools for quality of life. *Acta Reumatol Port.* 2008;33(2):127-33.
- Lins L, Carvalho FM. SF-36 total score as a single measure of health-related quality of life: Scoping review. *SAGE Open Med.* 2016;4(4):2050312116671725. doi: 10.1177/2050312116671725.
- Rosen RC, Cappelleri JC, Smith MD, Lipsky J, Peña BM. Development and evaluation of an abridged, 5-item version of the International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool for erectile dysfunction. *Int J Impot Res.* 1999;11(6):319-26. doi: 10.1038/sj.ijir.3900472.
- Salonia A, Capogrosso P, Clementi MC, Castagna G, Damiano R, Montorsi F. Is erectile dysfunction a reliable indicator of general health status in men? *Arab J Urol.* 2013;11(3):203-11. doi: 10.1016/j.aju.2013.07.008.
- Vorobets DZ, Fafula RV, Chaplyk W, Vorobets MZ, Onufrovych OK, Besedina AS, et al. Erectile dysfunction and quality of life of men affected by hostilities in the Russian-Ukrainian war. *Regulatory Mechanisms in Biosystems.* 2024;15(1):62-6. doi: 10.15421/022409.
- Carneiro A, Saito OC, Miranda EP. Standardization of penile hemodynamic evaluation through color duplex-doppler ultrasound. *Rev Assoc Med Bras.* 2020;66(9):1180-86. doi: 10.1590/1806-9282.66.9.1180.
- Leslie SW, Sooriyamoorthy T. Erectile Dysfunction [Internet]. In: StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562253/>.
- Elzanaty S, Rezanezhad B, Wilenheimer R, Borgquist R. Association between Erectile Function and Biomarkers of Subclinical Atherosclerosis: A Study Based on Middle-Aged Healthy Men from the General Population. *Curr Urol.* 2016;9(3):119-23. doi: 10.1159/000442865.
- Minhas AS, Goerlich E, Corretti MC, Arabab-Zadeh A, Kelle S, Leucker T, et al. Imaging Assessment of Endothelial Function: An Index of Cardiovascular Health. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9(7):778762. doi: 10.3389/fcvm.2022.778762.
- Xing J. Metabolic syndrome / cardiovascular disease and erectile dysfunction (ED). *Transl Androl Urol.* 2015;4(1):AB039. doi: 10.3978/j.issn.2223-4683.2015.s039.
- Kedia GT, Ückert S, Tsikas D, Becker AJ, Kuczyk MA, Bannowsky A. The Use of Vasoactive Drugs in the Treatment of Male Erectile Dysfunction: Current Concepts. *J Clin Med.* 2020;9(9):2987. doi: 10.3390/jcm9092987.
- Priviero FB, Toque HA, Nunes KP, Priolli DG, Teixeira CE, Webb RC. Impaired Corpus Cavernosum Relaxation Is Accompanied by Increased Oxidative Stress and Up-Regulation of the Rho-Kinase Pathway in Diabetic (Db/Db) Mice. *PLoS One.* 2016;11(5):e0156030. doi: 10.1371/journal.pone.0156030.
- De Souza ILL, Ferreira EDS, Vasconcelos LHC, Cavalcante FA, da Silva BA. Erectile Dysfunction: Key Role of Cavernous Smooth Muscle Cells. *Front Pharmacol.* 2022;13(13):895044. doi: 10.3389/fphar.2022.895044.
- Kim S, Cho MC, Cho SY, Chung H, Rajasekaran MR. Novel Emerging Therapies for Erectile Dysfunction. *World J Mens Health.* 2021;39(1):48-64. doi: 10.5534/wjmh.200007.
- Ostroff ML. Oral PDE5 inhibitors

- for erectile dysfunction. US Pharm. 2018;43(6):29-33.
26. Zhu J, Zhang W, Ou N, Song Y, Kang J, Liang Z, et al. Do testosterone supplements enhance response to phosphodiesterase 5 inhibitors in men with erectile dysfunction and hypogonadism: a systematic review and meta-analysis. Transl Androl Urol. 2020;9(2):591-600. doi: 10.21037/tau.2020.01.13.
27. Fink HA, MacDonald R, Rutks IR, Wilt TJ. Trazodone for erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. BJU Int. 2003;92(4):441-6. doi: 10.1046/j.1464-410x.2003.04358.x.
28. McMurray JG, Feldman RA, Auerbach SM, Deriesthal H, Wilson N, Multicenter Study Group. Long-term safety and effectiveness of sildenafil citrate in men with erectile dysfunction. Ther Clin Risk Manag. 2007;3(6):975-81.
29. Goldstein I, Carson C, Rosen R, Islam A. Vasomax for the treatment of male erectile dysfunction. World J Urol. 2001;19(1):51-6. doi: 10.1007/s003450000178.
30. Steers WD. Pharmacologic treatment of erectile dysfunction. Rev Urol. 2002;4(3):17-25.
31. Birowo P, Deswanto IA, Rasyid N. Epidemiology of erectile dysfunction: A cross-sectional web-based survey conducted in an Indonesian national referral hospital. F1000Research. 2019;(8):817. doi: 10.12688/f1000research.18930.1.
32. Alkan E, Ugan RA, Basar MM, Halici Z, Karakus E, Balbay MD, et al. Role of endothelin receptors and relationship with nitric oxide synthase in impaired erectile response in diabetic rats. Andrologia. 2017;49:e12607. doi: 10.1111/and.12607.
33. Rastrelli G, Maggi M. Erectile dysfunction in fit and healthy young men: psychological or pathological? Transl Androl Urol. 2017;6(1):79-90. doi: 10.21037/tau.2016.09.06.
34. Gökçe Mİ, Yaman Ö. Erectile dysfunction in the elderly male. Turk J Urol. 2017;43(3):247-51. doi: 10.5152/tud.2017.70482.

Стаття надійшла до редакції 31.01.2025. – Дата першого рішення 06.02.2025. – Стаття подана до друку 07.03.2025

24-годинний метаболічний профіль сечі: техніка та процедура збору, референтні значення

С. В. Кушніренко, Л. М. Савицька, С. О. Ротова, Т. Б. Бевзенко, О. Ю. Лисянська

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

Сечокам'яна хвороба (СКХ) посідає одне з провідних місць у структурі урологічних захворювань за поширеністю, частотою звернень за медичною допомогою та госпіталізацій до стаціонару. Показники поширеності уролітіазу коливаються від 1 до 20%. У країнах із високим рівнем життя, як-от Швеція, Канада чи США, поширеність СКХ перевищує 10%. Усі пацієнти, які мали хоча б один задокументований випадок утворення конкрементів у нирках, мають бути поінформовані про важливість проведення 24-годинного аналізу сечі, який в Україні традиційно називають транспортом солей. У рекомендаціях Європейської асоціації урологів (EAU) та Американської урологічної асоціації (AUA) щодо СКХ зазначаються такі лабораторні дослідження для повної оцінки метаболічного статусу: аналіз сироваткового креатиніну; рівень сечової кислоти (СК); концентрація кальцію, натрію, калію, С-реактивного білка, хлориду; рівень інтактного паратгормону; 24-годинний аналіз сечі, який включає визначення концентрації кальцію, оксалату, цитрату, СК, фосфатів, сульфатів, натрію, калію, цистину, магнію та рН.

Важливо наголосити пацієнтам на правильній техніці збору сечі. Під час збору пацієнт повинен дотримуватися свого звичного питного режиму та раціону. Бажано, щоб дослідження виконувала лабораторія, яка має значний досвід у проведенні аналізів транспорту солей, оскільки це підвищує якість контролю та скорочує час отримання результатів. Кристалізація в сечі – це складний процес. Рівень перенасичення (суперсатурації) сечі певними речовинами є важливим показником оцінки ризику утворення конкрементів. Проте процес кристалізації залежить не лише від концентрації утворюючих конкременти іонів, а й від кількості хелаторів.

24-годинний метаболічний профіль сечі (транспорт солей) є невіддільним компонентом обстеження пацієнта із СКХ та кристалурією. Він надає інформацію про екскрецію певних речовин, що дозволяє розробити персоналізовану програму дієтичних заходів і метафілактики, а також запобігти розвитку кардіо-рено-метаболічних ускладнень.

Ключові слова: сечокам'яна хвороба, 24-годинний метаболічний профіль сечі, транспорт солей, сечова кислота, оксалат, кальцій, фосфат, цитрат, рН, суперсатурація сечі.

24-hour urine metabolic profile: collection technique and procedure, reference values

S. V. Kushnirenko, L. M. Savytska, S. O. Rotova, T. B. Bevzenko, O. Y. Lysińska

Urolithiasis is one of the leading urological diseases in terms of prevalence, frequency of requests for medical care, and hospitalization. Prevalence rates of urolithiasis range from 1 to 20%. In countries with a high standard of living, such as Sweden, Canada, or the United States, the prevalence of urolithiasis exceeds 10%.

All patients with at least one documented case of kidney stone formation should be informed about the importance of 24-hour urinalysis, traditionally called salt transport in Ukraine. The European Association of Urology (EAU) and the American Urological Association (AUA) guidelines for urolithiasis mention the following tests for a complete assessment of metabolic status: tests of serum creatinine, uric acid (UA), calcium, sodium, potassium, C-reactive protein, chloride, intact parathyroid hormone, and 24-hour urinalysis which includes calcium, oxalate, citrate, UA, phosphate, sulfate, sodium, potassium, cystine, magnesium, and pH.

It is important to emphasize proper collection technique to patients. During urine collection, the patient should follow his or her usual fluid and dietary regimen. It is recommended that the test be performed in a laboratory that performs numerous salt transport tests on a regular basis, as quality control measures will usually be better and the time from sample collection to complete results will be shorter. Urine crystallization is a complex process. The degree of supersaturation of the urine with certain substances is an important indicator for assessing the risk of stone formation, but the crystallization process depends not only on the concentration of stone forming ions, but also on the amount of chelating agents.

The 24-hour urine metabolic profile (salt transport) is an integral part of the examination of a patient with urolithiasis and crystalluria, which provides information on the excretion of certain substances, which allows to develop a personalized program of dietary measures and metaphylaxis, and prevent the development of cardio-reno-metabolic complications.

Keywords: urolithiasis, 24-hour urine metabolic profile, salt transport, uric acid, oxalate, calcium, phosphate, citrate, pH, urine supersaturation.

Сечокам'яна хвороба (СКХ) посідає одне з провідних місць у структурі урологічних захворювань за поширеністю, частотою звернення за медичною допомогою і госпіталізацією в стаціонар. Показники поширеності уролітіазу коливаються від 1 до 20%. У країнах із високим рівнем життя, зокрема Швеції, Канаді чи США, поширеність СКХ перевищує 10% [1].

Усі пацієнти, які мали хоча б один задокументований випадок утворення конкрементів у нирках, повинні бути поінформовані про важливість проведення 24-годинного аналізу сечі. В Україні традиційно його називають аналізом на транспорт солей, водночас у світі він має назву 24-годинний метаболічний профіль сечі. Згідно з рекомендаціями Європейської Асоціації

Урологів (EAU) 2024 року та Американської Урологічної Асоціації (AUA) щодо СКХ, проводяться такі аналізи для повної оцінки метаболічного статусу: аналіз сироваткового креатиніну; рівень сечової кислоти (СК); концентрація кальцію, натрію, калію, С-реактивного білка, хлориду; рівень інтактного паратгормону; 24-годинний аналіз сечі, який включає визначення концентрації кальцію, оксалату, цитрату, СК, фосфатів, сульфатів, натрію, калію, цистину, магнію та рН [2].

Техніка та процедура збору сечі для аналізу на транспорт солей

Збір сечі для аналізу на транспорт солей необхідно проводити протягом 24 годин. Хоча це може здаватися очевидним, деякі пацієнти неправильно інтерпретують інструкції лікаря, тому важливо витратити час на те, щоб переконатися, що вони правильно збирають і зберігають зразок.

Зазвичай перший зразок сечі вранці після пробудження не включають у дослідження, оскільки він відображає стан гідратації та рідину/їжу, спожиті напередодні. Збирають усі інші зразки, включно з першим зразком наступного ранку [3]. Важливо наголосити пацієнтам на правильній техніці збору сечі, щоб уникнути неповних або неправильно зібраних зразків, а також надмірного відбору. Оскільки існує ймовірність, що обстежуваний не збере необхідну кількість сечі або, навпаки, відбере надлишок, що включає кілька об'ємів сечового міхура [4]. Під час збору сечі пацієнт повинен дотримуватися звичного питного режиму та раціону [5]. Більшість обстежуваних вважають за зручне збирати матеріал у неділю, щоб доставити його до лабораторії вранці у понеділок.

Бажано, щоб дослідження виконувала лабораторія, яка має значний досвід у проведенні аналізів транспорту солей, оскільки це підвищує якість контролю та скорочує час отримання результатів.

Один зі способів оцінити надійність збору – виміряти 24-годинний рівень креатиніну в сечі. У нормі 24-годинна екскреція креатиніну із сечею становить від 955 до 2936 мг у чоловіків та від 601 до 1689 мг у жінок [6], або ж 13–29 мг/кг маси тіла за 24 год у чоловіків і 9–26 мг/кг маси тіла за 24 год у жінок [7]. Референтні значення 24-годинної екскреції креатиніну із сечею, що визначаються у межах від 177 до 221 мкмоль/кг/24 год (від 20 до 25 мг/кг/24 год) у чоловіків та від 133 до 177 мкмоль/кг/24 год (від 15 до 20 мг/кг/24 год) у жінок, ґрунтуються на спостереженнях, проведених у 1960–1970-х роках. Тому можна використовувати валідоване рівняння прогнозування 24-годинної екскреції креатиніну із сечею для загальної європейської популяції, яке ґрунтується на легкодоступних параметрах, як-от вік, стать, індекс маси тіла, а також кілька похідних нормограм для покращення його клінічного застосування [8]. Недостатній рівень креатиніну у 24-годинному аналізі сечі повинен викликати підозру на можливий неадекватний збір сечі.

Кілька досліджень показали, що два 24-годинні аналізи сечі дають значно точніші результати, ніж одноразовий збір. У близько 45% пацієнтів виявляються суттєві відмінності між двома 24-годинними зразками сечі. На-

приклад, майже у третини пацієнтів різниця між двома послідовними зборами сечі щодо рівня кальцію та об'єму сечі може становити 30% і більше. Відмінності часто можуть стосуватися кількох параметрів. Серед усіх пацієнтів, яким проводили два 24-годинні аналізи сечі, у 29% виявлено різницю за 2 параметрами, яка перевищувала 20%, а у 25% пацієнтів – за 3 параметрами [9]. Однак складність цієї ситуації полягає в ухваленні лікарем зваженого рішення, яке буде враховувати баланс додаткових витрат, гіршого комплаєнсу пацієнта і клінічної користі отриманих результатів. У цьому контексті важливою є рекомендація Канадської урологічної асоціації: за можливості бажано проводити два 24-годинні збори сечі, але це повинно бути збалансовано практичністю та важливістю отримання хоча б одного збору [10].

На думку провідних світових експертів у галузі СКХ, правильно зібраний та проведений 24-годинний аналіз сечі є золотим стандартом для виявлення метаболічних порушень і визначення оптимальної профілактичної терапії [11]. Недотримання методики збору або неякісне лабораторне дослідження здатне призвести до неповних чи недостовірних результатів, що, своєю чергою, може спричинити неадекватні рекомендації щодо лікування та потенційно зашкодити пацієнтам.

Основною метою проведення аналізу на транспорт солей є виявлення специфічних метаболічних порушень, корекція яких дозволяє зменшити ризик рецидивного утворення конкрементів за допомогою індивідуалізованої дієти та медикаментозної терапії. Водночас результати аналізу можуть бути нормальними у пацієнтів зі схильністю до утворення конкрементів і аномальними у тих, у кого вони не утворюються.

У дослідженні Eisner et al. проаналізували зміни у 24-годинному метаболічному профілі сечі у пацієнтів із вперше виявленими конкрементами та осіб із рецидивуючим сечокам'яним утворенням. Ймовірність наявності одного з порушень у 24-годинному аналізі сечі – гіперкальціурії, гіпероксалурії, гіперурикозурії або гіпоцитратурії – була подібною в обох групах (83,1% у групі з вперше виявленими конкрементами та 88,8% у групі з рецидивуючими утвореннями). Крім того, показники поширеності гіперкальціурії (39,4 проти 43,3%, $p > 0,05$), гіпероксалурії (32,4 проти 33,3%, $p > 0,05$), гіперурикозурії (29,6 проти 23,3%, $p > 0,05$) та гіпоцитратурії (45,0 проти 45,0%, $p > 0,05$) виявилися схожими в обох групах [12].

Дослідження, проведене Chan et al. на 80 пацієнтах дитячого віку із СКХ, продемонструвало, що для виявлення найбільш поширених метаболічних порушень достатньо обмеженої метаболічної оцінки, яка включає визначення рівня кальцію, оксалатів, цитратів та об'єму сечі у 24-годинному аналізі. Визначення повного метаболічного профілю доцільне у пацієнтів із рецидивом СКХ, якщо після епізоду з конкрементом результати обмеженого обстеження виявилися негативними. До обмеженого обстеження не включали такі електроліти сечі, як магній, фосфор, калій або натрій, оскільки більшість лікарів не використовують ці показники для розробки стратегії повторної профілактики [13].

Найбільш економічно ефективним тестом для діагностики СКХ є вимірювання СК в сечі [2]. Враховую-

Таблиця 1

24-годинна екскреція СК, оксалатів, кальцію та фосфору

Показник	Кров	Сеча
pH	7,35–7,45	6,2–6,5
Оксалати	–	< 0,5 ммоль (45 мг)
Сечова кислота	119–380 мкмоль/л	до 4,0 ммоль/добу (жінки) до 5,0 ммоль/добу (чоловіки)
Кальцій	2,2–2,6 ммоль/л	2,5–8,0 ммоль/добу
Фосфор	0,81–1,29 ммоль/л	27–35 ммоль/добу

чи це, консенсусна група щодо аналізу сечі та конкретів для дослідження СКХ рекомендує для рутинного скринінгу використовувати такі показники добової сечі: кальцій, оксалат, цитрат і СК, оскільки вони є потенційними індикаторами гіперкальціурії, помірної та спадкової гіпероксалуриї, гіпоцитратурії та гіперурикозуриї [14]. Це свідчить про високу ефективність аналізів на транспорт солей, що виконуються в Україні.

pH сечі

pH сечі можна визначити за допомогою pH-метра або тест-смужок. Показник pH < 5,5 у 24-годинній сечі вказує на гіперкислу сечу (кислотний ацидоз). Значення pH сечі при 24-годинному зборі > 6,2 потребує виключення дистального ниркового тубулярного ацидозу. Згідно з Настановами EAU 2024 року, дистальний нирковий тубулярний ацидоз слід запідозрити, якщо pH сечі за 24 години > 6,2, а pH сечі натще у другій ранковій порції > 5,8. Якщо pH сечі > 7,0, це може свідчити про наявність інфекції сечовивідних шляхів [1].

СК у сечі

Концентрація СК визначається за допомогою ензиматичного колориметричного методу. В його основі лежить реакція СК з ферментом уриказою, оскільки вона має високу специфічність. Здійснюється визначення кінцевого продукту реакції уриказа-СК. У цьому методі використовується зв'язування 4-аміноантипірину (4-AAP), 2-гідрокси-3,5-дихлоро-бензолсульфонату (HDCBS) та перекису водню за наявності пероксидази, в результаті чого утворюється забарвлена речовина – червоний хромоген. Поглинання пропорційне концентрації СК у зразку.

СК майже повністю фільтрується в ниркових клубочках, після чого реабсорбується й піддається активним процесам секреції та постсекреторної реабсорбції у проксимальних звивистих каналцях. Постсекреторна реабсорбція, ймовірно, забезпечується насамперед транспортером URAT1, який експресується на апікальній мембрані щіточкової облямівки [15]. Близько 10% відфільтрованої СК зрештою виводиться із сечею.

Підвищений рівень СК в сечі зазвичай є наслідком надмірного споживання пуринів, які містяться у червоному м'ясі, особливо у внутрішніх органах (серце, печінка, нирки), деяких видах риби (анчоуси, форель, скумбрія, оселедець, тунець, лосось, сардини та молюски) та алкоголі [16]. Останнім часом також виявлено зв'язок між підвищеним рівнем СК у сироватці крові та надмірним вживанням продуктів із високим вмістом солі та фруктози. Більшість фруктози метаболізується фруктокіназою до фруктозо-1-фосфату. Фосфорилування фруктози призводить до виснаження внутрішньоклітинного запасу фосфатів та АТФ, що тимчасово пригнічує синтез білка. Утворення та деградація аденозинмонофосфату аденозинмонофосфатдезаміназою призводить до синтезу інозинмонофосфату та СК. Концентрація СК підвищується в клітині та може тимчасово підвищуватися на 59,5–119 мкмоль/л у сироватці крові [17]. Рідкісні генетичні розлади також можуть спричиняти високий рівень СК у сечі. Наприклад, синдром Леша – Ніхана – рідкісне зчеплене

з Х-хромосою захворювання, спричинене мутаціями в гіпоксантин-гуанінофосфорибозилтрансферазі (HGPRT), призводить до надмірного розщеплення пуринів і, як наслідок, до підвищеного рівня СК у сироватці крові та сечі [18]. Вроджена ниркова гіпоурикемічна гіперурикозурию спостерігається внаслідок мутацій в каналі URAT1 [19].

Гіперурикозурию діагностують, якщо екскреція СК перевищує 4 ммоль/добу у жінок і 5 ммоль/добу у чоловіків [20], що також відображено в настановах EAU (табл. 1) [1].

Оксалати у сечі

Щавлева кислота – це проста дикарбонова кислота, яка наявна в природному середовищі, зокрема в різноманітних харчових продуктах. В організмі людини оксалат є кінцевим метаболітом гліоксалу та не піддається подальшому метаболізму. У здорових людей виведення оксалату майже повністю забезпечується нирками шляхом фільтрації та, можливо, секреції у проксимальних каналцях [21].

Оксалати можуть синтезуватися як ендогенно, так і абсорбуватися зі шлунково-кишкового тракту. Ступінь абсорбції залежить від споживання інших речовин, таких як кальцій, магній та клітковина, а також проникності кишкового бар'єра [22].

Оксалат має високу спорідненість до кальцію і утворює кристали оксалату кальцію, який має низьку розчинність і може відкладатися як у нирках, так і екстрауренально [23]. Гіпероксалурию може проявлятися відкладенням оксалату в нирковому інтерстиції та клітинах каналців, рецидивуючими конкрементами в нирках, хронічною хворобою нирок і прогресуванням до термінальної стадії, а також системним оксалозом унаслідок зниження екскреції оксалатів із сечею [24], коли швидкість клубочкової фільтрації падає нижче 30–40 мл/хв/1,73 м² [25].

Для визначення концентрації оксалатів у сечі можуть застосовуватися різні аналітичні методи, зокрема ензиматичний, іонної хроматографії, газової хроматографії, високоефективної рідинної хроматографії, рідинної хроматографії – тандемною мас-спектрометрії, а також класичне осадження і титрування перманганатом калію [26]. Однак більшість із цих методів вимагають наявності високоякісного обладнання та/або складного процесу підготовки зразків сечі для дослідження. Це пояснює, чому лише обмежена кількість лабораторій може виконати такі дослідження.

Оцінка екскреції оксалатів із сечею протягом 24 год вважається золотим стандартом для діагностики гіпероксалурії у пацієнтів із рецидивуючою СКХ та у дітей [27, 28]. Проте збір зразків сечі протягом 24 год є громіздким і часто неточним, тому були запропоновані альтернативні методики, зокрема дослідження співвідношення оксалат/креатинін у другому ранковому випадковому зразку сечі [27]. Співвідношення оксалат/креатинін може бути кращим показником екскреції оксалатів, оскільки його застосування дозволяє уникнути помилок, пов'язаних із неточним визначенням часу збору. Крім того, методика розрахунку є простою і ґрунтується на випадковому зразку сечі. Дослідження випадкової порції сечі, безумовно, має перевагу, особливо коли йдеться про дітей та тяжкохворих пацієнтів.

Seema et al. повідомляють про достовірні вищі значення співвідношення оксалат/креатинін у випадкових зразках сечі пацієнтів із СКХ порівняно з контрольною групою [29]. У дослідженні Hong et al., де проводилися два парні дослідження 24-годинного рівня оксалатів у сечі та точкового співвідношення оксалат/креатинін у ранковій порції сечі, були встановлені значні кореляції між 24-годинною екскрецією розчинених речовин із сечею та відповідним співвідношенням розчинених речовин/креатиніну в ранковій порції сечі для кальцію, магнію, уратів, калію, оксалатів, цитратів. Однак усі ці вимірювання співвідношення концентрації розчинених речовин/креатиніну не відповідали допустимим межах за оцінкою «межі узгодженості» за тестом Бланда та Альтмана через часові коливання концентрації оксалатів у сечі, що залежать від стану гідратації організму, циркадного ритму та періоду після їди [30].

Використовуючи 24-годинний рівень оксалату сечі як золотий стандарт, чутливість, специфічність, позитивна прогностична цінність та негативна прогностична цінність співвідношення оксалат/креатинін у дослідженні Hashmi et al. становили 83,3, 17,8, 9,8 та 90,9% відповідно [27]. Тому випадкове співвідношення оксалат/креатинін у сечі не може замінити 24-годинне визначення рівня оксалатів у сечі в пацієнтів із СКХ (табл. 2) [1].

Кальцій у сечі

В основі визначення рівня кальцію лежить реакція іонів кальцію з о-крезолфталейн комплексом у лужному середовищі з утворенням фіолетового комплексу.

Інтенсивність фіолетового забарвлення утвореного комплексу вимірюється на довжині хвилі 570–580 нм і пропорційна концентрації кальцію в пробі.

Близько 80% конкрементів у нирках складаються з кальцію (оксалату або фосфату), а гіперкальціурія виявляється у 40% пацієнтів із конкрементами [31, 32]. Гіперкальціурія є важливим і оборотним фактором ризику утворення конкрементів.

Стандартом оцінки кальціурії є визначення добової екскреції. Щодо співвідношення кальцію/креатиніну клінічні дані досить суперечливі. Кілька досліджень показали хорошу кореляцію між цим співвідношенням та 24-годинною екскрецією кальцію, але у деяких із них повідомлялося про слабку кореляцію [33].

Фосфор у сечі

Неорганічний фосфор реагує в кислому середовищі з молібдатом амонію, утворюючи фосформолібдатний комплекс жовтого кольору. Інтенсивність кольору пропорційна концентрації неорганічного фосфору в зразку. Фосфатурія часто трапляється серед пацієнтів з конкрементами, але донедавна їй приділялося мало уваги через обмежену кількість клінічної інформації. Фосфатурія асоціюється, але не корелює з гіперкальціурією, підвищеним рівнем 1,25-дигідроксिवітаміну D (1,25(OH)₂D), а також із деякими ознаками порушень проксимальної каналцевої функції нирок [34].

Точкові зразки сечі є альтернативним методом дослідження у пацієнтів із СКХ, особливо коли збір добової сечі є складним, наприклад, у дітей, які не звикли до туалету. Дослідження разової сечі із розрахунком співвідношення досліджуваної речовини до креатиніну мають обмежене застосування, оскільки результати можуть варіюватися залежно від часу збору сечі, статі, маси тіла та віку пацієнта.

Перспективним у цьому напрямі є дослідження, проведене на здорових добровольцях, яке показало, що раціональним може бути збір сечі в певний час доби, залежно від типу конкрементів (наприклад із 8 вечора до 8 ранку для оксалату кальцію, з 2 до 4 години дня для СК або будь-який 2-годинний збір сечі вдень для фосфату кальцію). Можливо, майбутні дослідження серед пацієнтів із конкрементами сечовивідних шляхів підтвердять адекватність цього підходу і спростять діагностику метаболічних порушень [35].

Таблиця 2

Екскреція із сечею (у 24-годинних зразках сечі)

Екскреція кальцію		Екскреція цитрату		Екскреція цистину		Екскреція оксалату		Екскреція урату	
Усі вікові групи	< 0,1 ммоль/кг/добу або < 4 мг/кг/добу	Усі вікові групи	Хлопчики – > 1,9 ммоль/ 1,73 м ² /добу або > 365 мг/ 1,73 м ² /добу	< 10 років	< 55 мкмоль/ 1,73 м ² /добу або < 13 мг/ 1,73 м ² /добу	Усі вікові групи	< 0,5 ммоль/ 1,73 м ² /добу або < 45 мг/ 1,73 м ² /добу	< 1 р.	< 70 мкмоль/кг/добу або < 13 мг/кг/добу
			Дівчатка – > 1,6 ммоль/ 1,73 м ² /добу або > 310 мг/ 1,73 м ² /добу					1–5 р.	< 65 мкмоль/кг/добу або < 11 мг/кг/добу
				> 10 років	< 200 мкмоль/ 1,73 м ² /добу або < 48 мг/ 1,73 м ² /добу			> 5 р.	< 55 мкмоль/кг/добу або < 9,3 мг/кг/добу

Хоча це не є частиною аналізу транспорту солей, цистину слід розглядати у всіх пацієнтів, якщо склад конкрементів не був підтверджений лабораторно та/або якщо аналіз сечі на цистин ніколи не проводився [36]. Тому, якщо в анамнезі пацієнта або його сім'ї є цистинові конкременти, або якщо хімічний склад конкременту невідомий, необхідно провести скринінговий аналіз сечі на цистин (тест із нітроприсидом натрію). У цьому аналізі до зразка сечі додають ціанід натрію, який перетворює цистин сечі на цистеїн. Потім цистеїн зв'язується з нітроприсидом, забарвлюючи зразок в інтенсивний фіолетовий колір. Цей простий якісний тест на цистин у сечі зазвичай дає позитивний результат при концентрації 75 мг цистину на 1 г креатиніну [37]. У разі позитивного результату необхідно перевірити кількісний рівень цистину.

Кристалізація в сечі є складним процесом. Рівень перенасичення (суперсатурації) сечі певними речовинами є важливим показником оцінки ризику утворення конкрементів. Проте процес кристалізації залежить не лише від концентрації утворюючих конкременти іонів, а й від кількості хелаторів, як-от цитрат або магній, які зменшують концентрацію вільних іонів каль-

цію та оксалату, а також від іонної сили, що зменшує хімічну активність іонів [38].

ВИСНОВКИ

24-годинний метаболічний профіль сечі (транспорт солей) є невіддільним компонентом обстеження пацієнта із СКХ та кристалуриями. Він надає інформацію про екскрецію певних речовин, що дозволяє розробити персоналізовану програму дієтичних заходів і метафілактики, а також запобігти розвитку кардіо-рено-метаболічних ускладнень.

Публікація є фрагментом ініціативно-пошукової науково-дослідної роботи кафедри нефрології та нирково-замісної терапії Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика «Вивчення впливу гіпоурикемічної терапії у пацієнтів із хронічною хворобою нирок та обґрунтування оптимальної терапії» (державний реєстраційний номер 0119U101718).

Конфлікт інтересів. Автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів.

Відомості про авторів

Кушніренко Стелла Вікторівна – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ.
E-mail: stella-alex@i.ua

ORCID: 0000-0001-5518-7210

Савицька Любов Миколаївна – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ.
E-mail: likar.l.savychka@gmail.com

ORCID: 0009-0005-8875-322X

Ротова Світлана Олексіївна – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ.
E-mail: rotova@ukr.net

ORCID: 0000-0003-3324-3212

Бевзенко Тетяна Борисівна – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ.
E-mail: tanya.bevzenko@gmail.com

ORCID: 0000-0001-9042-6651

Лисянська Оксана Юріївна – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ.
E-mail: lisyanskaya.oksana@gmail.com

ORCID: 0009-0001-2737-8738

Information about the authors

Kushnirenko Stella V. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv. E-mail: stella-alex@i.ua

ORCID: 0000-0001-5518-7210

Savychka Liubov M. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv. E-mail: likar.l.savychka@gmail.com

ORCID: 0009-0005-8875-322X

Rotova Svitlana O. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv. E-mail: rotova@ukr.net

ORCID: 0000-0003-3324-3212

Bevzenko Tetiana B. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv. E-mail: tanya.bevzenko@gmail.com

ORCID: 0000-0001-9042-6651

Lisyanska Oksana Y. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv. E-mail: lisyanskaya.oksana@gmail.com

ORCID: 0009-0001-2737-8738

ПОСИЛАННЯ

- Skolarikos A, Jung H, Neisius A, Gambaro TTG. EAU Guidelines on Urolithiasis [Internet]. European Association of Urology; 2024. 117 p. Available from: <https://uroweb.org/guidelines/urolithiasis>.
- Mohammadi A, Farabi H, Baghdadabad LZ, Narouie B, Reis LO, Aghamir SMK. Serum and 24-hour urinary tests cost-effectiveness in stone formers. BMC Urol. 2023;23(1):141. doi: 10.1186/s12894-023-01310-w.
- Suh H, Summers LG, Seal AD, Colburn AT, Mauromoustakos A, Perrier ET, et al. Afternoon urine osmolality is equivalent to 24h for hydration assessment in healthy children. Eur J Clin Nutr. 2020;74(6):884-90. doi: 10.1038/s41430-019-0519-5.
- Wulkan RW, van der Horst M. Detection and correction of incomplete duplicate 24-hour urine collections – theory and practical evidence. Biochem Med (Zagreb). 2021;31(1):010706. doi: 10.11613/BM.2021.010706.
- Zeng G, Zhu W, Robertson WG, Peniston KL, Smith D, Pozdzik A, et al. International Alliance of Urolithiasis (IAU) guidelines on the metabolic evaluation and medical management of urolithiasis. Urolithiasis. 2022;51(1):4. doi: 10.1007/s00240-022-01387-2.
- Sarigul N, Korkmaz F, Kurultak I. A New Artificial Urine Protocol to Better Imitate Human Urine. Sci Rep. 2019;9(1):20159. doi: 10.1038/s41598-019-56693-4.
- Jędrusik P, Symonides B, Gacjong Z. Performance of 24-hour urinary creatinine excretion-estimating equations in relation to measured 24-hour urinary creatinine excretion in hospitalized hypertensive patients. Sci Rep. 2019;9(1):3593. doi: 10.1038/s41598-019-40416-w.
- Forni OV, Ogna A, Vuistiner P, Pruijm M, Ponte B, Ackermann D, et al. New anthropometry-based age- and sex-specific reference values for urinary 24-hour creatinine excretion based on the adult Swiss population. BMC Med. 2015;13:40. doi: 10.1186/s12916-015-0275-x.

9. Hsi RS, Sanford T, Goldfarb DS, Stoller ML. The Role of the 24-Hour Urine Collection in the Prevention of Kidney Stone Recurrence. *J Urol*. 2017;197(4):1084-89. doi: 10.1016/j.juro.2016.10.052.
10. Bhojani N, Bjazevic J, Wallace B, Lee L, Kaler KS, Dion M, et al. UPDATE – Canadian Urological Association guideline: Evaluation and medical management of kidney stones. *Can Urol Assoc J*. 2022;16(6):175-88. doi: 10.5489/cuaj.7872.
11. Manzo BO, Cabrera JD, Emiliani E, Manuel SH, Howard EB, Ernesto TJ, et al. Impact of the adherence to medical treatment on the main urinary metabolic disorders in patients with kidney stones. *Asian J Urol*. 2021;8(3):275-9. doi: 10.1016/j.ajur.2020.07.002.
12. Eisner BH, Sheth S, Dretler SP, Herrick B, Pais VM Jr. Abnormalities of 24-hour urine composition in first-time and recurrent stone-formers. *Urology*. 2012;80(4):776-9. doi: 10.1016/j.urol.2012.06.034.
13. Chan KH, Moser EA, Whittam BM, Misseri R, Cain MP, Krambeck A. The ability of a limited metabolic assessment to identify pediatric stone formers with metabolic abnormalities. *J Pediatr Urol*. 2018;14(4):331.e1-e6. doi: 10.1016/j.jpuro.2018.08.005.
14. Williams JC Jr, Gambaro G, Rodgers A, Asplin J, Bonny O, Costa-Bauzá A, et al. Urine and stone analysis for the investigation of the renal stone former: a consensus conference. *Urolithiasis*. 2021;49(1):1-16. doi: 10.1007/s00240-020-01217-3.
15. Halperin Kuhns VL, Woodward OM. Urate transport in health and disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2021;35(4):101717. doi: 10.1016/j.berh.2021.101717.
16. Helget LN, Mikuls TR. Environmental Triggers of Hyperuricemia and Gout. *Rheum Dis Clin North Am*. 2022;48(4):891-906. doi: 10.1016/j.rdc.2022.06.009.
17. Russo E, Leoncini G, Esposito P, Garibotto G, Pontremoli R, Viazzi F. Fructose and Uric Acid: Major Mediators of Cardiovascular Disease Risk Starting at Pediatric Age. *Int J Mol Sci*. 2020;21(12):4479. doi: 10.3390/ijms21124479.
18. Torres RJ, Puig JG. GLUT9 influences uric acid concentration in patients with Lesch-Nyhan disease. *Int J Rheum Dis*. 2018;21(6):1270-76. doi: 10.1111/1756-185X.13323.
19. Tasic V, Hynes AM, Kitamura K, Cheong HI, Lozanovski VJ, Gucev Z, et al. Clinical and functional characterization of URAT1 variants. *PLoS One*. 2011;6(12):e28641. doi: 10.1371/journal.pone.0028641.
20. Vozianov O, Sahalevych A. Current Opportunities of Litholytic Therapy in Multiple Bilateral Uric Acid Nephrolithiasis. *Health Man*. 2024;(4):17-22. doi: 10.30841/2786-7323.4.2024.322111.
21. Fargue S, Acquaviva BC. Primary hyperoxaluria type 1: pathophysiology and genetics. *Clin Kidney J*. 2022;15(1):i4-i8. doi: 10.1093/ckj/sfab217.
22. Crivelli JJ, Mitchell T, Knight J, Wood KD, Assimos DG, Holmes RP, et al. Contribution of Dietary Oxalate and Oxalate Precursors to Urinary Oxalate Excretion. *Nutrients*. 2020;13(1):62. doi: 10.3390/nu13010062.
23. Pyle HJ, Rutherford A, Vandergriff T, Rodriguez ST, Shastri S, Dominguez AR. Cutaneous oxalosis mimicking calcinosis cutis in a patient on peritoneal dialysis. *JAAD Case Rep*. 2021;17:73-6. doi: 10.1016/j.jdcrr.2021.09.036.
24. Bao D, Wang Y, Zhao MH. Oxalate Nephropathy and the Mechanism of Oxalate-Induced Kidney Injury. *Kidney Dis (Basel)*. 2023;9(6):459-68. doi: 10.1159/000533295.
25. Selistre LDS, Cochat P, Rech DL, Parant F, Souza VC, Dubourg L. Association between glomerular filtration rate (measured by high-performance liquid chromatography with iohexol) and plasma oxalate. *J Bras Nefrol*. 2018;40(1):73-6. doi: 10.1590/1678-4685-JBN-3743.
26. Shen Y, Luo X, Li H, Guan Q, Cheng L. Evaluation of a high-performance liquid chromatography method for urinary oxalate determination and investigation regarding the pediatric reference interval of spot urinary oxalate to creatinine ratio for screening of primary hyperoxaluria. *J Clin Lab Anal*. 2021;35(8):e23870. doi: 10.1002/jcla.23870.
27. Hashmi SB, Jafri L, Majid H, Talati J, Aziz W, Khan AH. Relationship of spot urine oxalate to creatinine ratio and 24 hours urinary oxalate excretion in patients with urolithiasis. *Ann Med Surg (Lond)*. 2020;60:330-3. doi: 10.1016/j.amsu.2020.11.002.
28. Hashmi SB, Jafri L, Talati J, Majid H, Qazi S, Khan AH. Determination of reference interval (RI) of spot urinary oxalate to creatinine ratio in children of pakistani origin under six years of age: A cross-sectional study. *Ann Med Surg (Lond)*. 2021;64:102251. doi: 10.1016/j.amsu.2021.102251.
29. Jawalekar SL, Kulkarni UJ, Surve VT, Bhutay A. Evaluation of different urinary constituent ratios in renal stone formers. *Ann. Biol. Res*. 2010;3(1):50-5.
30. Hong YH, Dublin N, Razack AH, Mohd MA, Husain R. Twenty-four hour and spot urine metabolic evaluations: correlations versus agreements. *Urology*. 2010;75(6):1294-8. doi: 10.1016/j.urology.2009.08.061.
31. Dawson CH, Tomson CR. Kidney stone disease: pathophysiology, investigation and medical treatment. *Clin Med (Lond)*. 2012;12(5):467-71. doi: 10.7861/clinmedicine.12-5-467.
32. Devuyst O, Pirson Y. Genetics of hypercalciuric stone forming diseases. *Kidney Int*. 2007;72(9):1065-72. doi: 10.1038/sj.ki.5002441.
33. Marwaha RK, Garg MK, Dang N, Mithal A, Narang A, Chadha A, et al. Reference range of random urinary calcium creatinine ratio in North Indian children and adolescents. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2019;24(1):34-40. doi: 10.6065/apem.2019.24.1.34.
34. Walker V. Phosphaturia in kidney stone formers: Still an enigma. *Adv Clin Chem*. 2019;90:133-96. doi: 10.1016/bs.acc.2019.01.004.
35. Rodriguez A, Baccaro R, Gambaro G, Ferraro PM. Urinary supersaturation on fractionated urine collections: which urine sample can explain better the variability observed on 24-h urine? A proof-of-concept study. *Urolithiasis*. 2020;48(5):403-08. doi: 10.1007/s00240-020-01177-8.
36. Eisner BH, Goldfarb DS, Baum MA, Langman CB, Curhan GC, Preminger GM, et al. Evaluation and Medical Management of Patients with Cystine Nephrolithiasis: A Consensus Statement. *J Endourol*. 2020;34(11):1103-10. doi: 10.1089/end.2019.0703.
37. Krishnamurthy S, Pavani C, Kurup PM, Palanisamy S, Jagadeesh A, Sekar K, et al. Cystinuria in a 13-month-old Girl with Absence of Mutations in the SLC3A1 and SLC7A9 Genes. *Indian J Nephrol*. 2018;28(1):84-5. doi: 10.4103/ijn.IJN_20_17.
38. Baumann JM, Casella R. Prevention of Calcium Nephrolithiasis: The Influence of Diuresis on Calcium Oxalate Crystallization in Urine. *Adv Prev Med*. 2019;2019:3234867. doi: 10.1155/2019/3234867.

Стаття надійшла до редакції 10.02.2025. – Дата першого рішення 24.02.2025. – Стаття подана до друку 25.03.2025

Моніторинг клініко-біохімічних особливостей перебігу сечокам'яної хвороби на тлі постковідного синдрому

С. О. Возіанов, В. В. Черненко, Г. Г. Нікуліна, Л. Я. Мигаль, Д. В. Черненко, Н. І. Желтовська, О. С. Возіанов, В. Й. Савчук, Р. Є. Ладнюк, І. Є. Сербіна, Л. М. Негрей, А. Л. Ключ

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

Мета дослідження: вивчення клініко-біохімічних особливостей перебігу сечокам'яної хвороби (СКХ) на тлі постковідного синдрому (ПКС) шляхом визначення рівнів активності ензимів канальцевого нефротелію – N-ацетил-β-D-глюкозамінідази (НАГ) та β-галактозидази (β-Гал) як ензимологічних маркерів функціонального стану паренхіми нирок, а також концентрації щавлевої та сечової кислот і кальцію як основних факторів ризику утворення конкрементів у нирках до видалення каменів та через 6 ± 1 міс. після їх видалення.

Матеріали та методи. У дослідженні взяли участь 118 пацієнтів із СКХ. Групу дослідження (ГД) становили 66 хворих на СКХ та з ПКС в анамнезі. Групу порівняння (ГП) сформували 52 пацієнти із СКХ, які не хворіли на COVID-19. Групу контролю становили 32 практично здорові особи. Досліджували активність ензимів сечі та концентрації щавлевої та сечової кислот і кальцію як промоторів каменеутворення. Аналізи проводили до видалення конкременту та через 6 ± 1 міс. після його видалення на тлі застосування метафілактичних заходів. Активність НАГ та β-Гал вимірювали у мкмоль паранітрофенолу, що утворювався за 1 год інкубації, із розрахунку на 1 ммоль креатиніну в сечі (мкмоль/год/ммоль креатиніну). Концентрацію сечової кислоти та кальцію у сироватці крові та сечі виражали в ммоль/л, а концентрацію щавлевої кислоти в сечі – у мг/л. Додатково визначали екскрецію щавлевої кислоти в добовій сечі (мг/добу). Хімічний склад конкременту, що був видалений, визначали методом інфрачервоної спектроскопії за допомогою апарата Spicord-CV.

Результати. У пацієнтів ГД перебіг СКХ супроводжувався підвищенням частоти усіх супутніх захворювань. У пацієнтів обох груп у долікувальному періоді спостерігалось зниження діурезу. Рівень активності ензимів лізосом у хворих ГД був статистично достовірно вищим порівняно з аналогічними показниками у ГП, що свідчить про більш виражені гіпоксично-ішемічні зміни в паренхімі нирки та порушення функціонального стану канальцевого нефротелію в цих хворих. У пацієнтів ГД рівень концентрації щавлевої та сечової кислот у сечі перевищував аналогічні показники у ГП, хоча різниця не була статистично достовірною. Це свідчить про більш виражені передумови до рецидивного каменеутворення в цій групі порівняно з ГП. Крім того, про підвищений ризик каменеутворення в пацієнтів ГД порівняно з ГП свідчить вірогідне підвищення концентрації сечової кислоти в сироватці крові – одного з основних промоторів ниркового каменеутворення при всіх видах СКХ. Встановлено, що в обох групах переважають щавлевокислі конкременти, проте в пацієнтів ГД спостерігається збільшення частки сечокоислих конкрементів. Результати обстеження пацієнтів обох груп через 6 ± 1 міс. після видалення конкременту та проведення метафілактичного лікування продемонстрували певну тенденцію до нормалізації усіх досліджуваних показників. Однак у хворих ГД ці зміни відбувалися значно повільніше, ніж у ГП. Це свідчить про знижену ефективність тривалого лікування в пацієнтів із ПКС, що потребує розробки більш ефективних схем метафілактичного лікування для пролонгації безрецидивного періоду.

Висновки. Отримані результати свідчать про негативний вплив ПКС на перебіг СКХ, що, ймовірно, зумовлено пролонгованими імунологічними змінами, які викликають ендотеліальну дисфункцію та призводять до складних багатограних патофізіологічних і патобіохімічних процесів, що підкреслює необхідність подальшого спостереження та посилення метафілактичних і загальнолікувальних заходів.

Ключові слова: сечокам'яна хвороба, постковідний синдром, ензими сечі, промотори каменеутворення, динаміка лікування, метафілактика.

Monitoring of the clinical and biochemical features of the course of urolithiasis against the background of the post-covid syndrome

S. O. Vozianov, V. V. Chernenko, G. G. Nikulina, L. Ya. Myhal, D. V. Chernenko, N. I. Zheltovska, O. S. Vozianov, V. Y. Savchuk, R. Ye. Ladniuk, I. Ye. Serbina, L. M. Negrei, A. L. Klius

The objective: to investigate the clinical and biochemical features of the course of urolithiasis (UL) against the background of post-covid syndrome (PCS) by determining the activity levels of the tubular nephrothelium enzymes N-acetyl-β-D-glucosaminidase (NAG) and β-galactosidase (β-Gal) as enzymological markers of the functional state of the kidney parenchyma and concentrations of oxalic and uric acids, as well as calcium as the main risk factors for the formation of calculi in the kidneys before stone removal and 6 ± 1 months after their removal.

Materials and methods. 118 patients with UL were examined, of which 66 patients made up the study group (SG), these are patients with UL and PCS, 52 patients made up the comparison group (CG), these are patients with UL who did not suffer from COVID-19. Control group – 32 practically healthy people. Urine enzyme activity and concentrations of oxalic acid, calcium, and uric acid as promoters of stone formation were performed before stone removal and 6 ± 1 months after their removal.

against the background of metaphylactic measures. The activity of NAG and β -Gal was expressed in μ moles of para-nitrophenol formed in 1 hour of incubation based on 1 mmol of urinary creatinine (μ mol/h/mmol of creatinine). Concentrations of uric acid and calcium in blood serum and urine were expressed in mmol/l, concentration of oxalic acid in urine was expressed in mg/l. Excretion of oxalic acid in daily urine (mg/day) was also determined. The composition of the stone that was removed was determined by infrared spectroscopy on a Spicord-CV device.

The results. It was established: the course of UL in patients with PCS (SG) was accompanied by an increase in the frequency of all concomitant diseases; patients from both groups have a decrease in diuresis during the pre-treatment period; the activity levels of lysosome enzymes in patients from SG statistically significantly exceeded similar indicators CG, which indicates more significant hypoxic-ischemic shifts in the kidney parenchyma and a more pronounced violation of the functional state of the tubular nephrothelium in these patients than in the CG; in patients with UL from SG the levels of concentrations of oxalic and uric acids in urine exceeded, although not significantly, which indicates more pronounced conditions in these patients regarding the recurrent development of stones than in the CG, an increase in the risk of stone formation in the SG of patients compared to CG is also evidenced by a probable increase in the blood serum concentration of uric acid – one of the main promoters of kidney stone formation in each of the types of urolithiasis. It is shown that in both groups of patients oxalic acid stones predominate, but in the group of patients with PCS, the proportion of uric acid stones increases. The results of the examination of patients from SG and CG after the removal of the calculus and metaphylactic treatment after 6 ± 1 months showed a certain tendency towards the normalization of all the investigated indicators, but in patients from SG, changes in all indicators are carried out much more slowly than in patients from CG, that is, in patients with PCS, the effectiveness of long-term treatment is reduced, which requires the development of more effective schemes of metaphylactic treatment to prolong the relapse-free period.

Conclusions. The obtained results demonstrate the negative effect of PCS on the UL course, which is probably caused by prolonged immunological changes, which, supporting endothelial dysfunctions, contribute to complex multifaceted pathophysiological and pathobiochemical processes, which indicates the need for further monitoring and strengthening of metaphylactic and general treatment measures.

Keywords: urolithiasis, postcovid syndrome, urine enzymes, promoters of stone formation, dynamics of treatment, metaphylaxis.

Сечокам'яна хвороба (СКХ) є захворюванням, що виникає внаслідок порушення обміну речовин і супроводжується утворенням конкрементів у нирках та сечовивідних шляхах. Через свою поширеність в урологічній практиці (посідає друге місце після інфекцій сечовивідних шляхів), високу частоту рецидивування (до 80%) та ризик розвитку серйозних ускладнень, особливо у працездатного населення, СКХ є не лише медичною, а й важливою соціально-економічною проблемою [1–5]. Наслідки цього захворювання можуть включати розвиток ниркової недостатності, інвалідизацію та навіть летальні випадки.

Науковий інтерес до проблеми СКХ залишається актуальним, особливо в контексті перебігу цього захворювання в пацієнтів із постковідним синдромом (ПКС). Перенесений COVID-19 може спричиняти порушення функціонування внутрішніх органів і систем, зокрема сечовидільної, і проявлятися залишковими явищами. Термін «постковідний синдром» застосовується до пацієнтів, у яких через 6 міс. після перенесеного COVID-19 за наявності негативного ПЛР-тесту зберігаються клінічні прояви дисфункції органів і систем. Цей синдром об'єднує широкий спектр патологічних змін в організмі, що виникають внаслідок перенесеної гострої інфекції COVID-19. У пацієнтів, які переохворіли на COVID-19, тривалий час можуть зберігатися різноманітні симптоми, що не мають альтернативного пояснення іншими захворюваннями чи патологічними станами [6–9].

Зважаючи на те що нирки є однією з мішеней ураження COVID-19, наразі у фаховій літературі представлено достатню кількість публікацій, присвячених особливостям перебігу захворювань нирок і сечовивідних шляхів у хворих на COVID-19 під час пандемії [10–15]. Існують роботи, які висвітлюють вплив ПКС на перебіг захворювань нирок і сечовивідних шляхів, однак їх кількість обмежена [16, 17]. При цьому недостатньо публікацій, що фокусуються саме на особливостях перебігу СКХ в пацієнтів із ПКС [18].

Вважається, що ушкодження органів, зокрема нирок, при COVID-19 не є прямим наслідком вірусної інфекції. Найімовірніше, ці зміни спричинені гіпоксією/ішемією та системним запаленням [6, 19–21].

Як відомо, метаболічні порушення, що зумовлюють утворення конкрементів, чинять пряму пошкоджуючу дію на паренхіму нирки. Утворення та відкладення кристалів (сечової кислоти, оксалату, цистину) інтрапаренхіматозно й періканалікулярно призводить до порушення мікроциркуляції, набряку, дистрофічних змін і, як наслідок, розвитку гіпоксично-ішемічних процесів [22]. Уже сформовані в порожнині нирки камені спричиняють порушення внутрішньониркової уродинаміки, що ще більше ускладнює перебіг патологічного процесу. Таким чином, наявність ПКС у хворих на СКХ може зумовлювати посилений вплив поєднаних патологічних чинників на функціональний стан паренхіми нирки, зокрема на стан каналцевого нефротелію. Для визначення оптимальних підходів до мінімізації цього впливу важливо використовувати об'єктивні та інформативні маркери оцінки функціонального стану паренхіми нирки як критеріїв контролю його динамічних змін у цих пацієнтів.

Згідно з сучасними поглядами, одним із перспективних методів діагностики функціонального стану паренхіми нирки є ензимологічні дослідження, зокрема визначення в сечі активності умовно реноспецифічних ензимів, як-от ферментів лізосом: N-ацетил- β -D-глюкозамінідаза (НАГ) та β -галактозидаза (β -Гал), які переважно локалізуються у проксимальному відділі каналців нефрона [23–25].

З літературних джерел також відомо, що у пацієнтів із COVID-19 ризик утворення конкрементів підвищується [15, 26, 27]. На сьогодні розглядаються такі основні фактори ризику каменеутворення в нирках: перенасиченість сироватки крові та сечі каменеутворюючими метаболітами (зокрема сечовою й щавлевою кислотами, кальцієм), порушення співвідношення активаторів та інгібіторів кристалізації та преципітації в сечі, особливості змін діурезу й рН сечі [28–30].

Метою дослідження є вивчення клініко-біохімічних особливостей перебігу СКХ на тлі ПКС шляхом визначення змін рівнів активності ензимів каналцевого нефротелію НАГ та β -Гал як ензимологічних маркерів функціонального стану паренхіми нирок, а також концентрації щавлевої та сечової кислот і кальцію як основних факторів ризику каменеутворення в нирках до та через 6 ± 1 міс. після видалення конкрементів у період метафілактичного лікування.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Під спостереженням перебували 118 хворих на СКХ з каменями нирок розмірами 1,5–3,5 см, які не викликали гострої обструкції та не супроводжувалися атаками гострого або загостренням хронічного пієлонефриту. Усіх пацієнтів розподілено на дві групи:

- група дослідження (ГД) – 66 хворих із каменями нирок і ПКС в анамнезі: 37 (56,1%) чоловіків та 29 (43,9%) жінок, середній вік – $42,7 \pm 2,2$ року;
- група порівняння (ГП) – 52 пацієнти з каменями нирок, які проходили обстеження та подальше лікування в клініці до 2019 р. (доковідний період): 29 (55,8%) чоловіків та 23 (44,2%) жінки, середній вік – $45,8 \pm 3,2$ року.

До групи контролю (ГК) увійшло 32 здорових особи без вроджених аномалій сечовидільної системи, її захворювань і спадкових хвороб, підтверджених даними інструментальних обстежень, з нормальними аналізами сечі та функцією нирок за показниками креатиніну й сечовини в сироватці крові в доковідний період. Їхній середній вік становив $42,13 \pm 2,63$ року. До групи увійшли 20 (62,5%) чоловіків та 12 (37,5%) жінок.

Усім пацієнтам проводили повне клініко-лабораторне обстеження, яке включало ультразвукове дослідження, комп'ютерну томографію з контрастуванням та рентгеноконтрастну ренографію, визначення активності ензимів лізосом НАГ та β -Гал, а також визначення концентрацій кальцію, щавлевої та сечової кислот у сечі пацієнтів до та після видалення конкрементів на тлі проведення метафілактичних заходів через 6 ± 1 міс. після видалення каменів. У ці ж терміни визначали концентрації сечової кислоти та кальцію в сироватці крові. Сечу для аналізу отримували після фізіологічного сечовипускання (сеча із сечового міхура). Активність ензимів лізосом НАГ та β -Гал у сечі визначали колориметричним методом та виражали у мкмольх пара-нітрофенолу, що утворився за 1 год інкубації з розрахунку на 1 ммоль креатиніну сечі (мкмоль/год/ммоль креатиніну) [31]. Концентрації сечової кислоти й кальцію у сироватці крові та сечі виражали у ммоль/л, а концентрацію щавлевої кислоти в сечі – у мг/л. Також визначали екскрецію щавлевої кислоти в добовій сечі (мг/добу) [32].

Медикаментозну корекцію факторів ризику нефролітазу у хворих з обох груп почали застосовувати після взяття зразків сечі та крові ще до видалення каменів. Персоналізоване протирецидивне лікування продовжувалося й після видалення конкрементів на основі всебічного обстеження пацієнта, враховуючи індивідуальні особливості перебігу захворювання, тип і ступінь порушення обміну речовин згідно з аналізом транспорту солей [33].

Усім хворим виконували перкутанну контактну ультразвукову нефролітотрипсію. Склад конкременту, який був видалений, визначали методом інфрачервоної спектроскопії, що дозволяє за спектрограмою зразка визначити склад і кількісне співвідношення мінеральних компонентів ниркових каменів.

Статистичну обробку даних здійснювали після аналізу відповідності їх розподілу до нормальної моделі з використанням методів класичної статистичної обробки даних. Оцінювали середню арифметичну величину та її похибку ($M \pm m$). Статистичну вірогідність результатів досліджень оцінювали за t-критерієм Стюдента та однофакторним дисперсійним аналізом (ANOVA). Порогом значущості різниці вважали загальноприйняту в медико-біологічних дослідженнях величину вірогідності $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз отриманих результатів загальноклінічного обстеження показав, що перебіг СКХ у хворих із ПКС (ГД) супроводжувався підвищенням частоти супутніх хвороб. Так, захворювання гепатобіліарної системи спостерігалися в 44 (66,7%) пацієнтів порівняно з 23 (44,2%) хворими у ГП ($p < 0,05$); захворювання шлунково-кишкового тракту – у 35 (53,1%) пацієнтів проти 16 (30,7%) у ГП ($p < 0,05$); серцево-судинні захворювання – у 26 (39,4%) пацієнтів проти 13 (25%) у ГП ($p > 0,05$); захворювання опорно-рухового апарату – у 24 (36,4%) пацієнтів проти 10 (19,2%) у ГП ($p > 0,05$); ендокринні захворювання – у 20 (30,3%) пацієнтів проти 8 (15,4%) у ГП ($p > 0,05$). Це свідчить про більш часті супутні патології в пацієнтів із СКХ, які перенесли COVID-19, порівняно з групою пацієнтів із СКХ без перенесеного COVID-19 в анамнезі.

Слід зазначити, що у пацієнтів обох груп було виявлено загальне зниження діурезу при первинному обстеженні: у хворих ГД діурез у середньому становив $1,28 \pm 0,20$ л/добу, а у хворих ГП – $1,12 \pm 0,24$ л/добу, що є значно менше, ніж у ГК ($1,60 \pm 0,24$ л/добу, $p < 0,05$).

Виявлено, що в сечі хворих ГД активність НАГ становить $27,72 \pm 1,24$, що значно вище, ніж у ГК та ГП ($11,75 \pm 0,77$ і $24,35 \pm 1,08$ мкмоль/год/ммоль креатиніну, $p < 0,001$ і $p < 0,05$ відповідно). Активність β -Гал у ГД становить $15,87 \pm 1,16$ порівняно з $9,61 \pm 0,73$ у ГК ($p < 0,001$) та $12,51 \pm 1,15$ мкмоль/год/ммоль креатиніну у ГП ($p < 0,05$) відповідно (рис. 1).

Таким чином, у пацієнтів із СКХ, яка протікає на фоні ПКС, рівні активності ензимів лізосом, що мають умовні реноспецифічні властивості та переважно локалізуються в каналцевому нефротелії, статистично достовірно перевищують аналогічні показники у групі пацієнтів із СКХ, які не хворіли на COVID-19. Це свідчить про більш виражені гіпоксично-ішемічні зміни в паренхімі нирки та порушення функціонального стану каналцевого нефротелію в цих пацієнтів, порівняно з ГП.

Згідно з отриманими результатами, у сечі пацієнтів ГД концентрація щавлевої кислоти становить $56,70 \pm 4,21$ порівняно з $30,10 \pm 2,64$ у ГК ($p < 0,01$) та $52,4 \pm 6,7$ мг/л у ГП ($p > 0,05$) (рис. 2).

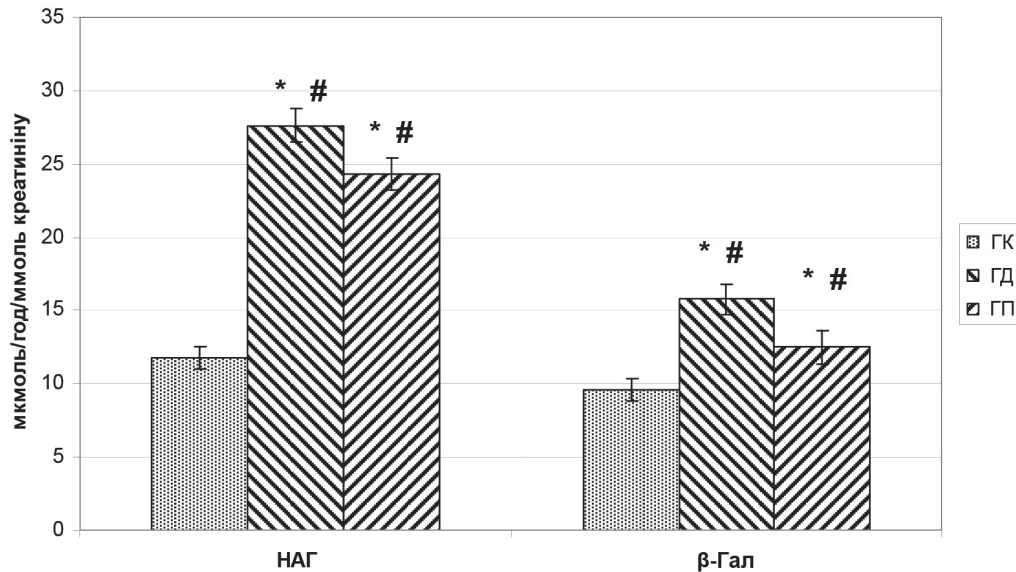


Рис. 1. Активність НАГ та β-Гал у сечі хворих на СКХ до видалення каменю

Примітки: * – різниця показників щодо даних контролю статистично значуща ($p < 0,001$); # – різниця між показниками ГД та ГП статистично значуща ($p < 0,05$).

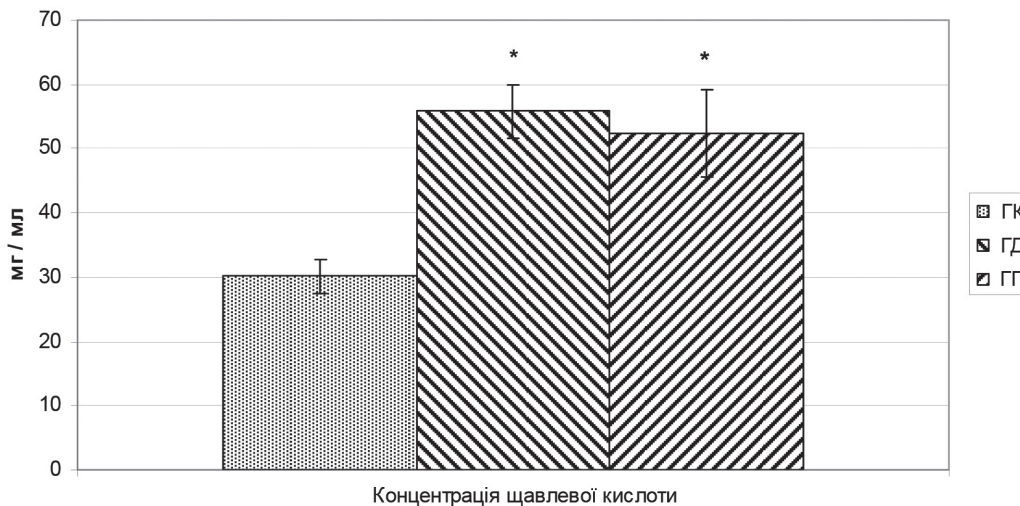


Рис. 2. Концентрація щавлевої кислоти в сечі хворих на СКХ до видалення каменю

Примітка: * – різниця показників щодо даних контролю статистично значуща ($p < 0,01$).

Концентрація кальцію у хворих ГД дорівнює $5,650 \pm 0,358$ порівняно з $4,46 \pm 1,19$ у ГК ($p > 0,05$) та $5,38 \pm 0,80$ ммоль/л у ГП ($p > 0,05$).

Концентрація сечової кислоти в сечі пацієнтів ГД становить $6,21 \pm 0,34$ порівняно з $4,32 \pm 0,42$ у ГК ($p < 0,01$) та $5,65 \pm 0,70$ ммоль/л у ГП ($p > 0,05$) (рис. 3). У сироватці крові концентрація сечової кислоти в пацієнтів ГД становить $0,64 \pm 0,03$ порівняно з $0,36 \pm 0,06$ у ГК ($p < 0,001$) та $0,520 \pm 0,025$ ммоль/л у ГП ($p < 0,05$) (рис. 4).

Концентрація кальцію в пацієнтів ГД дорівнює $2,51 \pm 0,31$ порівняно з $2,24 \pm 0,12$ у ГК ($p > 0,05$) та $2,44 \pm 0,35$ ммоль/л у ГП ($p > 0,05$).

Отже, у пацієнтів із СКХ на тлі ПКС рівні концентрацій щавлевої та сечової кислот як факторів ризику утворення конкрементів виявилися вищими в сечі, але достовірно не перевищували аналогічні показники у групі хворих на СКХ без перенесеного COVID-19. Це

свідчить про більш сприятливі умови для рецидивного розвитку каменів у цих пацієнтів, ніж у хворих ГП. Про підвищення ризику каменеутворення у ГД порівняно з ГП свідчить також вірогідне підвищення в сироватці крові концентрації сечової кислоти, яка є одним із головних факторів ризику і промоутором ниркового каменеутворення при різних видах нефролітіазу.

Аналіз мінерального складу видалених конкрементів показав, що в 55 (83,3%) пацієнтів ГД наявний оксалат кальцію:

- моногідрат оксалату кальцію – в 11 (16,7%) осіб;
- дигідрат оксалату кальцію – у 16 (24,2%);
- комбінація моно- та дигідрату кальцію – у 15 (22,7%);
- композиція моногідрату оксалату кальцію із сечовою кислотою – у 10 (15,2%);
- суміш моногідрату оксалату кальцію з фосфатом кальцію основним – у 3 (4,5%).

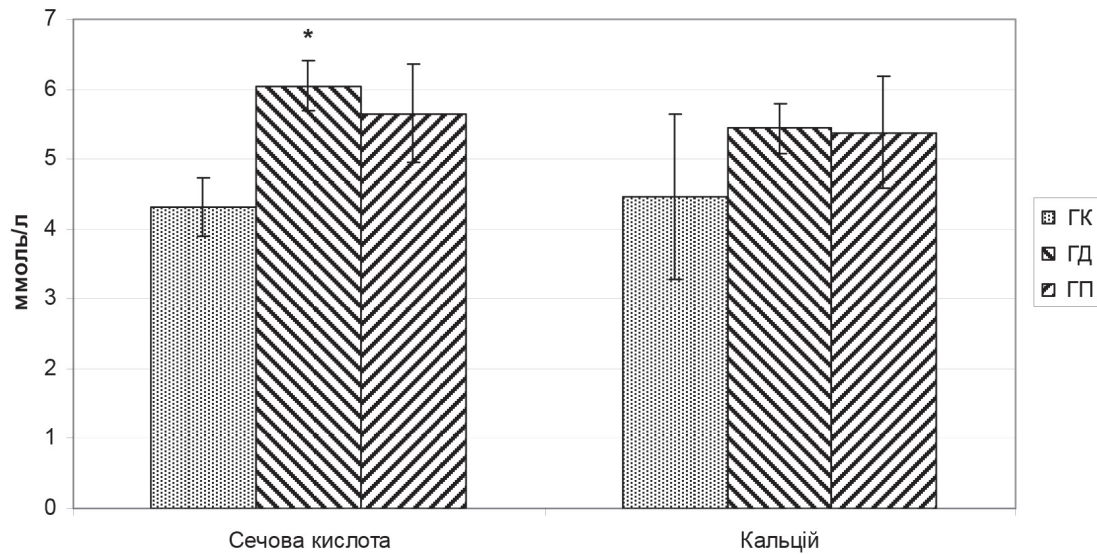


Рис. 3. Концентрація сечової кислоти та кальцію в сечі хворих на СКХ до видалення каменю

Примітки: * – різниця показників щодо даних контролю статистично значуща ($p < 0,01$).

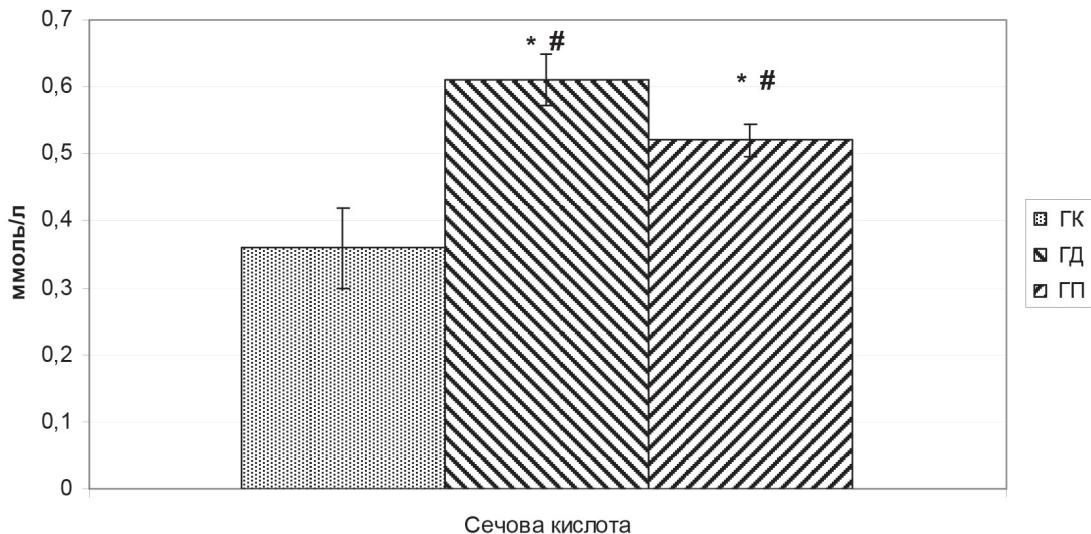


Рис. 4. Концентрація сечової кислоти в сироватці крові хворих на СКХ до видалення каменю

Примітка: * – різниця показників щодо даних контролю статистично значуща ($p < 0,001$); # – різниця між показниками ГД та ГП статистично значуща ($p < 0,05$).

Камені, що містять сечову кислоту, виявлено у 20 (30,4%) пацієнтів, із них: у 10 (15,2%) випадках – чиста безводна сечова кислота, ще у 10 (15,2%) – сечова кислота в поєднанні з кальцієм оксалату моногідратом. В 1 випадку (1,5%) діагностовано магній-амоній-фосфат-гексагідрат (струвїт) (табл. 1).

Розподіл каменів за мінеральним складом у пацієнтів ГП показав, що камені, які містять оксалат кальцію, становлять 92,3% (48 із 52 каменів). Серед них:

- у 10 (19,2%) пацієнтів діагностовано кальцій оксалат моногідрат;
- в 11 (21,2%) – кальцій оксалат дигідрат;
- у 17 (32,7%) – суміш моно- та дигідрату оксалату кальцію.

Комбінація оксалату кальцію моногідрату із сечовою кислотою діагностована в 6 (11,5%) випадках, ще в 4 (7,7%) – комбінація моногідрату оксалату кальцію

з фосфатом кальцію основним. У 4 (7,7%) випадках камені містили 100% сечову кислоту безводну. Загалом у 10 (19,2%) випадках камені включали сечову кислоту, що достовірно менше, ніж у пацієнтів ГД. Це можна пояснити вірогідно вищими рівнями сечової кислоти в плазмі крові та добовій сечі в ГД. Відсотковий розподіл каменів, які містять оксалат кальцію, був практично однаковим в обох групах (табл. 2).

Результати обстеження хворих ГД та ГП після видалення конкрементів і метафілактичного лікування в середньому через 6 ± 1 міс. продемонстрували певну тенденцію до нормалізації всіх досліджуваних показників. Так, у хворих ГП середній діурез, хоча статистично і невірогідно, підвищився з $1,12 \pm 0,24$ до $1,64 \pm 0,32$ л/добу ($p < 0,05$) після лікування, що у відсотковому вираженні становить приріст на 31,7%. У пацієнтів ГД середній діурез зріс з $1,3 \pm 0,2$ до $1,65 \pm 0,18$ л/добу ($p < 0,05$) після лікування.

Таблиця 1

Мінеральний склад видалених конкрементів у пацієнтів ГД (n = 66)

№	Хімічна назва	Назва мінералу	Формула	Кількість та %
1	Кальцію оксалат моногідрат	Вевелліт	$\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$	11 (16,7)
2	Кальцію оксалат дигідрат	Ведделліт	$\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	16 (24,2)
3	Кальцію оксалат моногідрат + кальцію оксалат дигідрат	Вевелліт + ведделліт	$\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O} + \text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	15 (22,7)
4	Кальцію оксалат моногідрат + сечова кислота	Вевелліт + урат	$\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O} + \text{C}_5\text{H}_4\text{N}_4\text{O}_3$	10 (15,2)
5	Сечова кислота	Урат	$\text{C}_5\text{H}_4\text{N}_4\text{O}_3$	10 (15,2)
6	Кальцію оксалат моногідрат + кальцію фосфат основний	Вевелліт + гідроксилапатит	$\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O} + \text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$	3 (4,5)
7	Магнію амонію фосфат гексагідрат	Струвіт	$\text{MgNH}_4\text{PO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	1 (1,5)

Таблиця 2

Мінеральний склад видалених конкрементів у пацієнтів ГП (n = 52)

№	Хімічна назва	Назва мінералу	Формула	Кількість та %
1	Кальцію оксалат моногідрат	Вевелліт	$\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$	10 (19,2)
2	Кальцію оксалат дигідрат	Ведделліт	$\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	11 (21,2)
3	Кальцію оксалат моногідрат + кальцію оксалат дигідрат	Вевелліт + ведделліт	$\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O} + \text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	17 (32,7)
4	Кальцію оксалат моногідрат + сечова кислота	Вевелліт + урат	$\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O} + \text{C}_5\text{H}_4\text{N}_4\text{O}_3$	6 (11,5)
5	Сечова кислота	Урат	$\text{C}_5\text{H}_4\text{N}_4\text{O}_3$	4 (7,7)
6	Кальцію оксалат моногідрат + кальцію фосфат основний	Вевелліт + гідроксилапатит	$\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O} + \text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$	4 (7,7)

Відповідно до результатів обстеження хворих ГД та ГП після видалення конкрементів та метафілактичного лікування через 6 ± 1 міс., відзначено певну тенденцію до зниження сечових рівнів активності ферментів, що досліджувалися. У хворих ГД рівні активності НАГ після лікування в середньому становили $27,35 \pm 1,38$ порівняно з $27,61 \pm 1,14$ мкмоль/год/ммоль креатиніну в передлікувальний період ($p > 0,05$), активність β -Гал – $14,82 \pm 1,38$ проти $15,77 \pm 1,06$ мкмоль/год/ммоль креатиніну в передлікувальний період ($p > 0,05$). У хворих ГП рівні активності НАГ після лікування в середньому дорівнювали $20,52 \pm 1,32$ проти $24,35 \pm 1,08$ мкмоль/год/ммоль креатиніну в передлікувальний період ($p < 0,05$), активність β -Гал – $10,75 \pm 1,21$ проти $12,51 \pm 1,15$ мкмоль/год/ммоль креатиніну в передлікувальний період ($p > 0,05$).

Таким чином, процес відновлення функціонального стану каналцевого епітелію паренхіми нирки, за показниками активності ензимів лізосом НАГ та β -Гал, у хворих ГД відбувається значно повільніше, ніж у хворих ГП, і є статистично недостовірним.

Концентрація щавлевої кислоти в сечі пацієнтів ГП знизилася з $52,4 \pm 6,7$ до $42,4 \pm 7,0$ мг/л після лікування ($p > 0,05$). Добова екскреція щавлевої кислоти, навпаки, зросла з $58,40 \pm 3,39$ до $69,1 \pm 3,9$ мг/добу після лікування ($p < 0,05$), що може бути зумовлено збільшенням добового діурезу. Концентрація сечової кислоти в сироватці крові знизилася з $0,52 \pm 0,02$ до $0,472 \pm 0,013$ ммоль/л після лікування ($p < 0,05$).

Концентрація сечової кислоти в сечі знизилася з $5,65 \pm 0,70$ до $5,03 \pm 0,70$ ммоль/л після лікування ($p > 0,05$), але залишалася вищою за нормальні показники та рівень у ГК ($p < 0,05$).

Встановлено, що у пацієнтів ГД концентрація щавлевої кислоти в сечі знизилася з $55,9 \pm 4,3$ до $46,95 \pm 4,20$ мг/л після лікування ($p > 0,05$). Добова екскреція щавлевої кислоти підвищилася з $73,5 \pm 5,4$ до $78,2 \pm 6,9$ мг/добу після лікування ($p > 0,05$), що також може бути пов'язано зі збільшенням добового діурезу. Концентрація сечової кислоти в сироватці крові знизилася з $0,614 \pm 0,042$ до $0,559 \pm 0,026$ ммоль/л після лікування ($p > 0,05$). Концентрація сечової кислоти в сечі знизилася з $6,05 \pm 0,35$ до $5,47 \pm 0,30$ ммоль/л після лікування ($p > 0,05$), що також значно вище, ніж у нормі та у ГК. Суттєвих відмінностей у рівні кальцію в сироватці крові та сечі між групами до та після лікування не виявлено.

Можна стверджувати, що після курсу метафілактичного лікування діурез у ГП зріс на $0,523 \pm 0,020$ (+31,7%) порівняно з $0,35 \pm 0,01$ л (+18,5%) у ГД. Концентрація сечової кислоти в добовій сечі (–9,6 у ГД та –11,1% у ГП) та щавлевої кислоти (–14,3 у ГД та –19,1% у ГП), як і концентрація сечової кислоти у крові (–8,7 у ГД та –9,2% у ГП) незначно знизилася, і показники не були статистично достовірними в обох групах після 6 міс. протирецидивного лікування.

Встановлено, що у хворих ГД процес нормалізації та динаміка зниження основних факторів ризику

рецидивування захворювання після видалення конкрементів і подальшого метафілактичного лікування протягом 6 ± 1 міс. відбувається повільніше, ніж у пацієнтів ГП. Це вимагає продовження термінів лікування та пошуку більш ефективних схем метафілактичного лікування, спрямованих на відновлення функціонального стану нирок і збільшення безрецидивного періоду.

Таким чином, отримані результати демонструють негативний вплив ПКС на перебіг СКХ, що, ймовірно, зумовлено пролонгованими імунологічними реакціями, які призводять до ендотеліальних дисфункцій та складних багатограних патофізіологічних і патобіохімічних процесів [6, 19–21].

Перспективи подальших досліджень полягають у детальному вивченні клініко-біохімічних особливостей перебігу СКХ на тлі ПКС, що дозволить удосконалити метафілактичні підходи до лікування СКХ.

ВИСНОВКИ

1. Установлено, що у хворих на СКХ з ПКС спостерігається підвищена частота виявлення супутніх захворювань інших органів і систем.

2. Визначено, що рівні активності ензимів каналцевого нефротелію НАГ та β -Гал у сечі хворих на СКХ до видалення конкременту є достовірно підвищеними

порівняно з аналогічними показниками в сечі здорових осіб. При цьому у хворих ГД вони є достовірно вищими, ніж у ГП та ГК, що вказує на більш значне ураження каналцевого апарату нирок.

3. Стан факторів ризику розвитку рецидивного каменеутворення у хворих на СКХ з ПКС до операції характеризується достовірним зниженням добового діурезу, підвищенням концентрації шавлевої та сечової кислот у добовій сечі, підвищеним рівнем сечової кислоти в сироватці крові порівняно з ГП та ГК.

4. Установлено тенденцію до зниження рівнів активності лізосомних ензимів НАГ та β -Гал у сечі хворих на СКХ через 6 ± 1 міс. після видалення конкременту на тлі стандартного метафілактичного лікування. Однак у пацієнтів ГД це зниження відбувається значно повільніше та не є достовірним.

5. Динаміка зниження рівнів основних факторів ризику нефролітіазу у хворих на СКХ з ПКС на тлі метафілактичного лікування через 6 ± 1 міс. після видалення каменя супроводжувалася уповільненням нормалізації показників, що свідчить про негативний вплив ПКС на перебіг СКХ в післяопераційний період і вказує на необхідність продовження термінів метафілактичного лікування та його подальшого удосконалення, враховуючи наслідки постковідних уражень нирок та інших органів і систем.

Відомості про авторів

Возіанов Сергій Олександрович – 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 – 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

Нікуліна Галина Григорівна – ДУ «Інститут урології імені академіка О. Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ;
тел.: (044) 486-54-03. *E-mail: 0675076531@ukr.net*
ORCID: 0000-0002-5189-5604

Мигаль Людмила Якимівна – ДУ «Інститут урології імені академіка О. Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ;
тел.: (044) 486-54-03. *E-mail: ktv1@ukr.net*
ORCID: 0009-0007-2414-3291

Черненко Дмитро Васильович – 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

Желтовська Наталія Ігорівна – ДУ «Інститут урології імені академіка О. Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ;
тел.: (044) 486-67-31. *E-mail: nataliezheltovska@gmail.com*
ORCID: 0000-0003-1274-9433

Возіанов Олександр Сергійович – ДУ «Інститут урології імені академіка О. Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ;
тел.: (044) 486-67-31. *E-mail: dr.vozianov.uro@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-0981-4807

Савчук Володимир Йосипович – ДУ «Інститут урології імені академіка О. Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ;
тел.: (044) 486-67-31. *E-mail: vj.savchuk@gmail.com*
ORCID: 0000-0003-3001-4705

Ладнюк Ростислав Євгенович – ДУ «Інститут урології імені академіка О. Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ;
тел.: (044) 486-67-31. *E-mail: rostlad@gmail.com*
ORCID: 0009-0006-5691-5674

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

Негрей Лариса Миколаївна – ДУ «Інститут урології імені академіка О. Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ;
тел.: (044) 486-67-31. *E-mail: uropatent@ukr.net*
ORCID: 0009-0001-6803-283X

Клюс Андрій Леонідович – 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

Information about the authors

- Vozianov Sergiy O.** – SI “Academician O. F. Vozianov Institute of Urology of NAMS of Ukraine”, Kyiv; tel.: (044) 486-67-31. *E-mail: prof.vozianov@gmail.com*
ORCID: 0000-0003-3782-0902
- Chernenko Vasyl V.** – SI “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
- Nikulina Galyna G.** – SI “Academician O. F. Vozianov Institute of Urology of NAMS of Ukraine”, Kyiv; tel.: (044) 486-54-03. *E-mail: 0675076531@ukr.net*
ORCID: 0000-0002-5189-5604
- Myhal Lyudmila Ya.** – SI “Academician O. F. Vozianov Institute of Urology of NAMS of Ukraine”, Kyiv; tel.: (044) 486-54-03. *E-mail: ktv1@ukr.net*
ORCID: 0009-0007-2414-3291
- Chernenko Dmytro V.** – SI “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
- Zheltovska Nataliya I.** – SI “Academician O. F. Vozianov Institute of Urology of NAMS of Ukraine”, Kyiv; tel.: (044) 486-67-31. *E-mail: nataliezheltovska@gmail.com*
ORCID: 0000-0003-1274-9433
- Vozianov Oleksander S.** – SI “Academician O. F. Vozianov Institute of Urology of NAMS of Ukraine”, Kyiv; tel.: (044) 486-67-31. *E-mail: dr.vozianov.uro@gmail.com*
ORCID ID: 0000-0002-0981-4807
- Savchuk Volodymyr Y.** – SI “Academician O. F. Vozianov Institute of Urology of NAMS of Ukraine”, Kyiv; tel.: (044) 486-67-31. *E-mail: vj.savchuk@gmail.com*
ORCID: 0000-0003-3001-4705
- Ladniuk Rostyslav Ye.** – SI “Academician O. F. Vozianov Institute of Urology of NAMS of Ukraine”, Kyiv; tel.: (044) 486-67-31. *E-mail: rostlad@gmail.com*
ORCID: 0009-0006-5691-5674
- Serbina Irina Ye.** – SI “Academician O. F. Vozianov Institute of Urology of NAMS of Ukraine”, Kyiv; tel.: (044) 486-54-03. *E-mail: irinaserbina@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-1678-348X
- Negrei Larisa M.** – SI “Academician O. F. Vozianov Institute of Urology of NAMS of Ukraine”, Kyiv; tel.: (044) 486-67-31. *E-mail: uropatent@ukr.net*
ORCID: 0009-0001-6803-283X
- Klius Andrii L.** – SI “Academician O. F. Vozianov Institute of Urology of NAMS of Ukraine”, Kyiv; tel.: (044) 486-67-31. *E-mail: klius_@ukr.net*
ORCID: 0000-0002-5001-2574

ПОСИЛАННЯ

- Samchuk PO, Krasiuk OY, Isenderov RK, Metelskyi SO, Klymenko YaM, Hritsai VS. Urolithiasis: modern approaches to classification, diagnosis and treatment. *Health Man.* 2023;(2):60-7. doi: 10.30841/2786-7323.2.2023.286440.
- Wagner CA. Etiopathogenic factors of urolithiasis. *Arch Esp Urol.* 2021;74(1):16-23.
- Ozhogin W. Modern methods of treatment of proximal ureterolithiasis. *Health Man.* 2021;(3):95-101. doi: 10.30841/2307-5090.3.2021.246216.
- Nytkin DM, Gaponenko AD. Current aspects of metaphylactics of calcium urolithiasis: practical recommendations. *Health Man.* 2021;(2):14-20. doi: 10.30841/2307-5090.2.2021.237524.
- Vozianov SO, Chernenko W, Nikulina GG, Myhal LYa, Chernenko DV, Zheltovska NI, et al. Peculiarities of changes in the activity levels of renospecific enzymes in the urine of patients with ureterolithiasis. *Health Man.* 2023;(2):6-11. doi: 10.30841/2786-7323.2.2023.286422.
- Makienko NV, Minukhin W, Kolyada TI, Tornyanyk II, Sklyar AI. The main clinical and immunological aspects of postCOVID syndrome. *Ann Mechnikov Inst.* 2022;(3):21-7. doi: 10.5281/zenodo.7070908.
- Unnathi N, Shet MK, Hunagund SS, Joseph J, Vastrad CM, Kumar N, et al. Post-COVID syndrome: A literature review of complications following infection by severe acute respiratory syndrome Coronavirus-2. *J Datta Meghe Inst Med Sci Univ.* 2022;17(1):141-50. doi: 10.4103/jdmimsu.jdmimsu_335_21.
- Garg P, Arora U, Kumar A, Wig N. The “post-COVID” syndrome: How deep is the damage? *J Med Virol.* 2021;93(2):673-4. doi: 10.1002/jmv.26465.
- Carfi A, Bernabei R, Landi F, Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA.* 2020;324(6):603-05. doi: 10.1001/jama.2020.12603.
- Silva AB, Freschi G, Carrera RV, Astolfi RH, Berti FF, Gattas N, et al. COVID-19 pandemic impact on clinical outcomes of patients with obstructive pyelonephritis. *Int Urol Nephrol.* 2021;53(4):627-33. doi: 10.1007/s11255-020-02708-3.
- Carrión DM, Mantica G, Antón-Juanilla MM, Pang KH, Tappero S, Rodríguez-Serrano A, et al. Assessment of trends and clinical presentation in the emergency department of patients with renal colic during the COVID-19 pandemic era. *Actas Urol Esp (Engl Ed).* 2020;44(10):653-8. doi: 10.1016/j.acuro.2020.08.006.
- Socarrás MER, Esperto F, Bapstistussi MD, Barufaldi F, Vital MS, Papalia R, et al. Endourology (Lithiasis). Management, surgical considerations and follow-up of patients in the COVID-19 era. *Int Braz J Urol.* 2020;46(1):39-49. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2020.S105.
- Stensland KD, Morgan TM, Moynadeh A, Lee CT, Briganti A, Catto JWF, et al. Considerations in the Triage of Urologic Surgeries During the COVID-19 Pandemic. *Eur Urol.* 2020;77(6):663-6. doi: 10.1016/j.eururo.2020.03.027.
- Gökçe Mİ, Yin S, Sönmez MG, Eryildirim B, Kallidonis P, Petkova K, et al. How does the COVID-19 pandemic affect the preoperative evaluation and anesthesia applied for urinary stones? *EULIS eCORE-IAU multicenter collaborative cohort study. Urolithiasis.* 2020;48(4):345-51. doi: 10.1007/s00240-020-01193-8.
- Gul M, Kaynar M, Yildiz M, Batur AF, Akand M, Kilic O, et al. The Increased Risk of Complicated Ureteral Stones in the Era of COVID-19 Pandemic. *J Endourol.* 2020;34(8):882-6. doi: 10.1089/end.2020.0658.
- Mandal S, Barnett J, Brill SE, Brown JS, Denny EK, Hare SS, et al. Long-COVID: a cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalisation for COVID-19. *Thorax.* 2021;76(4):396-8. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-215818.
- Tefik T, Guven S, Villa L, Gokce MI, Kallidonis P, Petkova K, et al. Urolithiasis practice patterns following the COVID-19

- pandemic: Overview from the EULIS collaborative research working group. *Eur Urol.* 2020;78(1):21-4. doi: 10.1016/j.eururo.2020.04.057.
18. Somani BK. After COVID-19: planning postpandemic care of patients with kidney stones. *Nat Rev Urol.* 2021;18(9):511-2. doi: 10.1038/s41585-021-00463-3.
19. Chopyak W, Lischuk-Yakimovych HO, Pukalyak RM. Immunological aspects of COVID-2019: realities and prospects. *Immunol Allergy Sci Pract.* 2020;(3-4):34-41. doi: 10.37321/immunology.2020.3-4-04.
20. Golubovska OA. Post-COVID-19 syndrome: pathogenesis and main areas of rehabilitation. *Health Ukr.* 2021;(2):16-8.
21. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020;395(10234):1417-18. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
22. Vozianov SO, Chernenko W, Nikulina GG, Myhal LYa, Zheltovska NI, Chernenko DV, et al. Enzymological indicators of ischemic damage to the kidney parenchyma in patients with urolithiasis (Clinical experimental study). *Health Man.* 2020;(3):42-5. doi: 10.30841/2307-5090.3.2020.215938.
23. Melnyk AA. Diagnostic role of N-acetyl-β-D-glucosaminidase as an early marker of kidney damage. *Kidneys.* 2016;(4):37-47. doi: 10.22141/2307-1257.4.18.2016.84327.
24. Mohkam M, Ghafari A. The role of urinary N-acetyl-beta-glucosaminidase in diagnosis of kidney diseases. *Ped Nephrology.* 2015;3(3):84-91. doi: 10.22037/jpn.v3i3.9365.
25. Lavrenchuk OV, Bagdasarova IV, Korol LV, Myhal LYa. Biochemical predictors of development of chronic kidney disease in children, convalescents of acute kidney injury. *Zaporozhye Med J.* 2021;23(1):65-71. doi: 10.14739/2310-1210.2021.1.224885.
26. Hossein K, Moradimajd P, Samaee H, Ghazaeian M. The Increased Risk of Renal Stones in Patients With COVID-19 Infection. *Pharm Biomed Res.* 2022;8(4):333-40. doi: 10.32598/PBR.8.4.898.6.
27. Aleebrahim-Dehkordi E, Soleiman-Dehkordi E, Saberianpour S, Hasanpour-Dehkordi A, Hasanpour DA. Care and prevention during the COVID-19 pandemic quarantine: sedentary lifestyle and increased risk of kidney stones. *Przegl Epidemiol.* 2021;75(1):45-50. doi: 10.32394/pe.75.04.
28. Apolikhin OI, Sivkov AV, Konstantinova OV, Slominskii PA, Tupitsyna TV, Kalinichenko DN. Early diagnosis of risk for developing calcium oxalate urolithiasis. *Urologia.* 2017;(3):5-8. doi: 10.18565/urol.2017.3.5-8.
29. Kustov AV, Strelnikov AI, Morzyanov MA, Airapetyan AO, Smirnov PR, Lyalyakina EV, et al. Mineralogical composition of urinary stones, risk factors and metabolic disturbances in patients with calcium-oxalate urolithiasis. *Urologia.* 2017;(4):22-6.
30. Chernenko W, Chernenko DV, Zheltovska NI, Savchuk VY, Bondarenko YuM, Klius AL, et al. Hypercrystalluria as a factor in the development of urolithiasis, diagnosis and directions of treatment. *Health Man.* 2022;(4):77-84. doi: 10.30841/2307-5090.4.2022.274448.
31. Bagdasarova IV, Myhal LYa, Fomina SP, Lavrenchuk OV, Korol LV, Dashchenko OO. Diagnostic value of lysosomal fermenturia in children with urinary tract infection: Method. Recommendations. Kyiv: MHU; Acad Med Sci Ukr; Ukr Cent Sci Med Inf & Patent Li-cens Work; 2009, p. 1-19.
32. Chernenko W, Mygal LYa, Zheltovska NI, Chernenko DV, Ladnyuk RYe, Savchuk VY, et al., inventors. State Institution "Institute of Medical Sciences of the National Academy of Sciences of Ukraine" (UA), patent holders. The method of assessing the impact of complex metaphylaxis on the dynamics of changes in the main risk factors of calcium-oxalate nephrolithiasis. Patent No. 142513, Ukraine; 2019 Dec 17.
33. Vozianov SO, Chernenko W, Nikulina GG, Mygal LYa, Zheltovska NI, Chernenko DV, et al. Dynamics of restoration of functional state of the kidney parenchyma and normalization of main risk factors of calcium-oxalate nephrolithiasis in urine on the background of using complex Metaphylaxis. *Health Man.* 2020;(3):85-8. doi: 10.30841/2307-5090.3.2020.216105.

Стаття надійшла до редакції 13.02.2025. – Дата першого рішення 20.02.2025. – Стаття подана до друку 20.03.2025

Ендоскопічно-контрольований доступ при перкутанній нефролітотрипсії як метод підвищення безпечності оперативного лікування

Я. М. Постол, А. І. Сагалевич

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

Мета дослідження: порівняти безпечність та ефективність перкутанного доступу при мініперкутанній нефролітотрипсії (мПНЛ) з використанням комбінованого (ультразвукового й рентгеноскопічного) контролю та мПНЛ з виконанням мультипараметричного (комбінованого й ретроградно-ендоскопічного) контролю.

Матеріали та методи. 100 довільно обраних пацієнтів із солітарними конкрементами нирки (розміром від 2,0 до 3,0 см) були розподілені на 2 групи залежно від типу перкутанного доступу. До I групи увійшли пацієнти, яким виконували мПНЛ з формуванням перкутанного доступу за допомогою комбінованого ультразвукового та рентгеноскопічного контролю – 54 (54,0%) випадки; до II групи – пацієнти, яким здійснювали мПНЛ з формуванням перкутанного тракту за допомогою мультипараметричного (ультразвукового, флюороскопічного та ретроградно-ендоскопічного) контролю – 46 (46,0%) випадків. Статистично значущих відмінностей у демографічних даних пацієнтів і характеристиках конкрементів не виявлено.

Результати. У групі мПНЛ у хворих, яким застосовували мультипараметрично-контрольований перкутанний доступ, було відзначено зменшення різниці між перед- і післяопераційним гемоглобіном: $8,31 \pm 2,51$ проти $12,05 \pm 2,05$ г/л ($p < 0,05$); зменшення інтраопераційного рентгеноскопічного навантаження – 1 хв $40 \text{ с} \pm 20 \text{ с}$ проти 2 хв $30 \text{ с} \pm 30 \text{ с}$ ($p < 0,05$); зменшення тривалості операції – $79,02 \pm 15,30$ проти $88,33 \pm 10,20$ хв ($p < 0,05$) та післяопераційного перебування пацієнтів у стаціонарі – $1,37 \pm 0,30$ проти $2,42 \pm 0,20$ дня ($p < 0,05$). Також у групі мультипараметрично-контрольованого доступу відзначається тенденція до зниження загальної кількості ускладнень – 10,87 проти 14,81% ($p = 0,929$), рівня больового синдрому – $1,90 \pm 1,12$ проти $2,60 \pm 1,34$ бала ($p = 0,412$) та поліпшення показника повного видалення конкременту (SFR) – 97,83 проти 92,59% ($p = 0,233$), однак ці значення не набули статистично значущої різниці.

Висновки. При класично-комбінованому (ультразвуковому та рентгеноскопічному) і мультипараметрично-контрольованому (ультразвуковому, рентгеноскопічному та ретроградно-ендоскопічному) перкутанному доступі під час виконання мПНЛ отримано високі показники результативності проведених операцій.

При виконанні перкутанного доступу при мПНЛ з мультипараметричним контролем прослідковується тенденція до зменшення частоти інтраопераційних ускладнень із достовірним зменшенням рівня крововтрати внаслідок забезпечення додаткового візуального контролю транспаренхіматозного доступу, що дозволяє уникнути травматизації структур збиральної системи нирки, особливо в ендouroлогів із невеликим досвідом перкутанної хірургії.

Ключові слова: сечокам'яна хвороба, нефролітіаз, мініперкутанна нефролітотрипсія, ретроградна інтрауретральна ендоскопічна нефролітотрипсія, перкутанний доступ до нирки, ендоскопічна комбінована інтрауретральна хірургія, ендouroлогія.

Endoscopically controlled access in percutaneous nephrolithotripsy, as a method of improving the safety of surgical treatment

Y. M. Postol, A. I. Sahalevych

The objective: to compare the safety and effectiveness of percutaneous access in mini percutaneous nephrolithotripsy (mPCNL) with combined control (ultrasound and fluoroscopy) versus mPCNL with multiparametric monitoring (combined and retrograde-endoscopic).

Materials and methods. 100 randomly selected patients with solitary kidney stones (measuring 2.0 to 3.0 cm) were divided into two groups based on the type of percutaneous access. Group I: mPCNL with percutaneous access created using combined ultrasound and fluoroscopic guidance – 54 cases (54.0%); Group II: mPCNL with percutaneous tract formation using multiparametric control (ultrasound, fluoroscopic, and retrograde-endoscopic guidance) – 46 cases (46.0%). There were no statistically significant differences in patient demographics or stone characteristics between the groups.

Results. In the mPCNL group, patients who underwent multiparametric-controlled percutaneous access showed a reduction in the difference between preoperative and postoperative hemoglobin levels: 8.31 ± 2.51 vs 12.05 ± 2.05 g/L ($p < 0.05$). There was also a reduction in intraoperative fluoroscopic exposure time: 1 min 40 sec ± 20 sec vs 2 min 30 sec ± 30 sec ($p < 0.05$); a shorter operative time: 79.02 ± 15.30 vs 88.33 ± 10.20 min ($p < 0.05$); and reduced postoperative hospital stays: 1.37 ± 0.30 vs 2.42 ± 0.20 days ($p < 0.05$). Additionally, in the multiparametric-controlled access group, there was a tendency toward a lower overall complication rate (10.87 vs 14.81%, $p = 0.929$), reduced pain levels (1.90 ± 1.12 vs 2.60 ± 1.34 points, $p = 0.412$), and improved stone-free rate (SFR) (97.83 vs 92.59%, $p = 0.233$). However, these differences did not reach statistical significance.

Conclusions. High effectiveness of operations was observed when both classic-combined (ultrasound and fluoroscopy-guided) and multiparametric-controlled (ultrasound, fluoroscopy, and retrograde endoscopic) percutaneous access techniques were used during mPCNL.

Multiparametric-controlled percutaneous access during mPCNL demonstrated a trend toward a reduction in the frequency of intraoperative complications with a significant reduction in blood loss due to additional visual control of the transparenchymal access. This approach minimizes trauma to the renal collecting system structures, particularly benefiting endourologists with limited experience in percutaneous surgery.

Keywords: urolithiasis, nephrolithiasis, mini-percutaneous nephrolithotomy, retrograde intrarenal endoscopic nephrolithotripsy, percutaneous renal access, endoscopic combined intrarenal surgery, endourology.

Сечокам'яна хвороба (уролітіаз) є однією з найпоширеніших урологічних патологій (30–45%) [1], що постійно зростає через вплив дієтичних, екологічних і генетичних факторів [2]. За даними епідеміологічних досліджень, у різних країнах частота виникнення уролітіазу коливається в межах від 1–5% у східній півкулі, 5–9% – в Європі, 13–15% – у США та до 20,1% – у Саудівській Аравії [3].

Захворювання найчастіше виникає у людей віком від 40 до 60 років [4], і, що важливо, рецидиви уролітіазу протягом життя можуть досягати 50% [5]. Серед основних факторів ризику відзначають генетичну схильність, метаболічні порушення, низьке споживання рідини, а також дієтичні звички, як-от надмірне споживання солі, білків і продуктів із високим вмістом оксалатів [6].

Протягом останніх десятиліть відбулися значні зміни в підходах до лікування уролітіазу. Якщо раніше основними способами лікування були консервативна терапія та відкриті хірургічні втручання, то сучасні ендоскопічні методи дозволяють ефективно та мінімально інвазивно видаляти конкременти будь-яких розмірів. Саме для таких задач у 1976 р. Fernström та Johansson започаткували новий вид оперативного лікування – перкутанну нефролітотрипсію (ПНЛ) [7].

ПНЛ стала стандартом лікування пацієнтів із великими (понад 2,0 см) або коралоподібними конкрементами, оскільки вона забезпечує високу ефективність їх видалення та має низький рівень ускладнень порівняно з відкритими хірургічними втручаннями [8]. Однак класична техніка виконання ПНЛ має свої обмеження та ризики. Основними ускладненнями є кровотечі, інфекції, перфорація чашково-мискової системи (ЧМС) та пошкодження сусідніх органів. У різних джерелах інформації частота ускладнень варіюється від 29 до 83%, більшість з яких пов'язана з формуванням перкутанного тракту [9].

Традиційно перкутаний доступ до ниркових чашечок здійснювався під контролем ультразвуку та/або рентгеноскопії. Однак якщо використання ультразвуку є повністю безпечним, то застосування рентгеноскопії створює додаткове променеве навантаження на пацієнта і медичний персонал.

З метою спрощення доступу та зменшення пов'язаних із ним ускладнень було запропоновано ряд методик, зокрема виконання доступу за допомогою Global Positioning System (GPS) навігації [10, 11]; роботизований флюороскопічний доступ з automated needle target with X-ray (ANT-X) [12]; формування 3D-реконструкцій за допомогою Uro Dyna-CT [13]; ретроградно-ендоскопічно контрольований доступ (РЕКД) [14, 15].

Якщо більшість із перерахованих методів є експериментальними та потребують високоякісного обладнання, то РЕКД був запроваджений у нашій клініці після появи на ринку одноразових гнучких уретеропієлоскопів. Ключова перевага цього методу полягає в мультипараметричному контролі перкутанного доступу при виконанні мініПНЛ (мПНЛ): ультразвуковий (УЗ) + рентгеноскопічний (Ro) + додаткова ретроградно-ендоскопічна візуалізація (РЕКД) гнучким уретеропієлоскопом. Цей мультипараметрично-контрольований перкутаний доступ дає змогу хірургу ретельно контролювати весь шлях формування доступу від шкіри до ЧМС нирки: транскутанно, параренально і транспаренхіматозно – шляхом УЗ та Ro контролю, а вхід у ЧМС – за допомогою УЗ і Ro контролю з додатковою ретроградно-ендоскопічною візуалізацією [16]. Останнє забезпечує більш точне та безпечне позиціонування інструментів, знижуючи ризик небажаних пошкоджень тканин нирки.

Мета дослідження: порівняти безпечність і ефективність перкутанного доступу при мПНЛ з використанням комбінованого (УЗ та Ro) контролю та мПНЛ з виконанням мультипараметричного (комбінованого та РЕКД) моніторингу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження було проведено в період із травня 2020 по травень 2024 р. в Київській обласній клінічній лікарні (база кафедри урології НУОЗ України імені П. Л. Шупика). Протокол дослідження був ухвалений локальною етичною комісією лікарні. Забезпечено дотримання всіх правил щодо збереження конфіденційності інформації.

До дослідження було включено 100 довільно обраних випадків оперативного лікування пацієнтів із конкрементами нирок від 2,0 до 3,0 см, яким проведено однотрактову мПНЛ. Залежно від типу доступу пацієнти були розподілені на дві групи: I група – 54 (54,0%) випадки – мПНЛ з формуванням перкутанного доступу до ЧМС нирки за допомогою комбінованого (УЗ + Ro) контролю; II група – 46 (46,0%) випадків – мПНЛ з формуванням перкутанного доступу до ЧМС за допомогою мультипараметрично-комбінованого моніторингу (УЗ + Ro + РЕКД).

До дослідження не були включені пацієнти з аномалією сечовидільної системи, порушеннями згортальної системи крові, наявною гострою інфекцією сечовивідних шляхів, тяжкою хронічною хворобою нирок, вираженою супутньою патологією, вагітні жінки та особи віком до 18 років.

Передопераційне обстеження пацієнта проводили згідно з локальними протоколами лікування сечокам'яної хвороби, що відповідають рекомендаціям Європейської асоціації урологів. Обсяг обстеження залежав від вікової групи та наявної супутньої патології.

Проведення УЗ-діагностики (УЗД) було важливим на всіх етапах лікування хворого. У передопераційному періоді за допомогою УЗД проводили скринінг виявлення конкрементів сечовидільної системи та викликаних ними змін (гідронефроз, абсцеси нирки, паранефрит тощо). Під час оперативного лікування

Демографічні дані пацієнтів і характеристики каменів

Вхідні показники		мПНЛ (n = 54)	мПНЛ + рЕКД (n = 46)	р-значення
Середній вік, роки		57,1 ± 9,6	58,7 ± 7,8	0,056
Стать	Чоловіча, n (%)	29 (53,70)	24 (52,17)	1,000
	Жіноча, n (%)	25 (46,30)	22 (47,83)	
Сторона	Ліва нирка, n (%)	26 (48,15)	21 (45,65)	0,962
	Права нирка, n (%)	28 (51,85)	25 (54,35)	
Середній індекс маси тіла, кг/м ²		27,54 ± 2,56	27,02 ± 2,08	0,740
Середній розмір каменів, мм ²		207,24 ± 16,36	205,33 ± 15,68	0,076
Середня щільність каменів, Hounsfield units (HU)		1080,71 ± 240,54	1095,85 ± 160,25	0,839

Примітка: при $p < 0,05$ різниця між двома групами є значущою.

УЗ навігація була однією з головних для виконання перкутанного доступу. У післяопераційному періоді УЗД виконували для визначення наявності резидуальних конкрементів, локалізації та функціонування дренажів, ступеня регресу змін сечовидільної системи.

З метою визначення розмірів, щільності та розміщення конкрементів, можливих анатомічних особливостей нирки та верхніх сечовивідних шляхів, розташування паранефральных органів і предикторів використання ендоскопічно контролюваного доступу пацієнтам проводили комп'ютерну томографію сечовидільної системи з внутрішньовенним контрастуванням.

Під час аналізу демографічних даних пацієнтів і характеристик конкрементів не відзначено статистично значущої різниці між групами ($p > 0,05$). Отримані передопераційні аналізи відповідали віковим і статевим нормам (табл. 1).

Для забезпечення знеболювання пацієнтів проводили регіональну комбіновану (спінальна + епідуральна) анестезію.

Всім пацієнтам I групи та жінкам II групи операції було виконано в класичному положенні на животі. З метою забезпечення ретроградного доступу чоловікам II групи оперативне лікування здійснювали в положенні на животі з розведеними ногами.

Під час проведення операцій в обох групах використовували однакове обладнання та інструменти: ендоскопічна стійка з додатковим монітором, ультразвуковий апарат, рентгенопроникний операційний стіл, С-дуга, ригідний уретеропієлоскоп 9,0 Fr, сечовідний катетер 6 Fr, пункційна голка 18G, провідники (м'який, екстражорсткий, кобра), набір ниркових дилататорів Amplatz, тубуси нефроскопа 15,5, 16,5 і 21,0 Fr відповідно, нефроскоп 12,0 Fr, контактний лазерний гольмівий літотриптор 20 W, літоекстрактори 5 Fr zerotip і tipless, конусовий екстрактор і ендоскопічні щипці 5 Fr. Під час виконання рЕКД при мПНЛ додатково застосовували сечовідний амплац 11,5/9,5 Fr, гнучкий уретероскоп 8,7 Fr, іригаційну систему з ручною помпою.

З огляду на те що в обох групах перкутанний доступ забезпечувався тубусами нефроскопа діаметром 15,5, 16,5 і 21,0 Fr відповідно, ця методика характеризувалась як мініваріант ПНЛ [17–19].

Операцію мПНЛ виконували за стандартною методикою: ретроградна катетеризація сечоводу; укладання пацієнта в положення на живіт; виконання перкутан-

ного доступу під комбінованим УЗ та Ro контролем; безпосередньо нефроскопія та літотрипсія.

Враховуючи те що рЕКД є доповненням до стандартної методики мПНЛ, більшість етапів проведення операцій були ідентичні. Основними особливостями рЕКД при мПНЛ є заміна сечовідного катетера (6,0 Fr) на кожух сечоводу (11,5/9,5 Fr) та пов'язане з цим під'єднання іригаційної системи не до сечовідного катетера, а до кожуха сечоводу. За неможливості проведення кожуха по сечоводу гнучкий уретеропієлоскоп заводили до ЧМС по напрямній струні без сечовідного кожуха, де подачу промивної рідини здійснювали через ретроградно встановлений уретеропієлоскоп. У тих випадках, коли ширина сечоводу не дозволяла завести гнучкий уретеропієлоскоп до ЧМС, виконували звичайну мПНЛ з комбінованим контролем доступу.

Після переміщення пацієнта на живіт за допомогою гнучкого уретеропієлоскопа проводили ревізію нирки з визначенням таргетної чашки доступу. При цьому розміщення гнучкого уретеропієлоскопа в зазначеній чашці давало ще й додатковий рентген-орієнтир, особливо при рентгеноконтрастних конкрементах.

Слід відзначити, що основною метою виконання мПНЛ з рЕКД було застереження небажаного травмування нирки внаслідок контролю пункції чашки, введення напрямної струни, бужування перкутанного каналу та встановлення тубуса нефроскопа (рис. 1).

Також під час оперативного лікування за допомогою ретроградно-ендоскопічного контролю можна відстежувати міграцію уламків каменю в сечовід та інші недоступні для прямого мПНЛ доступу ділянки збиральної системи нирки. При вищезазначеній міграції уламків каменю в групі рЕКД останні видалялися ретроградно (у випадках їх розміру, меншому за внутрішній діаметр сечовідного кожуха) або антеградно через тубус нефроскопа, використовуючи спосіб "pass the ball" (рис. 2). У групі мПНЛ подібна міграція фрагментів потенційно потребувала формування додаткового перкутанного доступу до ЧМС.

Після закінчення операції виконували інтратренальну ревізію перкутанного каналу з визначенням необхідності встановлення нефростомії (катетер Фолея 12,0 Fr). У разі наявних геморагічних показань для нефростомічного дренажування візуально було можливо проконтролювати правильність розміщення балона й кінчика нефростомії в ЧМС та досягнення гемостатично необхідного об'єму балона нефростомії (рис. 3).

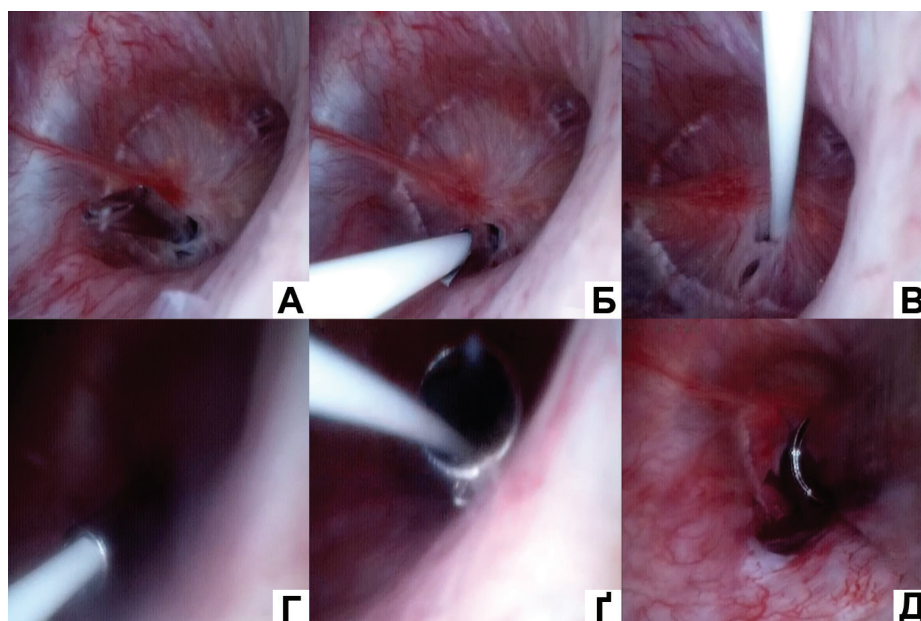


Рис. 1. Ендоскопічно контрольований доступ: А – виконання пункції чашки нирки; Б – заведення струни провідника через пункційну голку; В – струна-провідник у збиральній системі; Г – бужування перкутанного каналу; Г – тубус нефроскопа зі страховою струною у збиральній системі нирки; Д – заведення нефроскопа через тубус у збиральну систему нирки

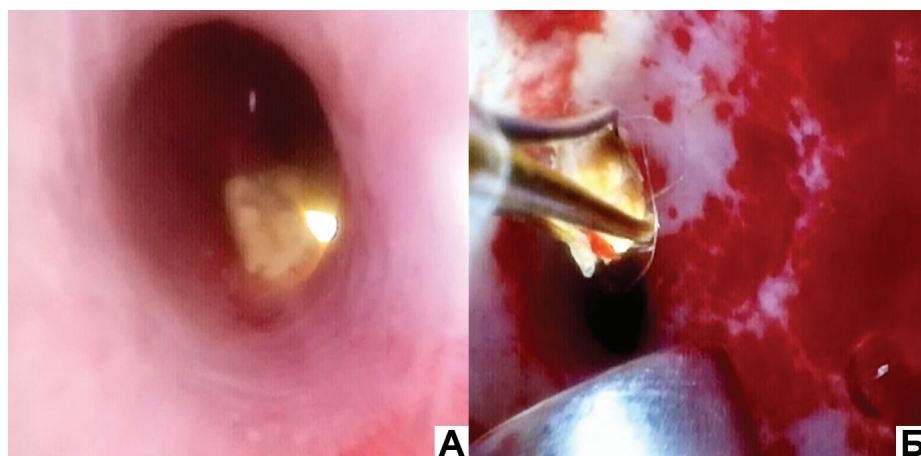


Рис. 2. Міграція уламків каменю у групі рЕКД: А – ретроградний контроль за переміщенням каменів у сечовід; Б – ретроградне переміщення фрагмента конкременту із сечоводу

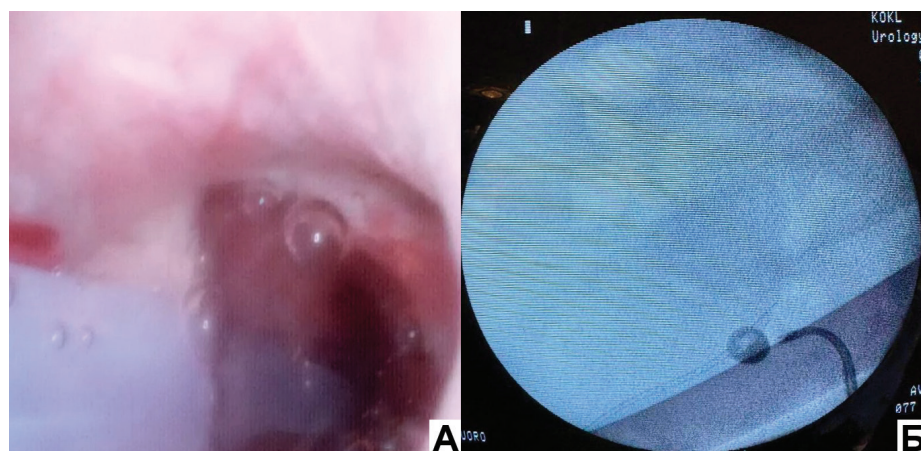


Рис. 3. Встановлення нефростомії: А – вигляд із гнучкого уретерореноскопа; Б – вигляд при рентгеноскопії

З метою профілактики інфекційних ускладнень пацієнти отримували антибактеріальну терапію згідно з результатами бактеріального посіву сечі. У разі його негативного результату профілактику проводили шляхом передопераційного *per os* приймання 3000 мг фосфоміцину трометамолу (за 12 год до оперативного втручання) та 3 уведення 1500 мг цефуроксиму (за 30 хв до операції, ввечері в день операції та зранку в першу післяопераційну добу). Для запобігання геморагічним ускладненням інтраопераційно застосовували 1000 мг транексамової кислоти.

Аналіз результатів лікування оцінювали комплексно, враховуючи рівень безпечності операції: зниження рівня гемоглобіну (г/л); вираженість больової симптоматики за візуально аналоговою шкалою (ВАШ); частоту та ступінь ускладнень за класифікацією Clavien–Dindo; тривалість післяопераційного перебування у стаціонарі; ефективність оперативного втручання, зокрема тривалість операції (від заведення уретеропієлоскопа до моменту фіксації нефростоми або видалення останнього інструмента в разі її відсутності); показник повного видалення конкременту (SFR) (залишкові фрагменти до 4 мм вважалися клінічно незначущими); необхідність у проведенні повторних операцій.

Статистичний аналіз

Дані були проаналізовані за допомогою програмного пакета Statistica 10 for Windows (розробник – StatSoft, Inc, США). Кількісні показники подано у вигляді середнього значення (М) та стандартного відхилення (SD), тоді як якісні показники були представлені частотними характеристиками. Для оцінювання статистичної значущості різниць між групами використовували t-критерій Стюдента або U-критерій Манна – Уїтні.

Для порівняння статистичної значущості різниць між групами використовували хі-квадрат (χ^2) або хі-квадрат із поправкою Йетса. У випадках із неве-

ликою кількістю спостережень застосовували точний критерій Фішера. Для всіх статистичних оцінок рівень значущості перевіряли на рівні не менше ніж 95%.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Під час аналізу частоти застосування тубусів різного розміру статистично значущої різниці між групами виявлено не було ($p > 0,05$). Тубус нефроскопа діаметром 16,5 Fr використовували в 51 (51,0%) випадку: 28 (28,0%) – I група та 23 (23%) – II група; 15,5 Fr – у 40 (40,0%) випадках: 21 (21,0%) – I група та 19 (19,0%) – II група; 21,0 Fr – у 9 (9,0%) випадках: 5 (5,0%) – I група та 4 (4,0%) – II група (табл. 2).

Середня тривалість операції була довшою в групі мПНЛ – $88,33 \pm 10,20$ проти $79,02 \pm 15,30$ хв у групі мПНЛ з РЕКД ($p < 0,05$). При цьому інтраопераційне Ro навантаження було більшим у I групі (2 хв 30 ± 30 с) порівняно з II групою (1 хв 40 ± 20 с) ($p < 0,05$).

Показник повного видалення конкрементів був високим в обох групах, але дещо більшим він відзначався в групі мПНЛ з РЕКД – 97,83% (45 випадків) порівняно з групою мПНЛ – 92,59% (50 випадків), однак різниця не є достатньо великою для того, щоб вважати її клінічно значущою ($p = 0,233$).

Одному пацієнту (1,85%) групи класичної мПНЛ другим етапом було проведено ретроградну інтраренальну гнучку нефролітотрипсію з приводу резидуального конкременту 7,0 мм. Пацієнтам групи мПНЛ з РЕКД додаткових оперативних втручань не проводили у зв'язку з відсутністю резидуальних каменів.

Тривалість післяопераційного перебування пацієнтів у стаціонарі була значно меншою в групі мПНЛ з РЕКД – $1,37 \pm 0,30$ проти $2,42 \pm 0,20$ днів у групі мПНЛ ($p < 0,05$). Ці результати вказують на те, що методика мПНЛ з РЕКД сприяє швидшому відновленню пацієнтів і може мати економічні переваги завдяки скороченню часу перебування в лікарні.

Таблиця 2

Результати лікування у групах із мПНЛ та мПНЛ + РЕКД

Результати		мПНЛ (n = 54)	мПНЛ + РЕКД (n = 46)	p-значення
Розмір тубуса	15,5 Fr, n (%)	21 (38,89)	19 (41,30)	0,84
	16,5 Fr, n (%)	28 (51,85)	23 (50,0)	0,668
	21 Fr, n (%)	5 (9,26)	4 (8,70)	0,755
Тип післяопераційного дренажування	Нефростомія, n (%)	28 (51,85)	19 (41,30)	0,306
	Стентування сечоводу, n (%)	11 (20,37)	12 (26,09)	0,412
	Комбінований (нефоростома + сечовідний стент), n (%)	10 (18,52)	8 (17,39)	0,703
	Бездренажний, n (%)	5 (9,26)	7 (15,22)	0,343
Тривалість рентгеноскопії, хв		$2,30 \pm 0,30$	$1,40 \pm 0,20$	$< 0,05$
Тривалість операції, хв		$88,33 \pm 10,20$	$79,02 \pm 15,30$	$< 0,05$
Неможливість ретроградного доступу, n (%)		0	4 (8,0)	$< 0,05$
Повне видалення конкременту, n (%)		50 (92,59)	45 (97,83)	0,233
Перебування в стаціонарі, дні		$2,42 \pm 0,20$	$1,37 \pm 0,30$	$< 0,05$
Кількість повторних операцій, n (%)		1 (1,85)	0	0,178

Примітка: при $p < 0,05$ різниця між двома групами є значущою.

У 4 (8,0%) випадках групи мПНЛ з рЕКД було неможливо забезпечити ретроградний доступ у нирку, що зумовлено недостатньою шириною сечоводу ($p < 0,05$). Таким пацієнтам проводили мПНЛ за допомогою класичного комбінованого (УЗ + Ro) контролю доступу. При цьому сечовідний катетер був успішно встановлений у всіх випадках.

Залежно від показань використовували 4 варіанти післяопераційного дренування нирки: нефростома, стентування сечоводу, комбіноване дренування (стент + нефростома), бездренажний варіант. Нефростома в моноваріанті проведена в 47 (47,0%) випадках, при цьому в групі мПНЛ цей тип дренування використовували у 28 (28,0%) випадках, тоді як у групі мПНЛ з рЕКД – у 19 (19,0%) випадках ($p = 0,306$). Дренування нирки сечовідним стентом проведено у групі мПНЛ з рЕКД у 12 (12,0%) випадках проти 11 (11,0%) у групі мПНЛ ($p = 0,412$). Комбінований (нефростома + сечовідний стент) тип дренування був необхідний у 18 (18,0%) випадках: I група – 10 (10,0%) випадків та II група – 8 (8,0%) випадків ($p = 0,703$). Завершити операцію повністю бездренажним методом виявилось можливим у 12 (12,0%) випадках: у 7 (7,0%) пацієнтів групи мПНЛ з рЕКД та 5 (5,0%) пацієнтів групи мПНЛ ($p = 0,343$).

Ускладнення в групі мПНЛ з рЕКД траплялись дещо рідше – у 5 (10,87%) пацієнтів (порівняно з 8 (14,81%) пацієнтами групи мПНЛ з класично-комбінованим перкутанним доступом), однак без статистично значущих відмінностей між цими групами ($p = 0,929$). Розподіл ускладнень за важкістю в I групі був таким: 4 (7,41%) випадки – I ступеня, 3 (5,56%) випадки – II ступеня, 1 (1,85%) випадок – III ступеня, ускладнень III-b ступеня та вище не зафіксовано. В II групі ускладнення I та II ступенів було відзначено в 3 (6,52%) та 2 (4,35%) випадках відповідно. Ускладнень III-a ступеня та вище у групі мПНЛ з рЕКД зафіксовано не було (табл. 3).

Інтраопераційна кровотеча мала місце у 2 (3,70%) пацієнтів I групи та в 1 (2,17%) пацієнта II групи

($p = 0,407$). При цьому середня різниця рівня перед- і післяопераційного гемоглобіну крові була більш значуща в групі мПНЛ – $12,05 \pm 2,05$ г/л, порівняно з групою мПНЛ з рЕКД – $8,31 \pm 2,51$ г/л ($p < 0,05$). Одному (1,85%) пацієнту групи мПНЛ в післяопераційному періоді проведено стентування сечоводу у зв'язку з обструкцією сечоводу згустками крові на тлі кровотечі ($p = 0,947$). Необхідності в проведенні переливання крові не зафіксовано в жодній із груп.

Частота післяопераційного загострення пієлонефриту також не мала значної відмінності, зокрема загострення було відмічено в 1 (2,17%) пацієнта групи мПНЛ з мультипараметрично-контрольованим доступом та у 2 (3,70%) пацієнтів групи мПНЛ з класично-комбінованим перкутанним доступом ($p = 0,17$). Всі епізоди успішно проліковані консервативно, жодного випадку синдрому системної запальної відповіді не було.

У першу післяопераційну добу пацієнтам визначали рівень больового синдрому за шкалою ВАШ. Хоча зафіксовано менше значення середнього рівня больового прояву в II групі – $1,90 \pm 1,12$ порівняно з $2,60 \pm 1,34$ балами в I групі, їх різниця не була статистично значущою ($p = 0,412$).

Кожен уролог, який володіє методикою ПНЛ, у моменти формування перкутанного доступу до нирки періодично відзначає сумніви в правильності його виконання. Навіть формуючи тракт під комбінованим УЗ та Ro контролем, неможливо отримати повну структурну картину нирки, що може призвести до небажаного її травмування.

Будь-який перкутанний тракт потенційно може бути пов'язаний з ускладненнями, які умовно діляться на зовнішньониркові (травма сусідніх органів) та внутрішньониркові (травма сегментарних артерій і вен, наскрізна пункція чашки, підслизове потрапляння провідника, перфорація миски жорсткими типами струн, розрив шийки чашечок нирки при бужуванні та введенні тубуса нефроскопа), де всі внутрішньониркові ускладнення супроводжуються високим ризиком кровотечі.

Таблиця 3

Типи ускладнень у групах із мПНЛ та мПНЛ + рЕКД

Ускладнення	мПНЛ (n = 54)	мПНЛ + рЕКД (n = 46)	p-значення
Загальна кількість	8 (14,81)	5 (10,87)	0,929
I ступінь, n (%)	4 (7,41)	3 (6,52)	0,913
II ступінь, n (%)	3 (5,56)	2 (4,35)	0,928
III-a ступінь, n (%)	1 (1,85)	0	0,947
III-b–V ступінь, n (%)	0	0	–
Інтраопераційна кровотеча, n (%)	2 (3,70)	1 (2,17)	0,407
Середнє зниження гемоглобіну крові, г/л	$12,05 \pm 2,05$	$8,31 \pm 2,51$	$< 0,05$
Переливання крові, n (%)	0	0	–
Гострий пієлонефрит, n (%)	2 (3,70)	1 (2,17)	0,17
Синдром системної запальної відповіді, n (%)	0	0	–
Відтерміноване стентування, n (%)	1 (1,85)	0	0,947
Травми сусідніх органів, n (%)	0	0	–
Оцінювання болю за ВАШ, бал	$2,60 \pm 1,34$	$1,90 \pm 1,12$	0,412

Примітка: при $p < 0,05$ різниця між двома групами є значущою.

Мультипараметричний рЕКД – це формування перкутанного тракту до ЧМС під УЗ та Ro контролем із додатковим ретроградним візуальним супроводом, що може запобігати небажаній травматизації внутрішніх структур нирки. Активне впровадження ендоскопічно контрольованого доступу в нашій лікарні стало можливим із розвитком одноразових ретроградних гнучких уретеропієлоскопів.

Ретроградно-ендоскопічно контрольований доступ можна використовувати як самостійний метод, але за наявності відповідного апаратного забезпечення можна підвищити ефективність видалення конкременту шляхом його комбінованої фрагментації та екстракції як антеградним, так і ретроградним ендоскопічним доступом [20]. Також цей метод зменшує кількість необхідних перкутанних трактів, що підвищує безпечність оперативного лікування в разі складних форм нефролітіазу, зокрема множинному [21] та коралоподібному [22], в тому числі і при аномально змінених нирках [23].

Хоча формування перкутанного тракту під мультипараметрично-комбінованим контролем не виключало необхідність використання рентгеноскопії, але за нашими даними зменшувало тривалість її застосування (з $2,3 \pm 0,3$ до $1,4 \pm 0,2$ с ($p < 0,05$)). Так, Taguchi et al. пов'язують це з відсутністю потреби в Ro контролі проходження голки, струни, бужа та тубуса нефроскопа після їх введення в збиральну систему нирки [14].

Під час аналізу даних у нашому дослідженні відзначено зниження загального рівня ускладнень серед хворих, яким було проведено мПНЛ з мультипараметрично-контрольованим доступом порівняно з мПНЛ під класично-комбінованим перкутанним доступом (із 14,81 до 10,87%) та частоти інтраопераційних кровотеч (із 3,70 до 2,17%), однак ця різниця не є статистично значущою ($p = 0,929$ та $p = 0,407$ відповідно). Водночас середня різниця перед- та післяопераційного гемоглобіну крові була більш суттєва в групі мПНЛ з класично-комбінованим перкутанним доступом порівняно з хворими мПНЛ з мультипараметрично-контрольованим доступом – $12,05 \pm 2,05$ проти $8,31 \pm 2,51$ г/л ($p < 0,05$). В одному випадку (1,85%) у пацієнта групи мПНЛ з класично-комбінованим перкутанним доступом виникла потреба в післяопераційному встановленні сечовідного стента, яка зумовлена обструктивним згустком крові на тлі кровотечі. Важких ускладнень III-b ступеня і більше не було відзначено в жодній із груп.

Больовий синдром (за шкалою ВАШ) був дещо менш виражений у групі мПНЛ з рЕКД – $1,90 \pm 1,12$ проти $2,60 \pm 1,34$ бала в групі мПНЛ з класично-комбінованим перкутанним доступом, однак без статистично значущої відмінності в досліджуваних групах ($p = 0,412$). Однак, на нашу думку, тенденція до зменшення рівня післяопераційного больового синдрому може бути пов'язана з меншим використанням нефростом у групі мПНЛ з рЕКД як післяопераційного дренирування (58,39 проти 70,37% відповідно), де подібну залежність рівня больового синдрому від типу дренирування доведено в дисертаційній роботі Р. В. Сергійчука [24].

Варто зауважити, що перкутанний етап оперативного лікування в цьому дослідженні виконував хі-

рург-уролог із досвідом, який перевищував 4500 операцій ПНЛ. Вірогідно, при виконанні таких операцій урологами-початківцями показники безпечності та ефективності мали б більш значущу різницю.

Основними обмеженнями методу мультипараметрично-контрольованого перкутанного доступу на сьогодні є залежність від ширини сечоводу, наявності двох ендоскопічних наборів інструментів та залучення двох хірургів-урологів. Якщо останні два пункти залежать від потужностей лікарні та наявності спеціалістів, то невдалі ретроградні доступи можуть бути пов'язані з діаметром гнучкого уретеропієлоскопа. Так, у дослідженні Chai et al. [25], заснованому на аналізі ретроградної інтрааренальної хірургії серед 3112 пацієнтів із попередньо встановленими стентами, лише в 11,47% це було пов'язано з неможливістю виконання первинного ретроградного доступу. При цьому діаметр уретеропієлоскопа не уточнювався. У нашому дослідженні використовували гнучкий уретеропієлоскоп розміром 8,7 Fr, при цьому у 8,0% випадках було неможливим виконати ретроградний доступ до нирки з цієї ж причини. В іноземних дослідженнях відсоток негативних ретроградних доступів при комбінованих інтрааренальних методах лікування нефролітіазу не зазначають, що пов'язано із застосуванням гнучких уретеропієлоскопів меншого діаметра ($\leq 7,5$ Fr) [26, 27]. Важливо зазначити, що сечовідні катетери 6,0 Fr були успішно встановлені у всіх досліджених нами пацієнтів. Однак наразі в Україні проходять апробацію гнучкі уретеропієлоскопи 6,2 Fr (лише на 0,066 мм більші за використовуваний нами сечовідний катетер), що може зменшити або звести до нуля неможливість первинного ретроградного ендоскопічного доступу в нирку і підвищити частоту застосування мультипараметричного доступу до нирки під час виконання перкутанних методів лікування нефролітіазу.

ВИСНОВКИ

Під час виконання як класично-комбінованого (УЗ і Ro), так і мультипараметрично-контрольованого (УЗ, Ro і ретроградно-ендоскопічного) перкутанного доступу при виконанні мПНЛ отримано високі показники результативності проведених операцій.

У разі виконання перкутанного доступу при мПНЛ з мультипараметричним контролем прослідковується тенденція до зменшення частоти інтраопераційних ускладнень із достовірним зменшенням рівня крововтрати шляхом забезпечення додаткового візуального контролю транспаренхіматозного доступу, що дозволяє уникнути травматизації структур збиральної системи нирки, особливо в ендouroлогів із невеликим досвідом перкутанної хірургії.

Використання мультипараметричного контролю перкутанного доступу до нирки потребує наявності додаткового обладнання і персоналу, що має бути економічно обґрунтовано та вимагає проведення подібних досліджень.

Ми вважаємо, що наше дослідження може бути інформативним для лікарів при проведенні перкутанних методів видалення конкрементів нирки, особливо в разі коралоподібного та множинного нефролітіазу.

Відомості про авторів

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

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

Information about the authors

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

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

ПОСИЛАННЯ

- Nikitin O, Samchuk P, Krsiuk O, Korytskyi A, Komisarenko I, Nasheida S. The historical aspects of urolithiasis. *Health Man.* 2023;(1):54-60. doi: 10.30841/2307-5090.1.2023.280052.
- Böhm WU, Holstiege J, Wenzel S, Fahlenkamp D, Berg W. Modern nephrolithiasis in the complex setting of metapylaxis: Latest epidemiological data and a nationwide survey in private practices. *Urologe A.* 2019;58(5):535-42. doi: 10.1007/s00120-019-0927-0.
- López M, Hoppe B. History, epidemiology and regional diversities of urolithiasis. *Pediatr Nephrol.* 2010;25(1):49-59. doi: 10.1007/s00467-008-0960-5.
- Romero V, Akpinar H, Assimos DG. Kidney stones: a global picture of prevalence, incidence, and associated risk factors. *Rev Urol.* 2010;12(2-3):86-96.
- Mykoniatis I, Sarafidis P, Memmos D, Anastasiadis A, Dimitriadis G, Hatzichristou D. Are endourological procedures for nephrolithiasis treatment associated with renal injury? A review of potential mechanisms and novel diagnostic indexes. *Clin Kidney J.* 2020;13(4):531-41. doi: 10.1093/ckj/sfaa020.
- Ferraro PM, Taylor EN, Gambaro G, Curhan GC. Dietary and lifestyle risk factors associated with incident kidney stones in men and women. *J Urol.* 2017;198(4):858-63. doi: 10.1016/j.juro.2017.03.124.
- Fernström I, Johansson B. Percutaneous pyelolithotomy: a new extraction technique. *Scand J Urol Nephrol.* 1976;10(3):257-9.
- European Association of Urology. EAU Guidelines [Internet]. In: 37th Annual EAU Congress; 2022 Jul 1-4; Barcelona. Amsterdam, Barcelona: EAU Guidelines; 2022. Available from: <https://uroweb.org/education>.
- De la Rosette J, Assimos D, Desai M, Gutierrez J, Lingeman J, Scarpa R, et al. The clinical research office of the endourological society percutaneous nephrolithotomy global study: indications, complications, and outcomes in 5803 patients. *J Endourol.* 2011;25(1):11-7. doi: 10.1089/end.2010.0424.
- Lima E, Rodrigues PL, Mota P, Carvalho N, Dias E, Correia-Pinto J, et al. Ureteroscopy-assisted percutaneous kidney access made easy: first clinical experience with a novel navigation system using electromagnetic guidance (IDEAL Stage 1). *Eur Urol.* 2017;72:610-6. doi: 10.1016/j.eururo.2017.03.011.
- Gomes-Fonseca J, Veloso F, Queiros S, Morais P, Pinho ACM, Fonseca JC, et al. Technical Note: Assessment of electromagnetic tracking systems in a surgical environment using ultrasonography and ureteroscopy instruments for percutaneous renal access. *Med Phys.* 2020;47(1):19-26. doi: 10.1002/mp.13879.
- Taguchi K, Hamamoto S, Kato T, Iwatsuki S, Etani T, Okada A, et al. Robot-assisted fluoroscopy-guided renal puncture for endoscopic combined intrarenal surgery: a pilot single-centre clinical trial. *BJU Int.* 2021;127(3):307-10. doi: 10.1111/bju.15291.
- Ritter M, Rassweiler MC, Michel MS. The Uro Dyna-CT Enables Three-dimensional Planned Laser-guided Complex Punctures. *Eur Urol.* 2015;68(5):880-4. doi: 10.1016/j.eururo.2015.07.005.
- Taguchi K, Yamashita S, Hamamoto S, Deguchi R, Kawase K, Okada T, et al. Ureteroscopy-assisted puncture for ultrasonography-guided renal access significantly improves overall treatment outcomes in endoscopic combined intrarenal surgery. *Int J Urol.* 2021;28(9):913-9. doi: 10.1111/iju.14603.
- Kang N, Jiang YH, Jiang YG, Wu LY, Zhang JQ, Niu YN, et al. Endoscopic combined ultrasound-guided access vs. ultrasound-guided access in endoscopic combined intrarenal surgery. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2020;52(4):692-6. doi: 10.19723/j.issn.1671-167X.2020.04.018.
- Cracco CM, Scoffone CM. Endoscopic combined intrarenal surgery (ECIRS) – tips and tricks to improve outcomes: A systematic review. *Turk J Urol.* 2020;46(1):46-57. doi: 10.5152/tud.2020.20282.
- Gao XS, Liao BH, Chen YT, Feng SJ, Gao R, Luo DY, et al. Different tract sizes of miniaturized percutaneous nephrolithotomy versus retrograde intrarenal surgery: A systematic review and meta-analysis. *J Endourol.* 2017;31(11):1101-10. doi: 10.1089/end.2017.0547.
- Lahme S. Miniaturisation of PCNL. *Urolithiasis.* 2018;46(1):99-106. doi: 10.1007/s00240-017-1029-3.
- Hennessey DB, Kinnear NK, Troy A, Angus D, Bolton DM, Webb DR. Mini PCNL for renal calculi: does size matter? *BJU Int.* 2017;119(5):39-46. doi: 10.1111/bju.13839.
- Postol YaM, Sahalevych AI, Serhiichuk RV, Korytskyi AV, Ozhohin W, Dubovyi YaO, et al. The use of endoscopic combined intrarenal surgery in the treatment of nephrolithiasis. *Zapozhye Med J.* 2022;24(6):734-41. doi: 10.14739/2310-1210.2022.6.259771.
- Manikandan R, Mittal JK, Dorairajan LN, Mishra AK, Sreerag KS, Verma A. Endoscopic combined intrarenal surgery for simultaneous renal and ureteral stones: A retrospective study. *J Endourol.* 2016;30(10):1056-61. doi: 10.1089/end.2016.0329.
- Liu YH, Jhou HJ, Chou MH, Wu ST, Cha TL, Yu DS, et al. Endoscopic combined intrarenal surgery versus percutaneous nephrolithotomy for complex renal stones: A systematic review and meta-analysis. *J Pers Med.* 2022;12(4):532. doi: 10.3390/jpm12040532.
- Gomez-Regalado F, Manzo BO, Figueroa-Garcia A, Sanchez-Lopez H, Basulto-Martinez M, Cracco CM, et al. Efficacy of the Endoscopic Combined Intrarenal Surgery for the Treatment of a Staghorn Calculus in Crossed Fused Renal Ectopia. *J Endourol Case Rep.* 2020;6(3):205-08. doi: 10.1089/cren.2019.0181.
- Sergiychuk RV. Minimally invasive percutaneous nephrolithotripsy without nephrostomy [dissertation]. Kyiv: Shupyk National Healthcare University of Ukraine; 2023. 154 p.
- Chai CA, Teoh YC, Taily T, Emiliani E, Inoue T, Tanidir Y, et al. Influence of pre-stenting on RIRS outcomes. Inferences from patients of the Global Multicentre Flexible Ureteroscopy Outcome Registry (FLEXOR). *Minerva Urol Nephrol.* 2023;75(4):493-500. doi: 10.23736/S2724-6051.23.05239-4.
- Abdullatif VA, Sur RL, Abdullatif ZA, Szabo SR, Abbott JE. The Safety and Efficacy of Endoscopic Combined Intrarenal Surgery (ECIRS) versus Percutaneous Nephrolithotomy (PCNL): A systematic review and meta-analysis. *Adv Urol.* 2022;2022:1716554. doi: 10.1155/2022/1716554.
- Nedbal C, Jahrreiss V, Cerrato C, Castellani D, Kamal WK, Hameed Z, et al. Current role of endoscopic combined intrarenal surgery in the management of renal stones: A scoping review. *Indian J Urol.* 2023;39(4):274-84. doi: 10.4103/iju.iju_249_23.

Стаття надійшла до редакції 14.02.2025. – Дата першого рішення 21.02.2025. – Стаття подана до друку 24.03.2025

Мінеральна щільність та показники обміну кісткової тканини у пацієнтів із нефролітіазом

О. Д. Нікітін¹, А. В. Корицький¹, І. А. Кордубайло², О. І. Нішкумай¹, Г. Д. Резніков¹

¹Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, м. Київ

²КНП КОР «Київська обласна клінічна лікарня»

Сечокам'яна хвороба (СКХ) – це захворювання, що характеризується утворенням каменів у сечових шляхах, нирках або сечовому міхурі. Нефролітіаз є поліетіологічним захворюванням, на розвиток якого впливають спадкові, географічні та дієтичні фактори. Серед поширених факторів ризику СКХ – ожиріння, недостатнє споживання рідини, надмірне вживання червоного м'яса та низька фізична активність. Однак досі немає єдиної думки щодо впливу вживання кальційвмісних продуктів і харчових добавок кальцію на розвиток нефролітіазу. Це питання стає особливо актуальним у разі коморбідної патології, пов'язаної зі зниженням мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ), зокрема остеопорозу (ОП) та інших метаболічних захворювань кісток. Серед патогенетичних механізмів розвитку ОП виокремлюють підвищену кісткову резорбцію, зумовлену збільшенням активності остеокластів, що можна оцінити шляхом визначення маркерів обміну кісткової тканини. З огляду на актуальність розробки підходу до профілактики та лікування коморбідних патологій (ОП та СКХ), нами проведено дослідження щодо визначення мінеральної щільності та показників обміну кісткової тканини у пацієнтів із нефролітіазом та без нього.

Мета дослідження: оцінити особливості змін маркерів обміну кісткової тканини у пацієнтів із нефролітіазом.

Матеріали та методи. У дослідження включено 80 учасників: 15 чоловіків (18,8%) та 65 жінок (81,3%). Пацієнти були розподілені залежно від наявності СКХ. У I групу увійшли 32 учасники без СКХ: 31 жінка (96,9%), 1 чоловік (3,1%), медіана віку – 63,2 (58,8–67,4) роки. У II групу увійшли 48 хворих із СКХ: 34 жінки (70,8%), 14 чоловіків (29,2%), середній вік – 55,5 років (51,5–62,5). Структурно-функціональний стан та маркери обміну кісткової тканини оцінювали на базі Українського центру остеопорозу ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ (керівник – проф. Н. В. Григор'єва). За допомогою рентгенівської абсорбціометрії МЩКТ оцінено на рівні поперекового відділу хребта, шийки правої та лівої стегнових кісток, ультрадистального відділу кісток передпліччя. За допомогою TBS iNsight (текстурний аналіз зображень DXA поперекового відділу хребта, що є показником мікроархітектури кістки) оцінювали показник якості кісткової тканини (Trabecular Bone Score – TBS). Серед кісткових маркерів визначали рівень пропептиду проколагену I типу (P1NP), остеокальцину (ОК), β-ізомерів C-термінального телопептиду колагену I типу (β-СТХ), рівень 25(ОН)D, паратиреоїдного гормону (ПТГ) та іонізованого кальцію.

Результати. Дослідження показало, що відсоток змін МЩКТ був подібний в обох групах, без вірогідної різниці між показниками груп порівняння. Водночас показник TBS був вірогідно нижчим у пацієнтів із встановленим діагнозом СКХ. Метаболізм маркерів кісткового метаболізму не відрізнявся між групами, окрім рівня ПТГ, який був вірогідно вищим у пацієнтів із СКХ, але не перевищував референтні норми ($p = 0,017$).

Висновки. При відсутності різниці у МЩКТ відзначається зниження показника TBS у групі пацієнтів із нефролітіазом. Не виявлено різниці між показниками маркерів кісткового метаболізму, рівня фосфору, кальцію та вітаміну D у групах порівняння. Встановлено вірогідно вищий рівень ПТГ у пацієнтів із нефролітіазом. Отримані дані потребують подальшого вивчення патогенетичних факторів та їх взаємозв'язку в розвитку нефролітіазу та порушень якості трабекулярної кістки, а також оцінки ризику переломів у цієї категорії пацієнтів.

Ключові слова: нефролітіаз, остеопороз, маркери ремоделювання кісткової тканини, паратгормон, Trabecular Bone Score.

Mineral density and bone metabolism in patients with nephrolithiasis

О. Д. Nikitin, А. В. Korytsky, І. А. Kordubailo, О. І. Nishkumai, H. D. Reznikov

Kidney stone disease (KSD) is a disease characterized by the formation of stones in the urinary tract, kidneys, or bladder. Nephrolithiasis is a polyetiological disease, the development of which is influenced by hereditary, geographical, and dietary factors. Among the common risk factors for KSD are obesity, low fluid intake, excessive consumption of red meat, and low physical activity. However, unfortunately, there is still no consensus on the effect of calcium-containing foods and calcium supplements on the development of nephrolithiasis. This issue is particularly acute in the case of comorbid pathology associated with a decrease in bone mineral density (BMD) – osteoporosis (OP) and other metabolic bone diseases. Among the pathogenetic causes of OP there is increased bone resorption due to increased osteoclast activity, which can be assessed by determining markers of bone metabolism. Given the relevance of developing an approach to the prevention and treatment of comorbid pathologies – OP and KSD, we conducted a study to determine mineral density and bone metabolism indicators in patients with and without nephrolithiasis.

The objective: to evaluate the peculiarities of changes in bone tissue, metabolism markers in patients with nephrolithiasis.

Materials and methods. The study included 80 participants: 15 men (18.8%) and 65 women (81.3%). Patients were divided depending on the presence of KSD. Group I included 32 participants without KSD: women – 31 (96.9%), men – 1 (3.1%), median age 63.2 (58.8–67.4). Group II included 48 patients with KSD: women – 34 (70.8%), men – 14 (29.2%), median age 55.5 (51.5–62.5). The structural and functional state and markers of bone tissue metabolism were evaluated on the basis of the Ukrainian Osteoporosis Center of the SI “D.F. Chebotarev Institute of NAMS of Ukraine”, Kyiv, Ukraine (head:

Prof. N. V. Grigorieva). Using X-ray absorptiometry. BMD was evaluated at the level of the lumbar spine, right femoral neck (RF), left femoral neck (LF), ultradistal forearm (UD). The TBS (texture analysis of DXA images of the lumbar spine, is an indicator of bone microarchitecture) iNsite method was used to assess the quality of bone tissue (Trabecular Bone Score – TBS). Among the bone markers, the levels of procollagen type I propeptide (P1NP), osteocalcin (OC), β -isomers of collagen type I C-terminal telopeptide (β -CTX), 25(OH)D, parathyroid hormone (PTH) and ionised calcium were determined.

The results. The study showed that the percentage of BMD changes was comparable in both groups without a significant difference in the indicators in the comparison groups. At the same time, the TBS bone quality index was significantly lower in patients with established KSD. Metabolism of bone metabolism markers did not differ in the comparison groups, except for the level of PTH, which was significantly higher in patients with KSD ($p = 0.017$), but did not exceed the reference norms.

Conclusions. Thus, no difference in BMD, but decrease the TBS index was found in the group of patients with nephrolithiasis. No difference was found between the indices of bone metabolism markers, phosphorus, calcium and vitamin D levels in the comparison groups, with a significantly higher level of PTH in patients with nephrolithiasis. The obtained data require further study of pathogenetic factors and their interrelationships in the development of nephrolithiasis and disorders of the quality of trabecular bone, as well as calculation of the risk of fractures in this category of patients.

Keywords: *nephrolithiasis, osteoporosis, bone remodeling markers, parathyroid hormone, Trabecular Bone Score.*

Сечокам'яна хвороба (СКХ) – це захворювання, яке характеризується утворенням каменів у сечових шляхах, нирках або сечовому міхурі та має поліетіологічну природу виникнення [1]. На розвиток нефролітіазу впливають спадкові, географічні та дієтичні фактори [2]. За результатами нещодавнього дослідження виявлено значний вплив генетично детермінованого SHBG (sex hormone binding globulin), естрадіолу, споживання чаю та фізичної активності (плавання, їзди на велосипеді тощо) на зниження частоти розвитку СКХ, як і вживання деяких алкогольних напоїв [3]. Серед факторів ризику розвитку СКХ є ожиріння, низьке споживання рідини, надмірне вживання червоного м'яса та низька фізична активність [4]. Водночас наразі немає єдиної думки щодо впливу кальційвмісних продуктів і харчових добавок із кальцієм на розвиток нефролітіазу. Це питання особливо актуальне у разі коморбідної патології, пов'язаної зі зниженням мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) – остеопорозом (ОП) та іншими метаболічними захворюваннями кісток. Серед патогенетичних механізмів розвитку захворювань кісток, зумовлених порушенням функції нирок, ключову роль відіграють зміни ремоделювання кісткової тканини, які можна оцінити за допомогою маркерів кісткового обміну [5].

Базова терапія остеопорозу передбачає застосування препаратів вітаміну D та його активних метаболітів, кальцію, кальциміметиків, а також надання пацієнту дієтичних порад [5]. Сучасні рекомендації Європейської асоціації урологів 2022 р. не обмежують застосування сполук кальцію, якщо немає умов до їх рестрикції (наприклад, кальціурія). До того ж при ентеральній гіпероксалурії, коли рівень оксалатів перевищує 0,5 ммоль/добу, препарати кальцію рекомендуються у дозі 1000–2000 мг/добу [6]. Враховуючи важливість розробки підходів до профілактики та лікування коморбідних патологій (ОП та СКХ), нами проведено дослідження для визначення мінеральної щільності та показників обміну кісткової тканини у пацієнтів із нефролітіазом та без нього.

Мета дослідження: оцінити особливості змін маркерів обміну кісткової тканини у пацієнтів із нефролітіазом.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проведено на базі кафедри урології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця та відділення урології КНП КОР «Київська обласна клінічна лікарня».

Оцінку мінеральної щільності та маркерів кісткового метаболізму проводили на базі Українського центру остеопорозу ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ (керівник – проф. Н. В. Григор'єва). Рентгенівську абсорбціометрію проводили за допомогою приладу “Hologic Discovery”. Під час дослідження оцінювали мінеральну щільність кісткової тканини поперекового відділу хребта (МЩКТ ПВХ), шийки правої стегнової кістки (МЩКТ ШПСК), шийки лівої стегнової кістки (МЩКТ ШЛСК), ультрадистального відділу кісток передпліччя (МЩКТ УДКП). Ступінь порушення МЩКТ визначали за T-показником (T-score), який демонструє відхилення від референтного значення пікової кісткової маси здорової людини, та Z-індексом (Z-score), який відображає частку середньоквадратичного відхилення МЩКТ пацієнта від вікової норми. Згідно з рекомендаціями Всесвітньої організації охорони здоров'я, у жінок у постменопаузальний період T-критерій у діапазоні від -1 до $-2,5$ (SD) вказує на остеопенію, а значення $T < -2,5$ SD свідчить про ОП [7].

Для оцінки якості кісткової тканини (Trabecular Bone Score – TBS) використовували методику TBS iNsite (текстурний аналіз зображень DXA поперекового відділу хребта), яка дозволяє оцінити мікроархітектуру кістки. Методика розроблена компанією “Med-Imaps” (м. Бордо, Франція) [8].

У дослідження не включали пацієнтів із хронічною хворобою зі швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) < 60 мл/хв/1,73 м² за розрахунковим методом за формулою CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) [9].

Серед маркерів ремоделювання кісткової тканини визначали рівень пропептиду проколагену I типу (P1NP), остеокальцину (ОК), β -ізомерів C-термінального телопептиду колагену I типу (β -CTX), рівень 25(OH)D та паратиреоїдного гормону (ПТГ), що оцінювали за допомогою методу електрохемілюмінесценції (ECLIA) з використанням тест-систем “Roche Diagnostics” (Німеччина). Рівень іонізованого кальцію визначали на основі іонселективних електродів “Easy Lyte” (Medica, США).

Рівень вітаміну D оцінювали відповідно до рекомендацій [10], згідно з якими його дефіцит діагностували при вмісті 25(OH)D у сироватці крові нижче 20 нг/мл, недостатність – при вмісті 25(OH)D 20–30 нг/мл. Концентрація 25(OH)D у межах 30–50 нг/мл вважалася оптимальним рівнем, а 50–100 нг/мл – високим.

У дослідженні взяли участь 80 учасників, серед яких 15 чоловіків і 65 жінок. Середній вік пацієнтів становив 58 (49–64) років; середній термін тривалості менопаузи у жінок – 12 (5–20) років. Діагноз СКХ до початку дослідження був встановлений у 21 учасника (26,3%): у 10 чоловіків (12,5%) та 11 жінок (13,75%). Після проведення додаткового обстеження діагноз СКХ підтверджений ще у 27 пацієнтів (33,75%), з яких 2 чоловіків (2,5%) та 25 жінок (31,25%).

Усіх пацієнтів розподілено на дві групи: I – пацієнти із соматичними захворюваннями у стадії ремісії без СКХ та ті, що не мали критеріїв виключення (32 особи: 31 жінка (96,9%), 1 чоловік (3,1%), середній вік – 64 (58–72) роки, середня тривалість менопаузи у жінок – 17 (8–20) років); II група – пацієнти із СКХ (48 осіб: 34 жінки (70,8%), 14 чоловіків (29,2%), середній вік – 55,5 (51,5–62,5) років, середня тривалість менопаузи у жінок – 12 (5–18) років).

Статистичний аналіз. Для обробки матеріалів використовували статистичні програми MS Excel і EZR (1-62.2023). Частоту кількісних показників вказували в абсолютних (n) і відносних (%) частотах, використовуючи критерій χ^2 . Для показників із нормальним розподілом результати подано у вигляді $M \pm \sigma$, де M – середнє значення, а σ – середнє квадратичне відхилення. Для змінних із розподілом у вигляді Me [P25; P75],

що відрізнявся від нормального, використовували медіану (Me) та кватильні оцінки показників QI–QIII. Для оцінки відмінностей між групами застосовували ранговий однофакторний аналіз Манна – Уїтні, параметричний t-критерій Стюдента. Статистично значущою різниця вважалася при $p < 0,05$ [15].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Порівняльна оцінка показників маркерів кісткового метаболізму не виявила різниці між швидкістю резорбції (за показником β -термінальних телепептидів колагену I типу) та кісткоутворення (за остеокальцином), а також між швидкістю циклу ремоделювання кісткової тканини (за P1NP) у групах пацієнтів із нефролітіазом та без нього. Рівень зазначених показників також не перевищував референтні норми (таблиця).

Показники фосфору та кальцію не перевищували референтні норми й не мали значних відмінностей між групами. Рівень вітаміну D – в оптимальному діапазоні – також не показав достовірних відмінностей між пацієнтами різних груп ($p > 0,05$). Проте в групі пацієнтів із діагностованим нефролітіазом показник ПТГ вірогідно вищий порівняно з показниками групи I ($p = 0,017$), хоча це не призвело до підвищення рівня креатиніну та зниження ШКФ.

Порівняльна оцінка показників маркерів кісткового метаболізму у пацієнтів залежно від наявності СКХ

Показники	Група I, n = 32	Група II, n = 48	Орієнтовна норма лабораторії-виконавця	Рівень значущості різниці між групами, p
Кальцій іонізований, ммоль/л	1,25 $\pm$ 0,07	1,24 $\pm$ 0,04	1,13–1,32	p > 0,05
Фосфор, ммоль/л	1,14 $\pm$ 0,15	1,14 $\pm$ 0,20	0,81–1,45	p > 0,05
Пропептид проколагену I типу (P1NP), нг/мл	62,91 $\pm$ 23,99	61,20 $\pm$ 32,65	15,1–73,9	p > 0,05
25(OH)D (вітамін D загальний), нг/мл	35,84 $\pm$ 16,45	34,20 $\pm$ 15,99	30–50 нг/мл (оптимальний рівень вітаміну D)	p > 0,05
Остеокальцин, нг/мл	23,66 $\pm$ 8,44	23,75 $\pm$ 5,37	Жінки: передменопаузального віку: 11,0–43,0; постменопаузального віку: 15,0–46,0; пацієнтки, які приймають антиостеопоротичну терапію: 13,0–48,0 Чоловіки: віком 18–30 років: 24,0–70,0; віком 30–50 років: 14,0–42,0; віком 50–70 років: 14,0–46,0	p > 0,05
β -СТх (β -термінальні телепептиди колагену I типу), нг/мл	0,51 $\pm$ 0,28	0,49 $\pm$ 0,23	Жінки: передменопаузального віку: < 0,573; постменопаузального віку: < 1,008 Чоловіки: віком 30–50 років: < 0,584; віком 50–70 років: < 0,704; віком > 70 років: < 0,854	p > 0,05
Креатинін, мкмоль/л	74,18 $\pm$ 18,21	72,46 $\pm$ 20,83	Жінки: 44–80 Чоловіки: 62–106	p > 0,05
ШКФ, мл/хв/1,73 м ²	87,50 $\pm$ 22,65	85,90 $\pm$ 27,60	> 90	p > 0,05
Me (QI–QIII)				
Інтактний паратгормон, пг/мл	35,35 (24,90–67,19)	45,54 (17,78–70,45)	15–65	p = 0,017

Примітка: ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації.

За даними порівняльного аналізу результатів рентгеновської абсорбціометрії відмінностей між показниками МЩКТ на рівні ПВХ, ШПСК, ШЛСК, УДКП між групами також не встановлено. Водночас показник TBS вірогідно нижчий у пацієнтів із діагнозом нефролітіаз ($p < 0,05$) [11].

Таким чином, дослідження показало, що відсоток змін МЩКТ порівнянний в обох групах (норма для пацієнтів без СКХ – 31,2%, із СКХ – 22,9%, $p > 0,05$; з остеопенією – 33,3%, без остеопенії – 40,7%). Відсоток виявленого ОП у групі пацієнтів із нефролітіазом був вищим, але без статистично значущої різниці (43,8 та 28,1% відповідно, $p > 0,05$). За результатами денситометрії МЩКТ у пацієнтів із нефролітіазом спостерігалася тенденція до зниження показників, але ця різниця не була статистично значущою. Водночас показник TBS був вірогідно нижчим у пацієнтів із виявленою СКХ. У дослідженнях підтверджено зниження якості кісткової тканини у пацієнтів із хронічною хворобою нирок (ХХН) 4-ї стадії [14]. Однак у дослідженні не брали участі пацієнти, у яких була діагностована ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м² [15]. Тому одним із завдань дослідження було вивчення особливостей змін маркерів кісткового метаболізму, що можуть впливати на зміни МЩКТ та TBS у пацієнтів із СКХ.

Показники обміну кісткової тканини (резорбції та кісткоутворення, а також швидкості ремоделювання) не відрізнялися між порівнюваними групами. Відмінностей у рівнях фосфору, кальцію та вітаміну D (який знаходився в межах оптимальної норми) також не виявлено, проте рівень паратгормону був вірогідно вищим у пацієнтів із нефролітіазом.

Отже, у пацієнтів із встановленим нефролітіазом спостерігається вірогідне зниження показника TBS та підвищення рівня ПТГ порівняно з пацієнтами без СКХ.

Згідно з даними літератури, підвищення рівня ПТГ спричиняє активацію остеокластів і посилене вивільнення сироваткового кальцію через резорбцію кісткової тканини. Спочатку ПТГ через експресію RANKL (активатора рецептора для ліганду ядерного фактора каппа-В) стимулює активність остеобластів, проте взаємодія RANKL-остеобластів із RANK-остеокластами сприяє диференціації останніх, і, відповідно, посиленню резорбтивної дії. При підвищенні рівня кальцію зменшується реабсорбція фосфату та стимулюється

активність $\alpha 1$ -гідроксилази, що необхідна для синтезу активної форми вітаміну D.

Наслідки гіперпаратиреозу проявляються у вигляді скелетних або ниркових ускладнень, зокрема нефрокальцинозу та СКХ. Раніше припускалося, що гіперпаратиреоз переважно впливає на кортикальну кістку, що зумовлює збільшення ризику переломів у ділянках із переважанням кортикальної кістки. Проте подальші дослідження виявили підвищений ризик переломів хребців, що свідчить про ураження трабекулярної кістки. У такому разі показник TBS набуває значущості як метод оцінки ризику переломів. TBS асоціюється з переломами хребців незалежно від показників МЩКТ, віку, індексу маси тіла та статі. Нещодавні дослідження демонструють, що вторинний гіперпаратиреоз, зумовлений дефіцитом вітаміну D, може спричинити зниження TBS [12]. Водночас у нашому дослідженні різниці у рівнях вітаміну D між групами не встановлено.

Таким чином, визначення TBS у разі метаболічних захворювань кісток є патогенетично обґрунтованим, оскільки цей показник корелює з клінічними факторами та може впливати на тактику подальшого лікування [13]. Це особливо важливо у випадках, коли патологія пов'язана з ХХН [14].

Однак у це дослідження не включено пацієнтів із ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м². Тому необхідне подальше вивчення патогенетичних факторів та їх взаємозв'язку з розвитком нефролітіазу, порушенням якості трабекулярної кістки, а також оцінки ризику переломів у цій категорії пацієнтів.

ВИСНОВКИ

1. Не встановлено різниці між показниками маркерів кісткового метаболізму, рівнями фосфору, кальцію та вітаміну D у групах пацієнтів із нефролітіазом, а також відсутня різниця між показниками МЩКТ.
2. У пацієнтів із нефролітіазом спостерігається вірогідно вищий рівень ПТГ та зниження TBS.
3. Отримані дані потребують подальшого вивчення патогенетичних факторів розвитку порушень якості трабекулярної кістки у пацієнтів із нефролітіазом.

Конфлікт інтересів. Автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів.

Внесок авторів. Усі автори брали участь у пошуку публікацій за цією тематикою та наборі пацієнтів.

Відомості про авторів

Нікітін Олег Дмитрович – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (067) 209-42-22. E-mail: nikitin.uro@gmail.com

ORCID: 0000-0002-6563-7008

Корицький Андрій Володимирович – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

ORCID: 0000-0001-9607-591X

Кордубайло Ілля Андрійович – КНП КОР «Київська обласна клінічна лікарня»; тел.: (095) 721-38-60. E-mail: kordubajlo@ukr.net

ORCID: 0000-0001-7087-561X

Нішкундай Ольга Іванівна – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (050) 917-84-60. E-mail: nishkumay@ukr.net

ORCID: 0000-0001-9958-0858

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

ORCID: 0000-0001-8603-9851

Information about the authors

Nikitin Oleg D. – Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (067) 209-42-22. *E-mail: nikitin.uro@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-6563-7008

Korytskyi Andrii V. – Bogomolets National Medical University, Kyiv
ORCID: 0000-0001-9607-591X

Kordubailo Illia A. – MNE KRC “Kyiv Regional Clinical Hospital”; tel.: (095) 721-38-60. *E-mail: kordubajlo@ukr.net*
ORCID: 0000-0001-7087-561X

Nishkumai Olga I. – Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (050) 917-84-60. *E-mail: nishkumay@ukr.net*
ORCID: 0000-0001-9958-0858

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

ПОСИЛАННЯ

1. Pasiechnikov SP, Voznyanov SO, Liso-viy VM. Urology: textbook for students. higher medical education institutions. Kyiv: New Book; 2013. 189 p.
2. Wagner CA. Etiopathogenic factors of urolithiasis. Arch Esp Urol. 2021;74(1):16-23.
3. Fang H, Deng J, Chen Q, Chen D, Diao P, Peng L, et al. Univariable and multivariable mendelian randomization study revealed the modifiable risk factors of urolithiasis. PLoS One. 2023;18(8):e0290389. doi: 10.1371/journal.pone.0290389.
4. Drabiscak E, Dorko E, Vargovcak M, Velk L, Rimarova K, Andrascikova S, et al. Analysis of potential risk factors associated with urolithiasis. Cent Eur J Public Health. 2022;30:37-42. doi: 10.21101/cejph.a6812.
5. Lafage-Proust MH. Bone and Chronic Kidney Disease. Semin Musculoskelet Radiol. 2023;27(4):463-70. doi: 10.1055/s-0043-1770353.
6. Geraghty RM, Davis NF, Tzelles L, Lombardo R, Yuan C, Thomas K, et al. Best Practice in Interventional Management of Urolithiasis: An Update from the European Association of Urology Guidelines Panel for Urolithiasis 2022. Eur Urol Focus. 2023;9(1):199-208. doi: 10.1016/j.euf.2022.06.014.
7. Kanis JA, Johansson H, Harvey NC, McCloskey EV. A brief history of FRAX. Arch Osteoporos. 2018;13(1):118. doi: 10.1007/s11657-018-0510-0.
8. Hans D, Goertzen AL, Krieg MA, Leslie WD. Bone microarchitecture assessed by TBS predicts osteoporotic fractures independent of bone density: the Manitoba study. J Bone Miner Res. 2011;26(11):2762-9. doi: 10.1002/jbmr.499.
9. Delanaye P, Cavalier E, Pottel H, Stehle T. New and old GFR equations: a European perspective. Clin Kidney J. 2023;16(9):1375-83. doi: 10.1093/ckj/sfad039.
10. Grygorieva N, Tronko M, Kovalenko V, Komisarenko S, Tatarchuk T, Dedukh N, et al. Diagnosis, prevention and treatment of vitamin D deficiency in adults: Ukrainian experts consensus statement. Pain, Joints, Spine. 2023;13(2):60-76. doi: 10.22141/pjs.13.2.2023.368.
11. Nikitin O, Nishkumay O, Chan MK, Wong MB, Korytskyi A, Kordubailo I, et al. Bone mineral density and Trabecular Bone Score in patients with kidney stone disease. Pain, Joints, Spine. 2024;13(4):228-33. doi: 10.22141/pjs.13.4.2023.392.
12. Kuzma M, Jackuliak P, Killinger Z, Payer J. Parathyroid Hormone-Related Changes of Bone Structure. Physiol Res. 2021;70(1):3-11. doi: 10.33549/physiolres.934779.
13. Halupczok-Zyla J, Gojny L, Bolanowski M. Trabecular bone score (TBS) as a non-invasive and complementary tool for clinical diagnosis of bone structure in endocrine disorders. Endokrynol Pol. 2019;70(4):350-6. doi: 10.5603/EP.a2019.0022.
14. Abdalbary M, Sobh M, Elnagar S, Elhadeedy MA, Elshabrawy N, Abdelsalam M, et al. Management of osteoporosis in patients with chronic kidney disease. Osteoporos Int. 2022;33(11):2259-74. doi: 10.1007/s00198-022-06462-3.
15. Nikitin O, Pasiechnikov S, Golovko S, Kordubailo I, Nishkumay O. Analysis of Bone Mineral Density, Bone Tissue Quality Index (TBS) and Salt Transport in Patients with Nephrolithiasis. Health Man. 2023;4(4):67-72. doi: 10.30841/2786-7323.4.2023.298562.

Стаття надійшла до редакції 14.02.2025. – Дата першого рішення 24.02.2025. – Стаття подана до друку 26.03.2025

Сучасна діагностика раку передміхурової залози за допомогою fusion-біопсії: результати проспективного групового дослідження

М. Д. Соснін¹, В. О. Шапринський², В. І. Горовий², В. В. Данилко¹, М. А. Верба²

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

²Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова

Рак передміхурової залози (РПЗ) є одним із найчастіших онкологічних захворювань у чоловіків. Стандартна біопсія передміхурової залози з наступною гістологічною верифікацією сьогодні є невіддільною частиною діагностики РПЗ, але кількість хибнонегативних результатів та випадків недооцінювання ступеня агресивності пухлини залишається надмірно високою. Досягнення в галузі мультипараметричної магнітно-резонансної томографії (МРТ) призвели до поліпшення виявлення пухлин передміхурової залози. Поєднання даних МРТ з трансректальним ультразвуковим дослідженням дозволяє виконати цілеспрямовану біопсію підозрілих вогнищ.

Мета дослідження: поліпшити діагностичну цінність біопсії передміхурової залози під fusion-контролем на основі результатів порівняльного аналізу показників периферичної крові та методів медичної візуалізації.

Матеріали та методи. Були проаналізовані результати проведення fusion-біопсії на базі ДУ «Інститут урології імені академіка О. Ф. Возіанова НАМН України» у 101 пацієнта з підозрою на РПЗ. Середній вік хворих становив $62,8 \pm 7,4$ року. Для оцінювання ефективності fusion-біопсії визначали такі показники: аналіз крові на загальний простатоспецифічний антиген (нг/мл); об'єм передміхурової залози згідно з МРТ (см³); щільність простатоспецифічного антигену (нг/мл/см³); локалізація вогнища ураження згідно з МРТ; розмір вогнища ураження; чутливість та специфічність МРТ у виявленні РПЗ.

Результати. Основними факторами, що збільшують виявлення РПЗ за допомогою fusion-біопсії, є: загальний рівень простатоспецифічного антигену в крові $\geq 9,44$ нг/мл ($p = 0,017$), щільність простато-специфічного антигену $\geq 0,16$ нг/мл/см³ ($p = 0,03$), розмір патологічного вогнища передміхурової залози $\geq 9,31$ мм ($p = 0,025$) та розташування вогнища ураження в периферичній ділянці передміхурової залози ($p = 0,006$). Фактори, що не впливають на виявлення РПЗ за допомогою fusion-біопсії: об'єм передміхурової залози та локалізація вогнища ураження в транзитній ділянці передміхурової залози.

Висновки. Для поліпшення виявлення клінічно значущого РПЗ та зниження гіпердіагностики РПЗ низького ризику доцільно виконувати прицільну fusion-біопсію.

Ключові слова: рак передміхурової залози, магнітно-резонансна томографія, fusion-зображення.

Modern diagnosis of prostate cancer using fusion biopsy: results of a prospective cohort study

M. D. Sosnin, V. O. Shaprynskyi, V. I. Gorovyi, V. V. Danylo, M. A. Verba

Prostate cancer (PCa) is one of the most common oncological diseases in men. Standard prostate biopsy with subsequent histological verification is now an integral part of the diagnosis of PCa, but the number of false-negative results and cases of underestimation of the degree of tumor aggressiveness remain excessively high. Advances in multiparametric magnetic resonance imaging have led to improved detection of prostate tumors. Fusion of magnetic resonance imaging data with transrectal ultrasound allows for targeted biopsy of suspicious lesions.

The objective: to improve the diagnostic value of fusion-guided prostate biopsy based on the results of a comparative analysis of peripheral blood parameters and medical imaging methods.

Materials and methods. The results of fusion biopsy performed at the SI "Academician O. F. Vozianov Institute of Urology of NAMS of Ukraine" in 101 patients with suspected PCa were analyzed. The average age of the patients was 62.8 ± 7.4 years. To assess the effectiveness of fusion biopsy, the following indicators were determined: blood test for total prostate-specific antigen (ng/ml); prostate volume according to magnetic resonance imaging (cm³); prostate-specific antigen density (ng/ml/cm³); localization of the lesion according to magnetic resonance imaging; size of the lesion; sensitivity and specificity of magnetic resonance imaging in detecting PCa.

Results. The main factors that increase the detection of PCa by fusion biopsy are: total blood prostate-specific antigen ≥ 9.44 ng/ml ($p = 0.017$), prostate-specific antigen density ≥ 0.16 ng/ml/cm³ ($p = 0.03$), size of the pathological lesion in the prostate ≥ 9.31 mm ($p = 0.025$) and location of the lesion in the peripheral area of the prostate ($p = 0.006$). Factors that do not affect the detection of PCa by fusion biopsy: prostate volume and localization of the lesion in the transitional area of the prostate.

Conclusions. To improve the detection of clinically significant PCa and reduce overdiagnosis of low-risk PCa, targeted fusion biopsy is advisable.

Keywords: prostate cancer, magnetic resonance imaging, fusion image.

Рак передміхурової залози (РПЗ) – це злоякісне новоутворення, що зберігає тенденцію до збільшення як захворюваності, так і смертності [1]. Згідно з даними глобальної статистики, у 2022 р. у світі виявлено майже 1,5 млн випадків РПЗ, а летальність унаслідок цього злоякісного новоутворення становила 396 000 випадків [1, 2]. За прогнозами науковців, до 2040 р. захворюваність на РПЗ зросте приблизно до 2,4 млн випадків через старіння та збільшення кількості населення планети [3]. В Україні за 2022 р. поширеність РПЗ сягала 6806 випадків. Летальність протягом року з моменту виявлення залишається значною – 2553 випадки [4].

Попри активне впровадження у клінічну практику алгоритмів раннього виявлення, відмінною рисою РПЗ є висока частка пухлин, виявлених на пізніх стадіях [5, 6]. Іншою особливістю цього захворювання є необхідність патогістологічної діагностики, адже основним методом верифікації діагнозу залишається біопсія передміхурової залози [7].

У питаннях діагностики РПЗ особливими проблемами залишаються точність і своєчасність. Донедавна науковці вважали, що точним скринінговим методом РПЗ є визначення простатоспецифічного антигену (ПСА), але на сьогодні є велика кількість друкованих праць, які вказують на недостатню діагностичну значущість цього маркера [7–9]. Пізніше золотим стандартом виявлення РПЗ вважалася мультифокальна біопсія передміхурової залози під ультразвуковим контролем. Основним недоліком такої біопсії була висока частота хибнонегативних результатів (близько 25%), що призводила до пізньої діагностики клінічно значущих форм РПЗ [10, 11]. У зв'язку з вищезазначеним, є необхідність у розробці додаткових методів ранньої діагностики та прогнозування перебігу РПЗ.

З розвитком методів медичної візуалізації з'явилася можливість диференціювати тканину передміхурової залози як за даними магнітно-резонансної томографії (МРТ), так і за допомогою модифікованих методів ультразвукового дослідження (УЗД) [12, 13]. Подальша технічна модернізація призвела до активного впровадження у клінічну практику прицільних методів біопсії, заснованих на результатах мультипараметричної МРТ (мпМРТ) [14, 15]. На сьогодні найефективнішим методом МРТ-прицільної біопсії передміхурової залози є fusion-біопсія [16].

Відомо, що інформативність fusion-біопсії залежить від низки факторів, насамперед від об'єму пухлини на момент діагностики [17, 18]. Однак нині у світовій науковій літературі немає чітких даних про вплив таких чинників, як: загальний рівень ПСА в крові, щільність ПСА та локалізація РПЗ на вірогідність результату fusion-біопсії. Крім того, існує проблема діагностики клінічно незначущих форм РПЗ та їх подальшого лікування, що призводить до зниження якості та тривалості життя пацієнтів [19]. Недостатнє вивчення вищезазначених фактів й обумовлює актуальність цього дослідження.

Мета дослідження: покращити діагностичну цінність біопсії передміхурової залози під fusion-контролем на основі результатів порівняльного аналізу показників периферичної крові та методів медичної візуалізації.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Ми проаналізували результати проведення fusion-біопсії у 101 пацієнта з підозрою на РПЗ (рис. 1). Середній вік хворих становив $62,8 \pm 7,4$ року. Проведено проспективне групове дослідження на базі ДУ «Інститут урології імені академіка О. Ф. Возіанова НАМН України» у період із серпня 2023 по вересень 2024 року. Дослідження виконано відповідно до етичних норм Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи проведення наукових досліджень за участю людини» від 2008 р.

У 101 пацієнта для оцінювання ефективності fusion-біопсії в діагностиці РПЗ визначали такі показники: аналіз крові на загальний ПСА (нг/мл); об'єм передміхурової залози згідно з МРТ (см³); щільність ПСА (відношення загального ПСА до об'єму передміхурової залози, нг/мл/см³); локалізація вогнища ураження згідно з МРТ (рис. 2); розмір вогнища ураження згідно з МРТ; чутливість та специфічність МРТ у виявленні РПЗ.

Середній час тривалості біопсії під fusion-контролем становив $52,4 \pm 18,6$ хв. У цей проміжок входять: завантаження даних пацієнта у програмне забезпечення, синхронізація, введення пацієнта в наркоз, проведення безпосередньої процедури fusion-біопсії та пробудження пацієнта.

Кількісні показники обробляли статистично. Статистична обробка матеріалів і результатів дослідження проведена за допомогою пакета прикладних програм Statistica фірми “StatSoft” (США). Отримані дані представлені у вигляді $M \pm \sigma$, де M – середнє значення, σ – стандартне відхилення.

Статистичну значущість відмінностей середніх арифметичних величин визначали за абсолютним показником точності згідно з таблицею відсоткових точок розподілу Стюдента залежно від коефіцієнта t та числа ступенів свободи n . На підставі t таблиці Стюдента визначали ймовірність розходження p . У більшості біомедичних праць результат дослідження, коли значення ймовірності (p -значення) менше ніж 5% ($p < 0,05$), вважається суттєвим або вірогідним. Тобто досить мало ймовірно, щоб бути випадковим і відповідати нульовій гіпотезі.

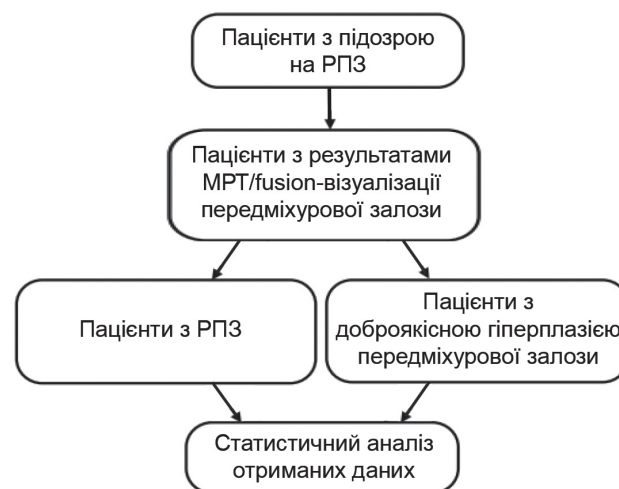


Рис. 1. Алгоритм формування вибірок пацієнтів

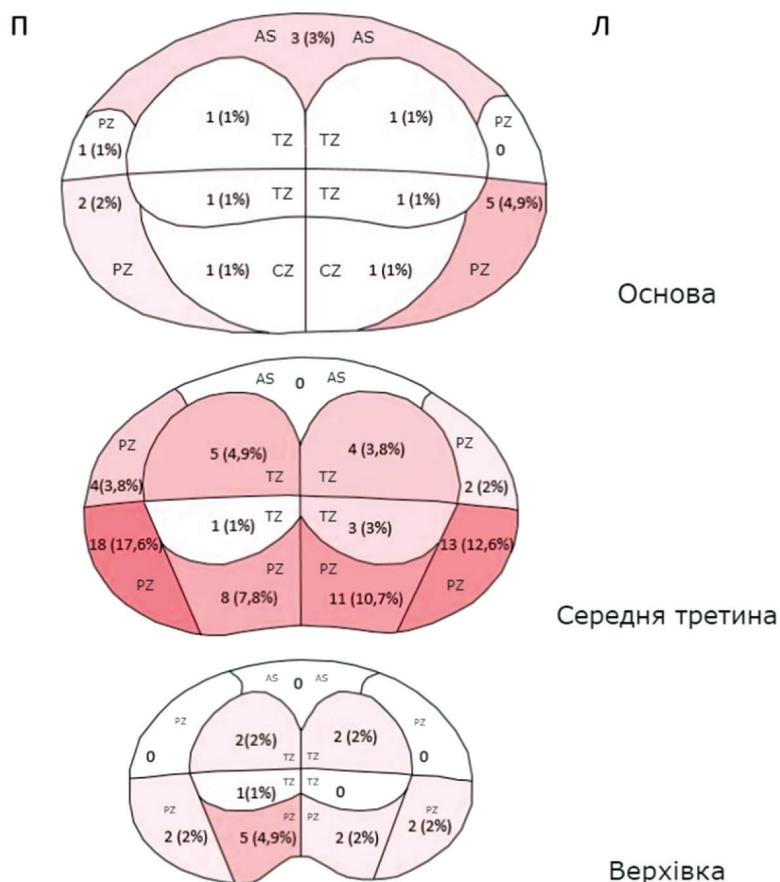


Рис. 2. Схема локалізації вогнищ уражень за результатами мпМРТ

Примітки: П – права частка передміхурової залози; Л – ліва частка передміхурової залози; AS – фібромускулярна ділянка; TZ – транзиторна ділянка; CZ – центральна ділянка; PZ – периферична ділянка.

Під час дослідження ми вивчали проблему лише на певній репрезентативній частині населення (вибірка), в результаті чого можемо зробити висновок про стан захворювання серед усієї популяції. Для цього також потрібно розрахувати необхідний розмір вибірки.

Оцінюючи ефективність МРТ у діагностиці РПЗ, ми використовували показники чутливості та специфічності діагностичного тесту, а також обчислювали коефіцієнт співвідношення вірогідностей. Для підвищення відтворення результатів мпМРТ використовували систему сегментації передміхурової залози (Prostate Imaging Reporting and Data System – PI-RADS V2) [20]. Опис локалізації підозрілого вогнища базувався на зональній анатомії передміхурової залози, що запропонована McNeal [21].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У дослідження увійшли чоловіки віком від 44 до 75 років. Середній вік пацієнтів – $62,8 \pm 7,4$ року (рис. 3).

Для 92 (91,1%) пацієнтів показанням для проведення fusion-біопсії було підвищення рівня ПСА $> 2,5$ нг/мл у сироватці крові, що виявлялося під час динамічного спостереження. У 9 (8,9%) чоловіків зміни в передміхуровій залозі за системою PI-RADS (4–5 балів) були виявлені виключно за

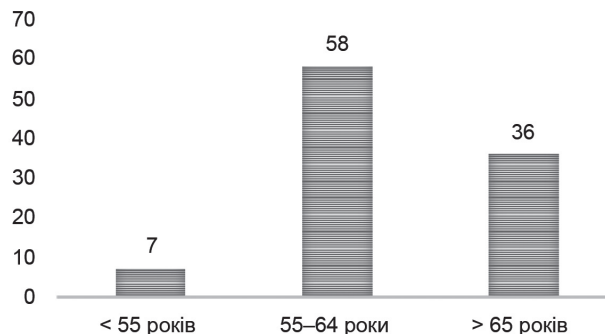


Рис. 3. Розподіл пацієнтів за віком

результатами мпМРТ. У 64 (69,6%) пацієнтів підвищення ПСА поєднувалося із симптомами ураження нижніх сечових шляхів.

Безпосередній час тривалості виконання біопсії під fusion-контролем становив $5,2 \pm 1,6$ хв. У кожного пацієнта виконували 9 пункцій передміхурової залози. Загальна кількість отриманих біоптатів становила 909. У середньому з кожного вогнища методом прицільної fusion-біопсії було відібрано 4 біоптати. Ще 5 біоптатів відібрані за межами вогнища ураження. Такий принцип проведення fusion-біопсії обумовлений необхідністю визначення ймовірності мультифокального характеру РПЗ.

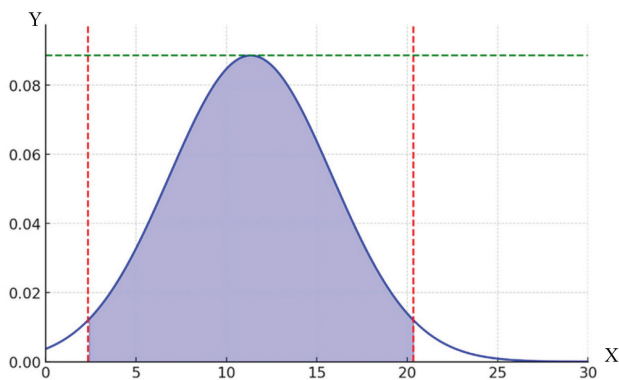


Рис. 4. Графічне зображення 95% ДІ значення загального рівня ПСА при РПЗ

Примітки: по горизонтальній осі (X) зображено значення випадкової величини; по вертикальній осі (Y) – щільність імовірності, яка показує, наскільки ймовірно, що величина прийме певне значення; червоними лініями показано нижню (2,34 нг/мл) та верхню (20,35 нг/мл) межі 95% ДІ; заштрихована ділянка під кривою між червоними лініями означає ймовірність потрапляння випадкової величини в діапазон 95% ДІ; зелена горизонтальна лінія показує найбільше значення щільності імовірності.

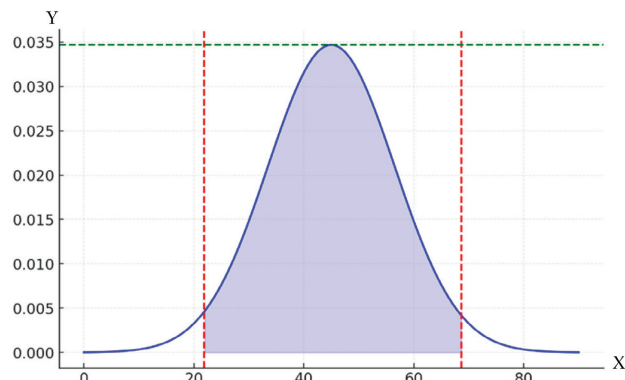


Рис. 5. Графічне зображення 95% ДІ значення об'єму передміхурової залози при РПЗ

Примітки: по горизонтальній осі (X) зображено значення випадкової величини; по вертикальній осі (Y) – щільність імовірності; червоними лініями показано нижню (21,9 см³) та верхню (68,69 см³) межі 95% ДІ; заштрихована ділянка під кривою між червоними лініями означає ймовірність потрапляння випадкової величини в діапазон 95% ДІ; зелена горизонтальна лінія показує найбільше значення щільності імовірності.

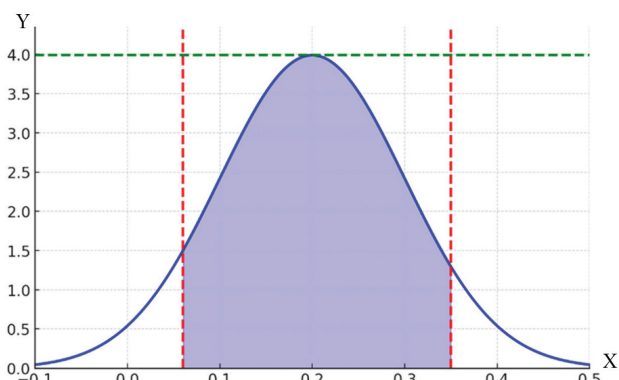


Рис. 6. Графічне зображення 95% ДІ значення щільності ПСА при РПЗ

Примітки: по горизонтальній осі (X) зображено значення випадкової величини; по вертикальній осі (Y) – щільність імовірності; червоними лініями показано нижню (0,06 нг/мл/см³) та верхню (0,35 нг/мл/см³) межі 95% ДІ; заштрихована ділянка під кривою між червоними лініями означає ймовірність потрапляння випадкової величини в діапазон 95% ДІ; зелена горизонтальна лінія показує найбільше значення щільності імовірності.

За даними результатів патогістологічного дослідження, РПЗ діагностовано у 89 (88,1%) пацієнтів. Ще у 12 (11,9%) хворих діагностували доброякісну гіперплазію передміхурової залози.

У пацієнтів, які увійшли у дослідження, середній рівень загального ПСА становив $13,59 \pm 3,89$ нг/мл. Ми встановили, що значення загального ПСА $\geq 9,44$ нг/мл є універсальним предиктором більшої ймовірності виявлення РПЗ за допомогою fusion-біопсії ($p = 0,017$ [чутливість – 38%, специфічність – 86%]). При РПЗ 95% довірчий інтервал (ДІ) значення загального рівня ПСА перебуває в межах від 2,34 до 20,35 нг/мл (рис. 4).

За результатами МРТ, середній об'єм передміхурової залози у пацієнтів становив $59,44 \pm 9,25$ см³. Під час статистичної обробки ми визначили, що середній

Локалізація вогнищ раку в передміхуровій залозі

Локалізація вогнища	Кількість та %
Верхівка передміхурової залози	11 (12,4)
Середня третина передміхурової залози	59 (66,3)
Основа передміхурової залози	19 (21,3)
Периферична ділянка	63 (70,8)
Транзиторна ділянка	21 (23,6)
Фібромускулярна ділянка	3 (3,4)
Центральна ділянка	2 (2,2)

об'єм передміхурової залози $\geq 41,53$ см³ є загальним предиктором більшої ймовірності виявлення РПЗ за допомогою fusion-біопсії ($p = 0,635$ [чутливість – 37%, специфічність – 53%]). Однак, порівнюючи з іншими результатами, значних відмінностей не виявлено. При РПЗ 95% ДІ значення об'єму передміхурової залози перебуває в межах від 21,9 до 68,69 см³ (рис. 5).

Середнє значення щільності ПСА у пацієнтів, які увійшли у дослідження, становить $0,28 \pm 0,17$ нг/мл/см³. Ми визначили, що значення щільності ПСА $\geq 0,16$ нг/мл/см³ є характерним предиктором більшої ймовірності виявлення РПЗ за допомогою fusion-біопсії ($p = 0,03$ [чутливість – 71%, специфічність – 83%]). При РПЗ 95% ДІ значення щільності ПСА перебуває в межах від 0,06 до 0,35 нг/мл/см³ (рис. 6).

Вогнища РПЗ мали таку локалізацію: в ділянці верхівки передміхурової залози – 11 випадків (12,4%), у середній третині – 59 (66,3%) та у ділянці основи передміхурової залози – 19 випадків (21,3%). Переважно вогнища були локалізовані в периферичній ділянці – 63 випадки (70,8%), у транзиторній – 21 (23,6%), у центральній – 2 (2,2%), у фібромускулярній – у 3 випадках (3,4%) (таблиця).

Локалізація вогнища ураження в периферичній ділянці передміхурової залози є характерним пре-

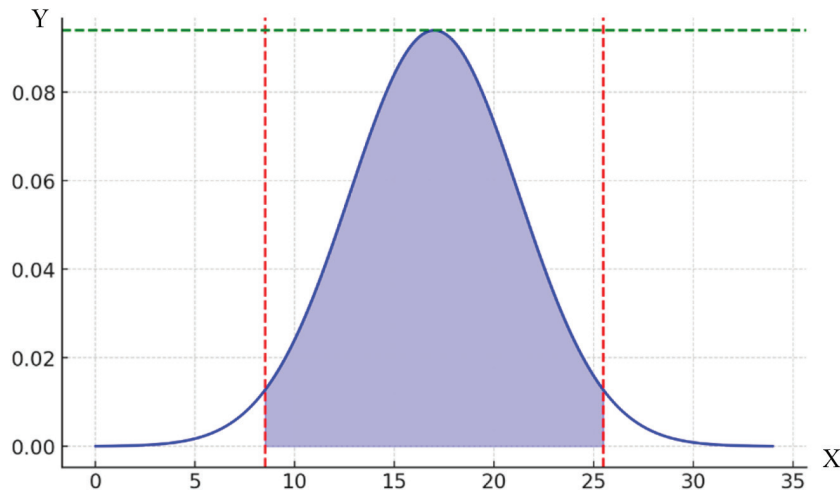


Рис. 7. Графічне зображення 95% ДІ значення розмірів патологічних вогнищ при РПЗ

Примітки: по горизонтальній осі (X) зображено значення випадкової величини; по вертикальній осі (Y) – щільність ймовірності; червоними лініями показано нижню (8,51 мм) та верхню (25,49 мм) межі 95% ДІ; заштрихована ділянка під кривою між червоними лініями означає ймовірність потрапляння випадкової величини в діапазон 95% ДІ; зелена горизонтальна лінія показує найбільше значення щільності ймовірності.

диктором більшої ймовірності виявлення РПЗ за допомогою fusion-біопсії ($p = 0,006$ [чутливість – 68%, специфічність – 81%]). Локалізація вогнища в транзиторній ділянці передміхурової залози статистично вірогідно призводила до зменшення загального виявлення РПЗ ($p = 0,026$).

Середній розмір патологічного вогнища у пацієнтів становив $17,40 \pm 8,09$ мм. Ми визначили, що середній розмір патологічного вогнища передміхурової залози $\geq 9,31$ мм є загальним предиктором більшої ймовірності виявлення РПЗ за допомогою fusion-біопсії ($p = 0,025$ [чутливість – 47%, специфічність – 76%]). При РПЗ 95% ДІ значення розмірів вогнищ ураження перебуває в межах від 8,51 до 25,49 мм (рис. 7).

Чутливість МРТ для виявлення РПЗ становила 81%, а специфічність – 89%. Це означає, що МРТ є високочутливим та високоспецифічним тестом виявлення неопластичних процесів у передміхуровій залозі.

Передтестова (перед МРТ) ймовірність захворювання сягала 81%. Таким чином, для чутливості, яка становить 81%, та специфічності, яка досягає 89%, коефіцієнт співвідношення вірогідностей буде дорівнювати 7,36. З передтестовою ймовірністю 81% (0,81) післятестова ймовірність захворювання з позитивним результатом тесту буде 95,5%. Це підтверджує високе значення використання МРТ для «включення» захворювання.

Отримані результати підтверджують концепцію золотого стандарту діагностики РПЗ за допомогою прицільної fusion-біопсії [19]. Наші результати узгоджуються з висновками інших авторів: за підозри РПЗ після проходження обстеження, що включає обов'язкове вимірювання рівня ПСА в крові та виконання трансректального УЗД, пацієнту необхідно провести мпМРТ [22–25].

За результатами нашого дослідження встановлено, що основними факторами, які збільшують ймовірність виявлення РПЗ за допомогою fusion-біопсії, є: загальний рівень ПСА в крові $\geq 9,44$ нг/мл та щільність ПСА $\geq 0,16$ нг/мл/см³. Це узгоджується з ре-

зультатами низки авторів, які довели, що у пацієнтів із рівнем ПСА 4–10 нг/мл та значенням щільності ПСА $\geq 0,17$ нг/мл/см³ діагностична цінність fusion-біопсії зростає на 52–71% [26, 27].

Важливою перевагою прицільної fusion-біопсії є можливість взяття матеріалу з патологічного вогнища малих і середніх розмірів [28]. Ми встановили, що розмір вогнища ураження передміхурової залози $\geq 9,31$ мм вірогідно збільшує ймовірність виявлення РПЗ.

У науковій літературі є публікації щодо вивчення «оптимального» розташування вогнища ураження в передміхуровій залозі для більш інформативної fusion-біопсії передміхурової залози [29–31]. Ми довели, що кращі результати в діагностиці РПЗ зумовлені розташуванням вогнища ураження в периферичній ділянці передміхурової залози.

ВИСНОВКИ

1. Для покращення виявлення клінічно значущого РПЗ та зниження гіпердіагностики РПЗ низького ризику доцільно виконувати прицільну fusion-біопсію.

2. Основними факторами, що збільшують виявлення РПЗ за допомогою fusion-біопсії, є: загальний рівень ПСА в крові $\geq 9,44$ нг/мл ($p = 0,017$ [чутливість – 38%, специфічність – 86%]), щільність ПСА $\geq 0,16$ нг/мл/см³ ($p = 0,03$ [чутливість – 71%, специфічність – 83%]), розмір патологічного вогнища передміхурової залози $\geq 9,31$ мм ($p = 0,025$ [чутливість – 47%, специфічність – 76%]) та розташування вогнища ураження в периферичній ділянці передміхурової залози ($p = 0,006$ [чутливість – 68%, специфічність – 81%]).

3. Фактори, що не впливають на виявлення РПЗ за допомогою fusion-біопсії: об'єм передміхурової залози та локалізація вогнища ураження в транзиторній ділянці передміхурової залози.

4. Використання fusion-біопсії дає змогу збільшити виявлення клінічно значущого РПЗ на 14,5% (з 81 до 95,5%).

Відомості про авторів

Соснін Микола Дмитрович – ДУ «Інститут урології імені академіка О. Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ; тел.: (044) 486-99-84. *E-mail: sosnin-nd@hotmail.com*
ORCID: 0000-0001-9937-9943

Шапринський Володимир Олександрович – Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова; тел.: (0432) 55-39-10. *E-mail: surgery1@vnm.edu.ua*
ORCID: 0000-0002-3890-6217

Горовий Віктор Іванович – Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова; тел.: (0432) 55-39-10. *E-mail: gorovijvictor@gmail.com*
ORCID: 0000-0003-4911-5151

Данилко Володимир В'ячеславович – ДУ «Інститут урології імені академіка О. Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ; тел.: (044) 486-99-84. *E-mail: danylkovalodymir@gmail.com*
ORCID: 0009-0008-5458-5450

Верба Михайло Анатолійович – Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова; тел.: (067) 918-49-09. *E-mail: mykhailoverba.vnm@gmail.com*
ORCID: 0009-0005-7789-4027

Information about authors

Sosnin Mykola D. – SI “Academician O. F. Vozianov Institute of Urology of NAMS of Ukraine”, Kyiv; tel.: (0444) 86-99-84. *E-mail: sosnin-nd@hotmail.com*
ORCID: 0000-0001-9937-9943

Shaprynskyi Volodymyr O. – National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya; tel.: (0432) 55-39-10. *E-mail: surgery1@vnm.edu.ua*
ORCID: 0000-0002-3890-6217

Gorovyi Viktor I. – National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya; tel.: (0432) 55-39-10. *E-mail: gorovijvictor@gmail.com*
ORCID: 0000-0003-4911-5151

Danylo Volodymyr V. – SI “Academician O. F. Vozianov Institute of Urology of NAMS of Ukraine”, Kyiv; tel.: (0444) 86-99-84. *E-mail: danylkovalodymir@gmail.com*
ORCID: 0009-0008-5458-5450

Verba Mykhailo A. – National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya; tel.: (067) 918-49-09. *E-mail: mykhailoverba.vnm@gmail.com*
ORCID: 0009-0005-7789-4027

ПОСИЛАННЯ

- Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(3):229-63. doi: 10.3322/caac.21834.
- Schafer EJ, Laversanne M, Sung H, Soerjomataram I, Briganti A, Dahut W, et al. Recent patterns and trends in global prostate cancer incidence and mortality: An update. *Eur Urol.* 2024 December;87(1). doi: 10.1016/j.eururo.2024.11.013.
- Ferlay J, Laversanne M, Ervik M. Global Cancer Observatory: cancer tomorrow [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2020. Available from: <https://gco.iarc.fr/tomorrow>.
- Yefimenko OV, Fedorenko ZP, Sumkina OV, Ryzhov A, Goulak L. Cancer in Ukraine, 2022-2023: Incidence, mortality, indicators of oncological service activity [Internet]. *Bull National Cancer Registry Ukr N 25.* Kropyvnytskyi: Polium; 2024. 65 p. Available from: http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_25/index_e.htm.
- Pirola GM, Castellani D, Orecchia L, Giuliani C, Gubbiotti M, Rubiotta E, et al. Transperineal US-MRI fusion-guided biopsy for the detection of clinical significant prostate cancer: A systematic review and meta-analysis comparing cognitive and software-assisted technique. *Cancers (Basel).* 2023;15(13):3443. doi: 10.3390/cancers15133443.
- Fusco R, Sansone M, Granata V, Setola SV, Petrillo A. A systematic review on multiparametric MR imaging in prostate cancer detection. *Infect Agent Cancer.* 2017;12:57. doi: 10.1186/s13027-017-0168-z.
- Draisma G, Etzioni R, Tsodikov A, Mariotto A, Wever E, Gulati R, et al. Lead time and overdiagnosis in prostate-specific antigen screening: importance of methods and context. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101(6):374-83. doi: 10.1093/jnci/djp001.
- Croswell JM, Kramer BS, Kreimer AR, Prorok PC, Xu JL, Baker SG, et al. Cumulative incidence of false-positive results in repeated, multimodal cancer screening. *Ann Fam Med.* 2009;7(3):212-22. doi: 10.1370/afm.942.
- Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med.* 2009;360(13):1320-8. doi: 10.1056/NEJMoa0810084.
- Jahnen M, Amiel T, Wagner T, Kirchhoff F, Büchler JW, Düwel C, et al. Does experience change the role of systematic biopsy during MRI-fusion biopsy of the prostate? *World J Urol.* 2023;41(10):2699-705. doi: 10.1007/s00345-023-04564-z.
- Leow JJ, Koh SH, Chow MW, Loke W, Salada R, Hong SK, et al. Can we omit systematic biopsies in patients undergoing MRI fusion-targeted prostate biopsies? *Asian J Androl.* 2023;25(1):43-9. doi: 10.4103/aja.2021128.
- Mottet N, Cornford P. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG guidelines on prostate cancer. Arnhem: EAU Guidelines Office; 2022. 229 p.
- Rastinehad AR, Abboud SF, George AK, Frye TP, Ho R, Chelluri R, et al. Reproducibility of multiparametric magnetic resonance imaging and fusion guided prostate biopsy: Multi-Institutional external validation by a propensity score matched cohort. *J Urol.* 2016;195(6):1737-43. doi: 10.1016/j.juro.2015.12.102.
- Felker ER, Raman SS, Shakeri S, Mirak SA, Bajgirani AM, Kwan L, et al. Utility of restriction spectrum imaging among men undergoing first-time biopsy for suspected prostate cancer. *AJR Am J Roentgenol.* 2019;213(2):365-70. doi: 10.2214/AJR.18.20836.
- Ma TM, Lamb JM, Casado M, Wang X, Basehart TV, Yang Y, et al. Magnetic resonance imaging-guided stereotactic body radiotherapy for prostate cancer (mirage): a phase iii randomized trial. *BMC Cancer.* 2021;21(1):538. doi: 10.1186/s12885-021-08281-x.
- Wagensveld IM, Osses DF, Groenendijk PM, Zijta FM, Busstra MB, Rociu E, et al. A prospective multicenter comparison study of risk-adapted ultrasound-directed and magnetic resonance imaging-directed diagnostic pathways for suspected prostate cancer in biopsy-naïve men. *Eur Urol.* 2022;82(3):318-26. doi: 10.1016/j.eururo.2022.03.003.
- Rai BP, Mayerhofer C, Somani BK, Kallidonis P, Nagele U, Tokas T. Magnetic resonance imaging/ultrasound fusion-guided transperineal versus magnetic resonance imaging/ultrasound fusion-guided transrectal prostate biopsy-a systematic review. *Eur Urol Oncol.* 2021;4(6):904-13. doi: 10.1016/j.euo.2020.12.012.
- Uleri A, Baboudjian M, Tedde A, Gallioli A, Long-Depaquit T, Palou J, et al. Is there an impact of transperineal versus transrectal magnetic resonance imaging-targeted biopsy in clinically significant prostate cancer detection rate? A systematic review and meta-analysis. *Eur Urol Oncol.* 2023;6(6):621-8. doi: 10.1016/j.euo.2023.08.001.
- Turchi B, Lombardo R, Franco A, Tema G, Nacchia A, Cicione A, et al. Residents and consultants have equal outcomes when performing transrectal fusion biopsies: A randomized clinical trial. *Curr Oncol.* 2024;31(2):747-58. doi: 10.3390/curroncol31020055.

20. Barrett T, Turkbey B, Choyke PL. PI-RADS version 2: what you need to know. Clin Radiol. 2015;70(11):1165-76. doi: 10.1016/j.crad.2015.06.093.
21. McNeal JE. The zonal anatomy of the prostate. The Prostate. 1981;2(1):35-49. doi: 10.1002/pros.2990020105.
22. Porpiglia F, Checcucci E, DE Cillis S, Piramide F, Amparore D, Piana A, et al. A prospective randomized controlled trial comparing target prostate biopsy alone approach vs. target plus standard in naïve patients with positive mpMRI. Minerva Urol Nephrol. 2023;75(1):31-41. doi: 10.23736/S2724-6051.22.05189-8.
23. Siddiqui MM, George AK, Rubin R, Rais-Bahrami S, Parnes HL, Merino MJ, et al. Efficiency of prostate cancer diagnosis by MR/ultrasound fusion-guided biopsy vs standard extended-sextant biopsy for mr-visible lesions. J Natl Cancer Inst. 2016;108(9):djw039. doi: 10.1093/jnci/djw039.
24. Hamid S, Donaldson IA, Hu Y, Rodell R, Villarini B, Bonmati E, et al. The smarttarget biopsy trial: a prospective, within-person randomised, blinded trial comparing the accuracy of visual-registration and magnetic resonance imaging/ultrasound image-fusion targeted biopsies for prostate cancer risk stratification. Eur Urol. 2019;75(5):733-40. doi: 10.1016/j.eururo.2018.08.007.
25. Zhang Q, Qiu T, Zhuang H, Ren Y, Ling W, Luo Y. Transrectal contrast-enhanced ultrasound-guided transperineal core-needle biopsy versus endoscopic forceps biopsy in the diagnosis of complex rectal lesions. Quant Imaging Med Surg. 2024;14(4):2762-73. doi: 10.21037/qims-23-1451.
26. Maruf M, Fascelli M, George AK, Siddiqui MM, Kongnyuy M, DiBianco JM, et al. The prostate cancer prevention trial risk calculator 2.0 performs equally for standard biopsy and MRI/US fusion-guided biopsy. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2017;20(2):179-85. doi: 10.1038/pcan.2016.46.
27. Lim LY, Tan GH, Zainuddin ZM, Fam XI, Goh EH, Syaris OS, et al. Prospective evaluation of using multiparametric magnetic resonance imaging in cognitive fusion prostate biopsy compared to the standard systematic 12-core biopsy in the detection of prostate cancer. Urol Ann. 2020;12(3):276-82. doi: 10.4103/UA.UA_98_19.
28. Rakauskas A, Peters M, Martel P, van Rossum PSN, La Rosa S, Meuwly JY, et al. Do cancer detection rates differ between transperineal and transrectal micro-ultrasound mpMRI-fusion-targeted prostate biopsies? A propensity score-matched study. PLoS One. 2023;18(1):e0280262. doi: 10.1371/journal.pone.0280262.
29. Klotz L, Chin J, Black PC, Finelli A, Anidjar M, Machado A, et al. Magnetic resonance imaging-targeted versus systematic prostate biopsies: 2-year follow-up of a prospective randomized trial (PRECISE). Eur Urol Oncol. 2024;7(3):456-461. doi: 10.1016/j.euo.2023.09.013.
30. Gereta S, Hung M, Alexanderani MK, Robinson BD, Hu JC. Evaluating the learning curve for in-office freehand cognitive fusion transperineal prostate biopsy. Urology. 2023;181:31-7. doi: 10.1016/j.urology.2023.08.005.
31. Pang C, Wang M, Hou HM, Liu JY, Zhang ZP, Wang X, et al. Cognitive magnetic resonance imaging-ultrasound fusion transperineal targeted biopsy combined with randomized biopsy in detection of prostate cancer. World J Clin Cases. 2021;36(9):11183-92. doi: 10.12998/wjcc.v9.i36.11183.

Стаття надійшла до редакції 03.02.2025. – Дата першого рішення 10.02.2025. – Стаття подана до друку 13.03.2025

Perioperative effects of neoadjuvant androgen-deprivation therapy prior to radical prostatectomy: comparative study

Y. I. Afanasiev, R. O. Danylets, V. M. Grygorenko, O. V. Shulyak

SI "Academician O. F. Vozianov Institute of Urology of NAMS of Ukraine", Kyiv

The objective: to analyze effects of neoadjuvant androgen-deprivation therapy (NADT) prior to radical prostatectomy (RP) on perioperative outcomes with identification of its safety profile.

Materials and methods. From January 2015 to December 2021, we collected retrospective data of patients with prostate cancer (PCa) who underwent RP to assess perioperative and pathological outcomes. The data included age, body mass index (BMI), serum prostate-specific antigen (PSA) level, clinical stage, NADT usage, time of surgical intervention, estimated blood loss (EBL), perioperative complications, blood transfusion rate (BTR), length of hospital stay, pathological stage, Gleason score (GS) of the biopsy and pathological specimen, surgical margin and lymph node status.

Results. Of the 175 RP's performed, 84 (48%) were in NADT group and 91 (52%) were in comparison group. The time of surgical intervention, EBL, BTR, length of hospital stay did not differ statistically significantly between the groups. Nevertheless, rate of positive surgical margin (PSM) was statistically significant lower in NADT group (10.7 vs 52.7%, $p < 0.001$) rather than in comparison group.

Conclusions. NADT prior to RP did not increase the rate of perioperative complications and did not significantly impact perioperative outcomes. However, it was associated with improved pathological outcomes.

Keywords: prostate cancer, neoadjuvant androgen-deprivation therapy, radical prostatectomy, laparoscopic, endoscopic extraperitoneal, perioperative outcomes.

Вплив неоад'ювантної андроген-деприваційної терапії перед радикальною простатектомією на периопераційний перебіг: порівняльне дослідження

Є. І. Афанас'єв, Р. О. Данилець, В. М. Григоренко, О. В. Шуляк

Мета: ціллю цього дослідження було проаналізувати вплив неоад'ювантної андроген-деприваційної терапії (НАДТ) перед радикальною простатектомією (РПЕ) на периопераційний перебіг та визначити профіль її безпеки.

Матеріали та методи. З січня 2015 по грудень 2021 року було зібрано ретроспективні дані від пацієнтів, хворих на рак передміхурової залози, яким проведено РПЕ для оцінки периопераційних та патологічних результатів. Зібрана інформація включала вік, індекс маси тіла, рівень простатоспецифічного антигену, клінічну стадію, застосування НАДТ, тривалість хірургічного втручання (ХВ), об'єм крововтрати (ОК), периопераційні ускладнення, частоту гемотрансфузій (ЧГ), тривалість стаціонарного лікування, патологічну стадію, індекс Глісона після біопсії та ХВ, статус хірургічного краю та лімфатичних вузлів.

Результати. У дослідження було включено 175 пацієнтів, яким виконано РПЕ: 84 (48%) були в групі НАДТ, а 91 (52%) – у групі порівняння. Час ХВ, ОК, ЧГ, а також термін перебування на стаціонарному лікуванні статистично вірогідно не відрізнялися між групами. Проте частота позитивного хірургічного краю була значно нижча в групі НАДТ (10,7 проти 52,7%, $p < 0,001$), ніж в групі контролю.

Висновки. НАДТ перед РПЕ не підвищує ризик інтраопераційних ускладнень та не впливає на загальні периопераційні результати, але знижує частоту несприятливих патологічних знахідок.

Ключові слова: рак передміхурової залози, неоад'ювантна андроген-деприваційна терапія, радикальна простатектомія, лапароскопічна, ендоскопічна екстраперитонеальна, периопераційні результати.

Prostate cancer (PCa) is a geographically variable disease, ranking as the most common cancer in men in some countries [1] and the second most common in others [2]. It is also the second leading cause of cancer-related death among men globally. In Ukraine, according to data from the National Cancer Registry, there were 7,220 newly diagnosed cases of PCa from 2021 to 2022, marking an 11.4% increase compared to 2020 [3]. Radical prostatectomy (RP) is the standard of care in the management of localized, and potential component of multimodal treatment strategy of locally-advanced

PCa. This surgery can be performed through various approaches, including open radical prostatectomy (ORP), laparoscopic (LRP), endoscopic extraperitoneal (EERP) and robotic (RRP) techniques [4, 5].

Androgen-deprivation therapy (ADT) is an essential component of an alternative, equally effective option for initial local therapy in the form of external beam radiotherapy (EBRT) for treating both the aforementioned forms PCa [4–6], as well as in adjuvant and/or salvage approaches in cases of adverse pathological features and/or disease progression following RP [7].

Neoadjuvant androgen-deprivation therapy (NADT) prior to RP remains a controversial treatment option [8]. Previous studies have demonstrated improvements in surgical margin status and a reduction in the frequency of positive lymph nodes (PLN), however, these advantages have not been extrapolated to long-term oncological outcomes. Furthermore, prolonged use of ADT is associated with the development of side effects: metabolic syndrome, osteoporosis, gynecomastia, anemia, and an increased risk of cardiovascular mortality [9, 10]. Consequently, current clinical guidelines do not recommend the use of NADT prior to RP [4, 5].

Over the past decade, scientific literature has reported that cases of complete pathological response (pT0) under the influence of NADT are associated with improved progression-free survival and a reduced risk of cancer-specific mortality [11–15]. This has consequently increased scientific interest in studying this treatment option. Furthermore, due to Russia's full-scale invasion of Ukraine, many patients with PCa are unable to receive highly specialized medical care in a timely and comprehensive manner, further highlighting the relevance of studying the application of NADT prior to RP.

The objective: to analyze the impact of NADT prior to RP on perioperative outcomes and to determine the safety profile of its application.

MATERIALS AND METHODS

This study is a non-randomized, retrospective, single-center study conducted in accordance with the Helsinki Declaration of the World Medical Association on "Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects" and approved by the Bioethics Committee of the SI "Academician O. F. Vozianov Institute of Urology of NAMS of Ukraine" (Protocol N 6 dated December 14, 2023).

A total of 994 medical records of patients with PCa who underwent RP at the SI "Academician O. F. Vozianov Institute of Urology of NAMS of Ukraine" between January 2015 and December 2021 were analyzed. Among them, 114 received NADT, and from this cohort, 84 patients who met the inclusion criteria were included in the study group. The comparative group consisted of 91 patients who did not receive neoadjuvant therapy and also met the inclusion criteria.

Androgen deprivation therapy

In this study gonadotropin-releasing hormone analogues such as leuprolide, goserelin and triptorelin were used for ADT. The choice for medication depended on the surgeon preference.

The duration of NADT varied from 1 to 12 months. The decision was made upon the discussion between patients and physicians. Since the specific criteria for selection have not been officially stated, we typically advise the NADT for those patients associated with high or very high risk of disease progression or patient hesitated in choosing a treatment method.

Inclusion criteria:

1. Confirmed diagnosis of clinical PCa with a stage of $\leq T4$ prior to initial systemic and local treatment based on magnetic resonance imaging (MRI).

2. Availability of data before the initiation of primary therapy regarding:
 - Gleason score (GS) after biopsy;
 - Presence of data on prostate-specific antigen (PSA) levels;
 - Availability of data on prostate volume (PV) determined by MRI and/or transrectal ultrasound (TRUS).
3. Availability of data of PV after NADT determined by MRI and/or TRUS.
4. Availability of data on RP: method, duration, intraoperative estimated blood loss, hemotransfusion, and intraoperative complications.

Exclusion criteria:

1. Presence of oligometastatic and/or metastatic PCa.
2. Intermittent ADT prior to surgical treatment.
3. Radiation and/or systemic chemotherapy in the medical history prior to RP.
4. NADT with anti-androgen drugs in monotherapy mode.
5. Lack of or insufficient data in medical records.

Baseline characteristics and preoperative parameters

The following data were collected from all patients: age, body mass index (BMI), PSA (ng/ml), clinical stage (TNM classification), GS after biopsy, and risk group classification (National Comprehensive Cancer Network (NCCN) classification).

Perioperative outcomes

Perioperative outcomes included: duration of surgery (minutes), estimated blood loss (EBL) (ml), perioperative complications, which included the rate of blood transfusions (RBT), damage to the bladder, rectum, ureter, intestine, or major vessels.

Pathological outcomes

All macroscopic specimens were examined by an experienced pathologist according to the clinical guidelines of the NCCN, reporting on pathological stage, GS, as well as surgical margin status and lymph nodes. A positive surgical margin (PSM) was defined as the presence of tumor cells extending beyond the surface of the examined macroscopic specimen.

Statistical analysis

A descriptive analysis of the data was conducted. The Mann–Whitney test was used to determine the statistically significant differences between the medians (interquartile range) of the parameters in the study groups. Categorical variables were analyzed using the χ^2 test (Pearson's criterion) and Two-Way ANOVA. Before performing the Two-Way ANOVA, Levene's test of equality of error variances was conducted. A p-value > 0.05 was considered indicative of homogeneity of variances. Statistical processing of the data was performed using IBM SPSS Statistics 22 software, with p values < 0.005 considered statistically significant.

RESULTS AND DISCUSSION

Demographic data and preoperative parameters are presented in Table 1. The NADT group and the comparison group did not statistically differ in median age (64.5 vs 65 years; $p = 0.734$), BMI (27.8 vs 27.2 kg/m²; $p = 0.202$), clinical stage ($\chi^2 = 7.1$; $p = 0.213$), initial PSA level (20.9 vs 18.6 ng/ml; $p = 0.258$) and GS af-

ter biopsy ($\chi^2 = 7.2$; $p = 0.217$). No statistically significant difference was found between the studied groups regarding the risk stratification of individual patients ($\chi^2 = 7.2$; $p = 0.125$). However, the preoperative PV was statistically significantly smaller in the NADT group (36.1 [11.2–164.2] vs 43.2 [45–56.6] cm³; $p < 0.004$), and there was a statistically significant difference between the two study groups regarding the techniques of RP ($\chi^2 = 16.2$; $p < 0.001$).

Perioperative results (Table 2) demonstrated that the duration of surgical intervention (200 vs 210 minutes; $p = 0.553$), EBL (200 vs 200 ml; $p = 0.816$), and complication rate (7.1 vs 4.4%; $\chi^2 = 0.612$; $p = 0.324$) did not significantly differ. No statistically significant differences were noted between the NADT group and the control group regarding the frequency of adjacent organ injury (2.4 vs 2.2%; $\chi^2 = 2.2$; $p = 0.519$) and the length of hospital stay (20 vs 19 days; $p = 0.174$).

Pathological results (Table 3) revealed that the pathological stage ($\chi^2 = 13.2$; $p = 0.039$) and the PSM rate (10.7 vs 52.7%; $\chi^2 = 35.1$; $p < 0.001$) were significantly lower in the NADT group than in the comparative group, while there was no statistically significant difference between the study groups regarding the pathological GS

($\chi^2 = 6.6$; $p = 0.244$) and the rates of positive lymphnodes (PL) (19 vs 23%; $\chi^2 = 0.425$; $p = 0.321$).

Subgroup analysis of perioperative results (Table 4) showed that EBL did not statistically significantly differ based on whether the PCa was localized or locally advanced, nor did the use of NADT. Specifically, the EBL for localized PCa was 277.7 ± 221.8 vs 323.30 ± 229.21 , and for locally advanced PCa, it was 279.8 ± 175.3 vs 304.1 ± 209.5 respectively, with $F = 0.99$; $p = 0.753$. Similarly, surgery duration did not differ based of PCa form and NADT use ($F = 0.086$; $p = 0.770$).

However, Table 5 showed that, the surgical technique of RP: ORP (372.2 vs 411.1 ml), LRP (260.3 vs 225.5 ml), EERP (244.2 vs 342.4 ml) had a significant effect on EBL. These differences were statistically significant ($F = 5.7$; $p = 0.004$). In contrast, the use of NADT did not have a statistically significant effect on this parameter ($F = 1$; $p = 0.318$).

Neoadjuvant systemic therapy before surgical intervention is standard in treating solid tumors of various localizations (breast, rectum, and bladder), which increases the resectability of tumors while reducing the rates of PSM, subsequently improving perioperative outcomes and distant oncological results [11].

Table 1

Demographic data and preoperative parameters of NADT and comparative groups

Demographic data	NADT group (n = 84)	Comparative group (n = 91)	p-value
Clinical parameters			
ORP, n (%)	29 (34.5)	9 (10.0)	< 0.001 ^{x2}
LRP, n (%)	29 (34.5)	49 (54.0)	
EERP, n (%)	26 (31.0)	33 (36.0)	
Age (years), median (range)	64.5 (48–78)	65 (51–77)	0.734*
BMI (kg/m ²), median (range)	27.8 (21.6–40.2)	27.2 (20.1–40.6)	0.202*
PSA (ng/ml), median (range)	20.9 (2.7–242.0)	18.6 (2.5–163.5)	0.258*
Prostate Volumes (cm ³), median (range)	36.1 (11.2–164.2)	43.2 (45.0–56.6)	0.004*
Clinical stage, n (%)			
T2a	5 (6.0)	4 (4.4)	0.213 ^{x2}
T2b	6 (7.0)	11 (12.1)	
T2c	43 (51.2)	52 (57.1)	
T3a	4 (4.8)	8 (8.8)	
T3b	24 (28.6)	16 (17.6)	
T4	2 (2.4)	0	
GS after biopsy, n (%)			
GS ≤ 6	28 (33.3)	30 (33.0)	0.217 ^{x2}
GS = 3 + 4 (7A)	25 (29.8)	33 (36.3)	
GS = 4 + 3 (7A)	13 (15.5)	6 (6.6)	
GS = 4 + 4 (8)	11 (13.1)	11 (12.0)	
GS = 4 + 5 (9A)	4 (4.8)	7 (7.7)	
GS = 5 + 4 (9B)	3 (3.5)	1 (1.1)	
GS = 5 + 5 (10)	0 (0)	3 (3.3)	
NCCN stratification group, n (%)			
Low	1 (1.2)	–	0.125 ^{x2}
Intermediate favorable	11 (13.1)	20 (22.0)	
Intermediate unfavorable	15 (17.8)	19 (20.9)	
High	21 (25.0)	28 (30.8)	
Very high	36 (42.9)	24 (26.3)	

Notes: * – comparison of groups by Mann–Whitney test; ^{x2} – comparison of categorical variables by χ^2 -test; ORP – open radical prostatectomy; LRP – laparoscopic radical prostatectomy; EERP – endoscopic extraperitoneal radical prostatectomy; NADT – neoadjuvant androgen-deprivation therapy; BMI – body mass index, PSA – prostate-specific antigen; GS – Gleason score.

Table 2

Perioperative parameters of NADT and comparative groups

Perioperative Parameters	NADT group, n = 84	Comparative group, n = 91	p-value
Operative time (min), median (range)	200 (105–435)	210 (120–420)	0.553*
Estimated blood loss (ml), median (range)	200 (50–1200)	200 (50–800)	0.816*
Hemotransfusion rate, n (%)	6 (7.1)	4 (4.4)	0.324 ^{x2}
Adjacent organ injury, n (%)			
Rectum	1 (1.2)	1 (1.1)	0.519 ^{x2}
Ureters	1 (1.2)	–	
Urinary bladder	–	–	
Major vessels	–	1 (1.1)	
Length of hospital stay (days), median (range)	20 (5–41)	19 (8–65)	0.174*

Notes: * – comparison of groups by Mann–Whitney test; ^{x2} – comparison of categorical variables by ^{x2}-test; NADT – neoadjuvant androgen-deprivation therapy.

Table 3

Pathological outcomes of NADT and comparative groups

Pathological Parameters	NADT Group, n = 84	Comparative Group, n = 91	p-value
Pathological Stage, n (%)			
T ₀	1 (1.2)	–	0.039 ^{x2}
T _{2a}	7 (8.3)	2 (2.2)	
T _{2b}	8 (9.5)	4 (4.4)	
T _{2c}	36 (42.8)	35 (38.5)	
T _{3a}	5 (6.0)	17 (18.7)	
T _{3b}	26 (31.0)	33 (36.2)	
T ₄	1 (1.2)	–	
Pathological GS, n (%)			
GS ≤ 6	26 (30.9)	21 (23.0)	0.244 ^{x2}
GS = 3 + 4 (7A)	31 (37.0)	32 (35.2)	
GS = 4 + 3 (7A)	16 (19.1)	20 (22.0)	
GS = 4 + 4 (8)	4 (4.7)	10 (11.0)	
GS = 4 + 5 (9A)	3 (3.6)	7 (7.7)	
GS = 5 + 4 (9B)	4 (4.7)	1 (1.1)	
GS = 5 + 5 (10)	–	–	
Positive surgical margin, n (%)	9 (10.7)	48 (52.7)	< 0.001 ^{x2}
Positive lymph node, n (%)	16 (19.0)	21 (23.0)	0.321 ^{x2}

Notes: * – comparison of groups by Mann–Whitney test; ^{x2} – comparison of categorical variables by ^{x2}-test; NADT – neoadjuvant androgen-deprivation therapy; GS – Gleason score.

Table 4

Estimated blood loss and operative time according to PCa form in NADT and comparative groups

NADT group, n = 84		Comparative group, n = 91		p-value
Localized PCa, n = 54	Locally advanced PCa, n = 30	Localized PCa, n = 67	Locally advanced PCa, n = 24	
Estimated Blood Loss (ml), mean (± SD)				
277.7 ± 221.8	323.30 ± 229.21	279.8 ± 175.3	304.1 ± 209.5	0.753 ^A
Operative time (min), mean (± SD)				
209.7 ± 56.5	205.1 ± 39.4	212.6 ± 53.2	213.1 ± 50.1	0.770 ^A

Notes: ^A – comparison of NADT and comparative groups according to disease form by Two-Way ANOVA test; PCa – prostate cancer; NADT – neoadjuvant androgen-deprivation therapy.

Table 5

Estimated blood loss according to variant of surgical approach and NADT usage

Surgical approach	Estimated blood loss (ml) mean (± SD)		p-value
	NADT group, n = 84	Comparative group, n = 91	
ORP	372.2 ± 202.9	411.1 ± 116.6	0.318 ^{A1}
LRP	260.3 ± 264.7	225.5 ± 151.4	0.004 ^{A2}
EERP	244.2 ± 176.8	342.4 ± 210.3	0.157 ^{A3}

Notes: ^{A1} – the significance of the impact of treatment measures on expected blood loss was assessed by Two-Way ANOVA test (^{A1} – neoadjuvant androgen-deprivation therapy usage; ^{A2} – variant of surgical approach; ^{A3} – sum impact of neoadjuvant androgen-deprivation therapy usage and variant of surgical approach); ORP – open radical prostatectomy; LRP – laparoscopic radical prostatectomy; EERP – endoscopic extraperitoneal radical prostatectomy; NADT – neoadjuvant androgen-deprivation therapy.

The use of ADT causes biological changes in prostate tumors that contribute to reduced oncocyte progression and survival. This is accompanied by metabolic changes, particularly the atrophy of intact prostate tissue, apoptosis of tumor cells, and a decrease in PSA levels. Clinically, these effects are confirmed by the smaller prostate volume in the NADT group (36.1 vs 43.2 cm³; $p < 0.005$) compared to the comparative group in this study.

In the conducted study, no improvements regarding the duration of surgical intervention ($p = 0.553$), EBL ($p = 0.816$), or complication rates ($p = 0.324$) were demonstrated. However, it is worth noting that the number of ORP procedures was performed more frequently in the NADT group (34.5 vs 10%; $p < 0.001$), and the EBL in this type of surgery was higher (372.2 vs 411.1 ml; $p = 0.004$), which explains the absence of improvements regarding this parameter. Moreover, literature data suggest that the use of NADT can improve perioperative outcomes, including the duration of surgical intervention, EBL, and complication rates. For example, Sun et al. reported a reduction in the duration of intervention (108.9 vs 118.5 minutes; $p = 0.007$) and EBL (110.7 vs 138.2 ml; $p < 0.001$), Sangkum et al. reported 185 vs 195 minutes ($p < 0.018$) and 300 vs 500 ml ($p < 0.001$), and Hu et al. reported 115 vs 145 minutes ($p < 0.005$) and 50 vs 100 ml ($p = 0.0263$) respectively [16–18]. The length of hospital stay also did not differ significantly between the two study groups. Additionally, this parameter in this study differs from those published by Sangkum et al. – 6 days and Wallerstedt et al. – 3.3 days [17, 19], long hospital stay in this study caused by the fact that in the institution where the study was conducted, discharge from hospital occurs after a full rehabilitation period.

Analysis of pathological outcomes did not reveal statistically significant differences between study groups regarding the pathological GS. However, literature data suggests that the use of NADT either results in no difference or even higher values for this parameter [17, 20]. It is important to note that the use of ADT in this cohort of patients results in changes in cellular structure, which may prevent adequate assessment of the GS and consequently reduce its prognostic potential as a predictor of subsequent disease progression [21]. Moreover, our study revealed a statistically significant difference in pathological stage ($p < 0.05$) between the study groups, primarily due to its reduction in the NADT group. Additionally, in one patient from the NADT group, no tumor cells were found, indicating complete pathological response [13, 14], which according to

literature data is a predictor of favorable progression-free survival following radical prostatectomy [22].

One of the first documented improvements due to NADT is a reduction in the frequency of PSM. Some researchers report a decrease in its frequency in the NADT group [8, 12, 16, 18], while others show different results regarding PSM but note a reduction in the frequency of PL [23]. In this study, the PSM rate in the NADT group was significantly lower (10.7 vs 52.7%; $p < 0.001$) than in the comparative group; however, no statistically significant difference was noted in the frequency of PL ($p = 0.321$). Therefore, PSM are an unfavorable pathological feature that significantly increases the risk of biochemical recurrence following RP. However, it should be noted that the morphological changes in the prostate caused by ADT do not allow for definitive conclusions regarding the influence of this parameter in the context of NADT on the further course of the disease.

It is important to note that the studied patient groups were homogeneous not only concerning clinical parameters (except prostate volume) but also regarding their stratification into risk groups. A satisfactory safety profile of NADT prior to RP creates the conditions for the formulation of an expanded design for further studies on this issue, with adequate evaluation of distant oncological outcomes and the development of individualized approaches to this type of therapy.

This study has some limitations. One of them is its retrospective design. The second limitation is the lack of a unified approach to prescribing ADT, which was done solely based on the decision of individual physicians, usually outside the facility where the surgical interventions were performed. The third no less important point is that the surgical interventions were performed by different surgeons, which increases the possibility of discrepancies in the assessment of results.

CONCLUSIONS

This study demonstrated that the use of NADT prior to RP does not increase the risk of intraoperative complications and does not significantly affect the perioperative course. Moreover, the application of neoadjuvant therapy potentially reduces estimated blood loss, leads to a reduction in tumor volume in the prostate with a subsequent decrease in pathological stage, improves tumor resectability, and reduces the frequency of positive surgical margins. Further prospective studies aimed at detailing the impact of the type and duration of ADT are necessary to evaluate the true influence of NADT not only on the perioperative course but also on distant oncological outcomes in general.

Information about the authors

Afanasiev Yevhenii I. – SI “Academician O. F. Vozianov Institute of Urology of NAMS of Ukraine”, Kyiv. *E-mail:* evhenii.afanasev@gmail.com

ORCID: 0000-0003-1103-8971

Danylets Rostyslav O. – SI “Academician O. F. Vozianov Institute of Urology of NAMS of Ukraine”, Kyiv. *E-mail:* danyletsmd@gmail.com

ORCID: 0000-0001-5381-4495

Grygorenko Vyacheslav M. – SI “Academician O. F. Vozianov Institute of Urology of NAMS of Ukraine”, Kyiv. *E-mail:* grygorenkosl@gmail.com

ORCID: 0000-0003-3282-3709

Shulyak Oleksandr V. – SI “Academician O. F. Vozianov Institute of Urology of NAMS of Ukraine”, Kyiv. *E-mail:* avshulyak@hotmail.com

ORCID: 0000-0002-6920-2212

Відомості про авторів

- Афанас'єв Євгеній Ігорович** – ДУ «Інститут урології ім. академіка О. Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ.
E-mail: evhenii.afanasev@gmail.com
 ORCID: 0000-0003-1103-8971
- Данилець Ростислав Олегович** – ДУ «Інститут урології ім. академіка О. Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ.
E-mail: danyletsmd@gmail.com
 ORCID: 0000-0001-5381-4495
- Григоренко В'ячеслав Миколайович** – ДУ «Інститут урології ім. академіка О. Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ.
E-mail: grygorenkosl@gmail.com
 ORCID: 0000-0003-3282-3709
- Шуляк Олександр Владиславович** – ДУ «Інститут урології ім. академіка О. Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ.
E-mail: avshulyak@hotmail.com
 ORCID: 0000-0002-6920-2212

REFERENCES

- McClintock TR, von Landenberg N, Cole AP, Lipsitz SR, Gild P, Sun M, et al. Neoadjuvant androgen deprivation therapy prior to radical prostatectomy: recent trends in utilization and association with postoperative surgical margin status. *Ann Surg Oncol*. 2019;26(1):297-305. doi: 10.1245/s10434-018-7035-z.
- Ashrafi AN, Yip W, Aron M. Neoadjuvant therapy in high-risk prostate cancer. *Indian J Urol*. 2020;36(4):251-61. doi: 10.4103/iju.115.20.
- National Cancer Institute. Bulletin of the National Cancer. Cancer in Ukraine Incidence, mortality, performance indicators of the oncology service [Internet]. Kyiv: National Cancer Institute. Available from: <http://www.ncrui.inf.ua/publications/index.htm>.
- Schaeffer EM, Srinivas S, Adra N, An Y, Barocas D, Bittling R, et al. Prostate cancer, version 4.2023, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2023;21(10):1067-1096. doi: 10.6004/jnccn.2023.0050.
- Froehner M, Koch R, Graefen M. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and local treatment with curative intent. *Eur Urol*. 2021;79:243-62.
- Siddiqui ZA, Krauss DJ. Adjuvant androgen deprivation therapy for prostate cancer treated with radiation therapy. *Transl Androl Urol*. 2018;7(3):378-89. doi: 10.21037/tau.2018.01.06.
- Dong L, Su Y, Zhu Y, Markowski MC, Xin M, Gorin MA, et al. The European association of urology biochemical recurrence risk groups predict findings on PSMA PET in patients with biochemically recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *J Nucl Med*. 2022;63(2):248-52. doi: 10.2967/jnumed.121.262411.
- Nayak AL, Flaman AS, Mallick R, Lavallée LT, Fergusson DA, Cagiannos I, et al. Do androgen-directed therapies improve outcomes in prostate cancer patients undergoing radical prostatectomy? A systematic review and meta-analysis. *Can Urol Assoc J*. 2021;15(8):269-79. doi: 10.5489/cuaj.7041.
- Muniyan S, Xi L, Datta K, Das A, Teply BA, Batra SK, et al. Cardiovascular risks and toxicity – The Achilles heel of androgen deprivation therapy in prostate cancer patients. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2020;1874(1):188383. doi: 10.1016/j.bbcan.2020.188383.
- Chen DY, Lee CH, Tsai ML, Hsieh MJ, Chuang CK, Pang ST, et al. Cancer therapy-related cardiac dysfunction in patients with prostate cancer undergoing androgen deprivation therapy. *J Am Heart Assoc*. 2023;12(19):e030447. doi: 10.1161/JAHA.123.030447.
- Ryan ST, Patel DN, Parsons JK, McKay RR. Neoadjuvant approaches prior to radical prostatectomy. *Cancer J*. 2020;26(1):2-12. doi: 10.1097/PPO.0000000000000424.
- Akitake N, Shiota M, Obata H, Takeuchi A, Kashiwagi E, Imada K, et al. Neoadjuvant androgen-deprivation therapy with radical prostatectomy for prostate cancer in association with age and serum testosterone. *Prostate Int*. 2018;6(3):104-09. doi: 10.1016/j.pmi.2017.10.002.
- Joung JY, Kim JE, Kim SH, Seo HK, Chung J, Park WS, et al. The prevalence and outcomes of pT0 disease after neoadjuvant hormonal therapy and radical prostatectomy in high-risk prostate cancer. *BMC Urol*. 2015;15:82. doi: 10.1186/s12894-015-0079-5.
- Bostwick DG, Bostwick KC. 'Vanishing' prostate cancer in radical prostatectomy specimens: incidence and long-term follow-up in 38 cases. *BJU Int*. 2004;94(1):57-8. doi: 10.1111/j.1464-410x.2004.04900.x.
- Park J, Jeong IG, Bang JK, Cho YM, Ro JY, Hong JH, et al. Preoperative Clinical and Pathological Characteristics of pT0 Prostate Cancer in Radical Prostatectomy. *Korean J Urol*. 2010;51(6):386-90. doi: 10.4111/kju.2010.51.6.386.
- Sun G, Liang Z, Jiang Y, Ma S, Chen S, Liu R. Clinical analysis of perioperative outcomes on neoadjuvant hormone therapy before laparoscopic and robot-assisted surgery for localized high-risk prostate cancer in a Chinese cohort. *Curr Oncol*. 2022;29(11):8668-76. doi: 10.3390/curroncol29110683.
- Sangkum P, Sirisopana K, Jenjitrant P, Kijvikai K, Pacharatakul S, Leenanupunth C, et al. Neoadjuvant androgen deprivation therapy effects on perioperative outcomes prior to radical prostatectomy: eleven years of experiences at ramathibodi hospital. *Res Rep Urol*. 2021;13:303-12. doi: 10.2147/RRU.S312128.
- Hu JC, Hung SC, Ou YC. Assessments of neoadjuvant hormone therapy followed by robotic-assisted radical prostatectomy for intermediate- and high-risk prostate cancer. *Anticancer Res*. 2017;37(6):3143-50. doi: 10.21873/anticancer.11672.
- Wallerstedt A, Tyrizis SI, Thorsteinsdottir T, Carlsson S, Stranne J, Gustafsson O, et al. Short-term results after robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy compared to open radical prostatectomy. *Eur Urol*. 2015;67(4):660-70. doi: 10.1016/j.euro.2014.09.036.
- Tosco L, Laenen A, Briganti A, Gontoro P, Karnes RJ, Albersen M, et al. The survival impact of neoadjuvant hormonal therapy before radical prostatectomy for treatment of high-risk prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2017;20(4):407-12. doi: 10.1038/pcan.2017.29.
- Wang X, Qi M, Zhang J, Sun X, Guo H, Pang Y, et al. Differential response to neoadjuvant hormonal therapy in prostate cancer: Predictive morphological parameters and molecular markers. *Prostate*. 2019;79(7):709-19. doi: 10.1002/pros.23777.
- Kölleremann J, Caprano J, Budde A, Weidenfeld H, Weidenfeld M, Hopfenmüller W, et al. Follow-up of nondetectable prostate carcinoma (pT0) after prolonged PSA-monitored neoadjuvant hormonal therapy followed by radical prostatectomy. *Urology*. 2003;62(3):476-80. doi: 10.1016/s0090-4295(03)00351-0.
- Liu W, Yao Y, Liu X, Liu Y, Zhang GM. Neoadjuvant hormone therapy for patients with high-risk prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Asian J Androl*. 2021;23(4):429-36. doi: 10.4103/aja.aja_96_20.

Стаття надійшла до редакції 14.02.2025. – Дата першого рішення 21.02.2025. – Стаття подана до друку 24.03.2025

Імуногенез хронічного простатиту в пацієнтів із хронічною інфекцією *C. trachomatis*

В. Є. Дріянська¹, О. В. Шуляк¹, Т. В. Порошина¹, К. Р. Нуріманов¹, А. В. Руденко¹, В. І. Сич², О. О. Шевчук¹, L. DuBuske^{3, 4}

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

²Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

³George Washington University Hospital, Washington, DC, USA

⁴Immunology Research Institute of New England, Gardner, MA, USA

Дослідження окремих ланок імуногенезу простатиту, в тому числі на тлі хронічних інфекцій із резистентністю до терапії та погіршенням якості життя хворих, є актуальним для визначення прогностичних маркерів перебігу та розробки сучасних ефективних індивідуалізованих підходів до терапії.

Мета дослідження: визначити частоту лейкоцитарних антигенів людини (Human Leukocyte Antigen – HLA) у хворих на хронічний простатит із діагностованою хламідійною інфекцією та встановити асоціативні зв'язки цих антигенів із продукцією цитокінів і рівнями антитіл до білків теплового шоку (heat shock protein 60 – HSP60).

Матеріали та методи. За допомогою стандартного мікролімфоцитотоксичного тесту (Terasaki) визначали розподіл HLA у 89 чоловіків, хворих на хронічний простатит (ХП) із хронічним сечостатевою хламідіозом; референтна група – 350 здорових донорів; виявляли як відносний (ВР) (якщо $ВР \geq 2$), так і абсолютний ризик захворювання за формулою: $\sigma = x - y/1 - y$, де x – частота антигену гістосумісності у хворих, y – у здорових, етіологічну фракцію патології визначали, якщо $\sigma > 0,1$.

У пацієнтів методом імуноферментного аналізу досліджували продукцію інтерлейкінів (ІЛ) ІЛ-1, ІЛ-2, TNF- β , IFN- γ та ІЛ-10, у частини пацієнтів досліджували IgG до рекомбінантного HSP60 і визначали значення екстинкції (E_{492}) при розведенні сироватки 1:32.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою пакета програм SPSS for Windows версія 11 та MedStat із використанням параметричних (тест Ст'юдента) або непараметричних критеріїв (Вілкоксона), показників рангової кореляції Спірмена; достовірною вважали різницю при $p < 0,05$.

Результати. У хворих на ХП із хронічним сечостатевою хламідіозом, порівняно з групою здорових, виявлено достовірне підвищення у фенотипі частоти HLA-A10, -A33, -B41, -B51 та -DR4 ($p \leq 0,05$), абсолютний ризик ($\sigma \geq 0,1$) з яких обумовлюють A10 (25 + 26) та B51, а також сполучення A2B21 та A36B13 ($p \leq 0,05$). У групі осіб з HLA-A10 показано достовірне зниження середньої спонтанної продукції прозапальних IFN- γ і TNF- α ($p \leq 0,05$) та підвищення спонтанної та індукованої продукції протизапального ІЛ-10 ($p = 0,011$), що підтверджено достовірно частішим виявленням антигену A10 (%) у фенотипах групи осіб з високою секрецією ІЛ-10 ($p = 0,038$). Середні рівні антитіл до HSP60 у хворих на ХП з наявністю *C. trachomatis* перевищують норму ($p = 0,003$), а антиген B51 достовірно частіше виявлявся в підгрупі з їх меншими (в 4 рази, ніж в інших) рівнями ($p < 0,001$).

Висновки. Висока частота окремих HLA у хворих на хронічний простатит із діагностованою хламідійною інфекцією сечостатевої системи, їх асоціативні зв'язки з продукцією цитокінів і рівнями антитіл до HSP60 дають змогу вважати визначені показники (HLA-A10 (25 + 26), -A33, -B41, -B51 та -DR4, продукцію ІЛ-10, HSP60) вірогідними предикторами й прогностичними маркерами перебігу захворювання для ефективнішої профілактики та лікування.

Ключові слова: хронічний простатит, сечостатевий хламідіоз, HLA, цитокіни, HSP60.

Immunogenesis of chronic prostatitis in patients with chronic *C. trachomatis* infection

V. E. Driianska, O. V. Shulyak, T. V. Poroshina, K. R. Nurimanov, A. V. Rudenko, V. I. Sych, O. O. Shevchuk, L. DuBuske

Study of the links of prostatitis immunogenesis, including against the background of chronic infections, which is accompanied by resistance to therapy and deterioration in the quality of life of patients, is relevant for the determination of prognostic markers of the course and the development of modern effective individualized approaches to therapy.

The objective: to determine the frequency of Human Leukocyte Antigen (HLA) in patients with chronic prostatitis with detected chlamydial infection, and establish their associative relationships with cytokine production and levels of antibodies to heat shock protein 60 (HSP60).

Materials and methods. The distribution of HLA antigens in 89 men with chronic prostatitis (CP) and chronic genitourinary chlamydia infection (CGCh) was studied using the standard microlymphocytotoxic test (Terasaki); reference group – 350 healthy donors. Both relative (RR, if $RR \geq 2$) and absolute risk of the diseases were determined by the formula: $\sigma = x - y/1 - y$, where x is the frequency of histocompatibility antigen in patients, y – in healthy subjects, the etiologic fraction of pathology was determined if $\sigma > 0.1$. In patients, the production of IL-1, IL-2, TNF- β , IFN- γ and IL-10 was studied by the ELISA, some patients were examined for IgG to recombinant HSP60 and the extinction value (E_{492}) was determined when the serum was diluted 1:32.

For statistical processing using the SPSS for Windows software package, version 11 and MedStat using parametric statistical criteria (Student's test) or non-parametric (Wilcoxon test), Spearman's rank correlation; the difference was considered reliable at $p < 0.05$.

The results. A significant increase in the phenotype of HLA-A10, -A33, -B41, -B51 and -DR4 ($p \leq 0.05$), absolute risk ($\sigma \geq 0.1$) of which is determined by A10 (25 + 26) and B51, as well as the combination of A2B21 and A36B13 ($p \leq 0.05$) was found in patients with CP with chronic genitourinary chlamydia, compared to the group of healthy subjects. In the group of persons with HLA-A10, a significant decrease in the average spontaneous production of pro-inflammatory IFN- γ and TNF- α ($p \leq 0.05$) and an increase in spontaneous and induced anti-inflammatory IL-10 ($p = 0.011$) was shown, which was confirmed by a higher % of A10 carriers in group with the highest secretion of IL-10 ($p = 0.038$). Average levels of antibodies to HSP60 in patients with CP with the presence of *C. trachomatis* exceed the norm ($p = 0.003$), and B51 antigen was significantly more often detected in the subgroup with their lower (by 4 times than in others) levels ($p < 0.001$).

Conclusions. The revealed features of HLA in patients with chronic prostatitis with detected chlamydial infection of the genitourinary system and their associative relationships with cytokine production and levels of antibodies to HSP60 make it possible to indicate the defined indicators (HLA-A10 (25 + 26), -A33, -B41, -B51 and -DR4, IL-10, HSP60) as predictors and prognostic markers of the disease course for more effective prevention and treatment.

Keywords: chronic prostatitis, genitourinary chlamydiosis, HLA, cytokines, HSP60.

Фенотиповий спектр лейкоцитарних антигенів гістосумісності людини (human leucocyte antigens – HLA) є найважливішим фактором генетичної сприйнятливості для багатьох патологій, і це актуальний напрямок сучасної імунології [1, 2]. Встановлено певні асоціації інфекційних та аутоімунних захворювань з антигенами гістосумісності [3, 4], вважаємо доцільними подальші дослідження для поглибленого уявлення про механізми виникнення та перебігу захворювань із метою удосконалення наявних методів адекватного лікування хворих.

Хламідії (*C. trachomatis*) – облигатні внутрішньоклітинні грамнегативні бактерії з унікальним життєвим циклом і схильністю викликати хронічні запальні процеси з підвищенням ризику аутоімунних та онкологічних патологій [5–7] із пошкодженням тканин і прогресуванням ускладнень. Відомо, що ліпополісахариди (ЛПС) збудників спонукають моноцити та макрофаги виробляти цитокіни: фактор некрозу пухлин альфа (tumor necrosis factor – TNF- α), трансформувальний фактор росту бета (transforming growth factor – TGF- β), інтерлейкіни (Interleukin IL) -1, -6, -8, -10, -12, -15. *C. trachomatis* має ЛПС на зовнішній мембрані, що може стимулювати макрофаги до експресії різноманітних цитокінів. До того ж ЛПС стимулює імунну відповідь, опосередковану Т-лімфоцитами, що виробляють відповідні цитокіни з різними імунними ефектами: Т-хелпери (Th)1 продукують IL-2, IL-12 та інтерферон гамма (Interferon – IFN- γ), тоді як клітини Th2 – IL-4 та IL-10 [8]. В експериментальних тварин, інфікованих хламідіями, в місці інфікування виявляють підгрупи клітин Th1 (CD4+) і Th2 (CD8+). Зокрема у мишей із дефіцитом CD4+ або CD8+ Т-лімфоцитів через обробку відповідними антигенами або в результаті мутацій у генах CD4, CD8 головного комплексу гістосумісності класу II або b2-мікроглобуліну показано внесок в імуногенез патології кожної з цих двох підгруп – Th1 та Th2 [9].

При ураженні хламідіями епітеліальні клітини людини реагують ур-регуляцією експресії матричної рибонуклеїнової кислоти (мРНК) та секрецією прозапальних цитокінів – IL-1, -6, -8, IFN- γ , а також GRO-альфа, гранулоцитарно-макрофагального колонієстимулювального фактора (GM-CSF). Показано,

що при стимуляції гамма-інтерфероном цитотоксичних лімфоцитів відбувається лізис інфікованих хламідіями клітин, з яких виходять у позаклітинне середовище незрілі та нежиттєздатні проміжні форми хламідій, що лежить в основі звільнення організму від інфекції [9, 10].

Взаємодія будь-якого внутрішньоклітинного паразита (хламідій, цитомегаловірусу та ін.) з клітиною-хазяїном супроводжується гетерогенізацією, формуванням нових антигенів, ідентичних алогенним та ксеногенним. У *C. trachomatis* до числа білкових антигенів входять протеїни теплового шоку (heat shock proteins – HSP), які синтезуються як метаболічно активними формами хламідій, так і інфікованими клітинами хазяїна. HSP наявні в усіх клітинах і навіть експресуються в нормальних умовах, діючи як молекулярні шаперони. На основі їх молекулярної маси виділяють кілька груп протеїнів теплового шоку (HSP100, HSP90, HSP70 та HSP60), які допомагають підтримувати клітинний білковий гомеостаз [11, 12], а також активацію імунної системи у відповідь на вірусні та бактеріальні інфекції [13]. HSP60 відіграє важливу роль у багатьох клітинних процесах: проліферації, апоптозі, міграції та імунній відповіді [14].

Персистувальні форми хламідій продукують мінімальну кількість хламідійних структурних антигенів, але посилюють синтез і визволення хламідійного HSP60 на тлі підвищеного синтезу інфікованою клітиною людини власного HSP60; гомологія HSP60 хламідій та людини коливається від 50 до 80% [15].

Роль *C. trachomatis* у чоловічому безплідді, в тому числі в разі хронічного простатиту (ХП) та хронічного сечостатевого хламідіозу (ХСХ), є предметом постійних дискусій. Через вищеописані механізми, а також перехресну реактивність між епітопами бактеріальних і людських HSP, які беруть участь у багатьох етапах репродуктивного процесу, може відбуватись аутоімунна відповідь із потенційним погіршенням якості сперми та здатності сперматозоїдів до запліднення [16], з ризиком розвитку склерозу та обструкції сім'явипусних шляхів і навіть онкопатології сечостатевої системи [17, 18].

На сьогодні вивчається кореляція між наявністю антитіл до HSP60 та імунопатологічними проявами захворювань, серед яких вважаємо важливими зміни

Таблиця 1

Частота виявлення HLA у хворих на ХП із діагностованою хламідійною інфекцією

HLA	Частота у здорових, %	Частота у хворих, %	ВР
A10 (25 + 26)	21,4	32,5	2,20
A33	0,6	5,6	10,40
B41	0,8	4,5	5,40
B51	1,4	11,2	8,70
DR4	9,0	18,0	2,48

цитокінової ланки імунітету, можливу кореляцію показників із фенотипічними особливостями пацієнтів.

Мета дослідження: визначити частоту HLA у хворих на хронічний простатит із діагностованою хламідійною інфекцією та встановити асоціативні зв'язки цих антигенів із продукцією цитокінів і рівнями анти-тіл до HSP60.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для етіологічної діагностики збудників у чоловіків із ХП використовували методи бактеріоскопії, прямої імунофлуоресценції, імуноферментного аналізу, полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Досліджували сироватку крові на наявність антитіл класів IgA, IgM, IgG до антигенів *C. trachomatis*, епітеліальні зіскрібки сечівника, секрет передміхурової залози та еякулят на наявність у них ДНК *C. trachomatis*, *Mycoplasma genitalium* та *Ureaplasma* spp. методом ПЛР з використанням видоспецифічних праймерів.

Для аналізу розподілу антигенів гістосумісності проводили типування 89 чоловіків, хворих на ХП із ХССХ; референтну групу становили 350 здорових мешканців Києва. HLA визначали за допомогою стандартного мікролімфоцитотоксичного тесту на планшетах Terasaki із застосуванням спеціальної панелі анти-HLA сироваток (20 антигенів локусу A, 31 – локусу B, 9 – DR). Лімфоцити, що підлягали типуванню, виділяли з гепаринізованої периферичної крові шляхом центрифугування у градієнті щільності фікол-верографіну. Достовірність різниці у частоті визначення HLA оцінювали за допомогою критерію хі-квадрат для таблиць 2 × 2. У випадках, коли один із показників був менше ніж 10, для оцінювання достовірності різниці використовували точний метод Фішера. Величину відносного ризику (ВР) захворювання визначали за коефіцієнтом:

$ВР = \frac{ab}{bg}$, де а – кількість хворих, позитивних за цим антигеном; б – число осіб у контролі, негативних за цим антигеном; в – обсяг хворих, негативних за цим антигеном; г – кількісний показник осіб у контролі, позитивних за цим антигеном (значущими вважали показники $ВР > 2,0$) [19].

Етіологічну фракцію (абсолютний або атрибутивний ризик, σ) підраховували за формулою: $\sigma = \frac{x - y}{1 - y}$, де x – частота HLA-антигену у хворих, а у – частота у здорових. Цей показник дає змогу об'єктивно оцінити причинну роль в етіопатогенезі захворювання одного з декількох антигенів-провокаторів, для яких ВР становив $> 2,0$. Достовірним вважали показник $\sigma > 0,1$ [19].

У пацієнтів визначали продукцію прозапальних цитокінів – IL-1, IL-2, TNF- β , IFN- γ – та протизапального IL-10 методом імуноферментного аналізу, у частини пацієнтів досліджували IgG до рекомбінантного HSP60 і визначали показник екстинкції (E_{492}) при розведенні сироватки 1:32 у хворих залежно від наявності/відсутності антигенів-провокаторів.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою пакета програм SPSS for Windows (версія 11) та MedStat із використанням параметричних (тест Стюдента) або непараметричних критеріїв (Вілкоксона), показників рангової кореляції Спірмена; достовірною вважали різницю при $p < 0,05$.

Дослідження виконано в рамках науково-дослідної роботи «Оцінити ефективність та безпечність різних методів лікування чоловіків, хворих на хронічний калькульозний простатит» (2022–2024) із дотриманням принципів біоетики, законодавчих норм і 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

Дослідження продемонстрували достовірне підвищення у чоловіків, хворих на ХП із хронічною хламідійною інфекцією, порівняно з референтною групою здорових, частоти виявлення таких HLA: A10 (25 + 26) ($p = 0,038$), A33 ($p = 0,003$), B41 ($p = 0,049$), B51 ($p < 0,001$) та DR4 ($p = 0,05$) (табл. 1). Етіологічну фракцію становили антигени A10 (25 + 26) – $\sigma = 0,18$ та B51 – $\sigma = 0,10$; інші – A33 ($\sigma = 0,05$), B41 ($\sigma = 0,04$) та DR4 ($\sigma = 0,09$) є антигенами відносного (підвищеного) ризику. Антигеном-протектором ХП + ХССХ є HLA-A1, частота якого у фенотипі хворих достовірно менше, ніж у референтній групі (табл. 2).

Вважаємо описані антигени предикторами хронічного перебігу саме ХССХ, тому що раніше ми визначили HLA-A24 і HLA-B52 маркерами абсолютного ризику саме ХП без ХССХ [20] (див. табл. 2). До того ж проведений нами окремий аналіз хворих на ХП, у яких виявлені *Mycoplasma genitalium* як збудник інфекції (24 хворих), також підтвердив достовірне підвищення у них частоти тільки A24 ($ВР = 3,92$; $p = 0,024$) як ознаки схильності до ХП (без наявності хламідіозу). У пацієнтів із ХП та наявністю *Ureaplasma* spp. (16 хворих) як внутрішньоклітинної (так само як хламідії) інфекції виявлено підвищення частоти антигену A10 (25 + 26) у фенотипі – $ВР = 4,83$; $\sigma = 0,39$ ($p = 0,003$).

Відомо, що ураження хламідійною інфекцією передміхурової залози може призводити до її атрофії та склерозу, що є негативним наслідком і для репродуктивної функції пацієнтів – особливою проблемою для нашої країни. Водночас наші дослідження показали, що до етіологічної фракції склерозу передміхурової залози (СПЗ) належать антигени A24 (це також обумовлює ризик ХП та ХП з аутоімунним компонентом (ХПак)) і A28; а до протекторів СПЗ – A10, B15 і B17 (див. табл. 2).

Таблиця 2

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

HLA	Частота в референтній групі, %	ХП* (n = 290)		ХПак* (50)		СПЗ* (n = 54)		ХП + ХССХ (89)	
		ВР	р	ВР	р	ВР	р	ВР	р
ЛОКУС А									
A1	28	0,87		1,71		0,81		<u>0,48</u>	0,025
A2	49,4	1,24		1,06		0,76		0,54	
A9	20,0	1,17		0,65		0,60		0,75	
A10	17,1	0,91		0,90		<u>0,28</u>	0,023	2,2*	0,038
A23	2,3	1,02		–		–		3,00	0,072
A24	6,3	2,24*	0,005	4,20*	0,004	5,21*	< 0,001	0,34	p = 0,217
A25	9,1	<u>0,39</u>	0,009	0,64		0,58			
A26	6,3	0,75		–	0,047				
A28	8,0	1,32		1,71		2,6*	0,050	1,14	
A33	0,6	0,83		–		–		10,4	0,003
ЛОКУС В									
B5	16,0	0,85		0,58	1,10	1,10		0,82	
B8	13,4	1,60		4,30*	< 0,001	0,52		0,38	0,064
B12	20,9	0,94		1,19		0,97		0,54	
B13	17,4	0,90		1,50		1,66		0,47	0,073
B14	7,1	0,64		–	0,027	1,63		1,11	
B15	9,7	0,68		0,06	0,239	<u>0,35</u>	0,045	0,67	
B16	13,9	<u>0,29</u>	0,010	–	0,046			0,34	0,100
B17	14,3	0,51		<u>0,25</u>	0,035	<u>0,11</u>	0,003	1,12	
B18	8,3	0,71		0,23	0,127			1,25	
B21	5,7	1,56		3,16*	0,043			1,19	
B27	8,3	1,70		0,96		0,70		1,25	
B35	17,1	0,95		1,35		2,30	0,484	0,98	
B41	0,8	–		–		–		5,4	0,049
B51	1,4	0,48	0,609	–		–		8,7*	p < 0,001
B52	0,6	2,86*	0,025	14,5*	0,016	–		–	

Примітки: * – таблиця (частково) та опис її даних публікується з люб'язного дозволу редакції Українського журналу нефрології та діалізу й авторів [20]; р визначали, коли ВР > 2,0 або ≤ 0,5; * – $\sigma \geq 0,1$, етіологічна фракція (якщо $p \leq 0,05$ для $p \leq 10$); підкреслено – ВР в антигені зі зниженою частотою; курсив – тенденція ($0,1 > p \geq 0,05$).

Ці результати свідчать про додатковий ризик розвитку СПЗ за наявності у фенотипі антигенів HLA-A24 і -A28 у хворих на ХП та ХПак, особливо з мікоплазмозом інфекцією (A24 як предиктор хронічного перебігу ураження передміхурової залози мікоплазмами). З іншого боку, у пацієнтів з A10 (25 + 26), як етіологічною фракцією ХП хламідійного (так само як і уреоплазмозного) генезу, цей антиген може відігравати захисну роль щодо розвитку СПЗ як його протектор (див. табл. 2).

Дослідження найбільш частого сполучення антигенів у пацієнтів показали достовірне підвищення ризику ХП + ХССХ у разі наявності A2B21 та A36B13 із тенденцією до підвищення – A2B41, A2B51, A3B13, A3B49, A30B8, що дозволяє прогнозувати ймовірність

розвитку ХП у чоловіків із хламідійною інфекцією (в т. ч. калькульозного); фенотип A2B7 свідчить про тенденцію до зниження цих ризиків (табл. 3).

Проведено також аналіз спонтанної та індукованої продукції прозапальних медіаторів – IL-1, IL-2, TNF- β , IFN- γ та протизапального IL-10 у групах хворих залежно від наявності/відсутності антигенів-провокаторів ХП на тлі ХССХ у чоловіків. Досліджувані поділені на 2 групи: з наявністю HLA-A10 (25 + 26) (24 особи) та без цього антигену у фенотипі (40 осіб). Виявлено достовірне зниження спонтанної продукції прозапальних цитокінів IFN- γ та TNF- α з відсутністю достовірної різниці індукованої продукції, так само як і інших прозапальних медіаторів імунітету в носіїв A10 (рисунок).

Таблиця 3

Частота виявлення сполучень HLA у фенотипі здорових донорів і пацієнтів із ХП та ХССХ

Частота сполучення HLA-антигенів, %		
у пацієнтів	у референтній групі	p
3,37%		
A1B5	5,91	0,546
A3B5	5,38	0,655
A3B15	0	0,058
A3B49	0	0,058
A2B27	4,30	0,990
A2B35	5,38	0,655
A2B41	0	0,058
A2B51	0	0,058
A10B1	5,38	0,655
A10B17	2,69	0,983
A11B7	3,76	0,816
A30B8	0	0,058
4,49%		
A36B13	0	0,018
A2B7	12,36	0,066
A2B14	2,69	0,671
A2B16	1,61	0,313
A2B17	6,99	0,593
A3B7	1,08	0,169
5,62%		
A2B21	0,54	0,024
A2B8	5,91	0,860
A2B13	8,06	0,630
A2B15	3,23	0,537

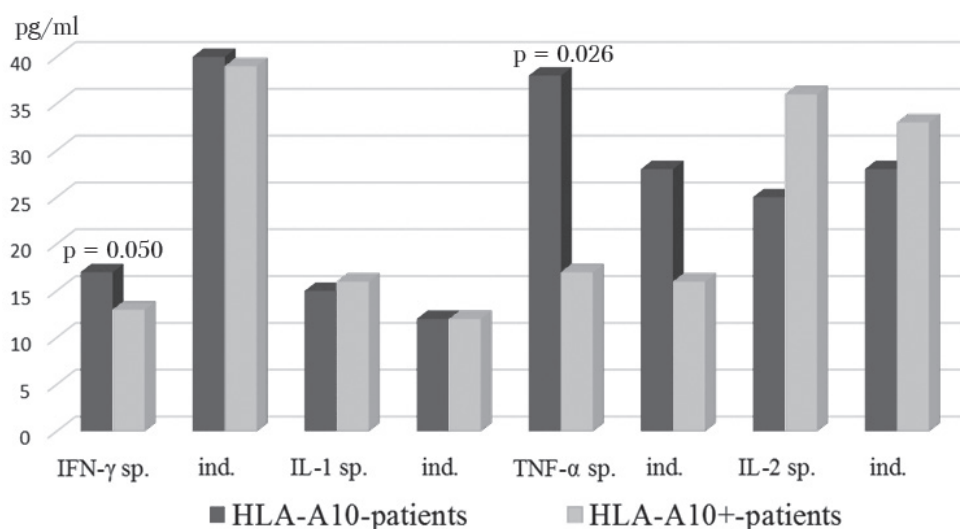
Примітки: підкреслено – ВР в антигені зі зниженою частотою; курсив – тенденція ($0,1 > p \geq 0,05$).

Виявлено достовірне підвищення спонтанної продукції протизапального IL-10 у HLA-A10+ пацієнтів – 366,7 пкг/мл [308,0; 387,9] проти 267,4 пкг/мл [189,9; 360,5] ($p = 0,011$). Різниця середніх рівнів цього цитокіну (так само як і всіх досліджених прозапальних) залежно від наявності HLA-B51 не виявлено – 250,9 пкг/мл [237,0; 334,4] проти 348,4 пкг/мл [260,0; 382,0] ($p = 0,529$) (хоча раніше ми відзначили асоціативний зв'язок між цим антигеном і високим рівнем IL-10 у хворих на ХССХ [21]).

Проведено індивідуальний аналіз залежно від ступеня змін про-/протизапальних цитокінів. Дослідженими групами з найбільш вираженим зниженням/підвищенням, відповідно, були 1-ша група (а, б/с) порівняно з 2-ю групою (а, б/с), до яких увійшли інші пацієнти. До 1-ї групи з вираженим зниженням спонтанної секреції прозапальних цитокінів відносили показники ≤ 15 і ≤ 17 пкг/мл для IFN- γ (1а) та TNF- α (1б) відповідно, до 2-ї групи (а, б) – решта; навпаки, до 1с групи увійшли хворі з найвищим рівнем протизапального IL-10 – ≥ 345 пкг/мл, до 2с групи – решта. Отримано достовірну різницю між всіма групами 1 і 2 (а, б) за середніми даними спонтанної продукції, а для IL-10 – ще й індукованої (табл. 4).

У хворих із найнижчими рівнями спонтанної продукції IFN- γ (≤ 15 пкг/мл – 1а група) виявилися HLA-A10 у 50,0 пацієнтів проти 31,0% у 2а групі ($p = 0,247$); B51 – в 11,5 проти 10,3% ($p = 0,772$); A33 – у 7,7 проти 6,9% ($p = 0,685$). У разі найнижчих рівнів спонтанної продукції TNF- α (≤ 17 пкг/мл – 1б) HLA-A10 зустрічався в 60,0 випадків проти 25,0% ($p = 0,500$). Групи для аналізу асоціації продукції цього цитокіну з антигенами B51 та A33 були недостатньо великими (10 та 16 хворих відповідно).

У групі обстежених із найвищою продукцією IL-10 (≥ 345 пкг/мл – 1с) виявлено достовірне підвищення відносного числа осіб із наявністю антигену A10 у фенотипі – 63 проти 25% у 2с групі ($p = 0,038$), тоді як достовірних зв'язків із B51 та A33



Спонтанна (sp.) та мітоген-індукована (ind.) продукція інтерферону- γ , фактора некрозу пухлин- α та інтерлейкіну-2 клітинами хворих на ХП і ХССХ залежно від наявності антигену A10 (25 + 26) в HLA-фенотипі

Середні показники у хворих на ХП із ХССХ у групах із найнижчою спонтанною продукцією IFN- γ , TNF- α (1a, 1b) та високою спонтанною продукцією IL-10 (1c) порівняно з іншими обстеженими (2a, b, c)

Продукція цитокінів	1-ша група (пкг/мл)	2-га група (пкг/мл)	p
IFN-γ			
Спонтанна	1a – 13,0 [10,5; 13,9]	2a – 17,7 [16,0; 19,8]	p < 0,001
Індукована	43,6 [29,3; 52,6]	38,7 [22,2; 49,2]	p = 0,641
TNF-α			
Спонтанна	1b – 14,7 $\pm$ 1,2	2b – 39,8 $\pm$ 6,1	p = 0,010
Індукована	15,4 $\pm$ 0,4	23,6 $\pm$ 5,2	p = 0,092
IL-10			
Спонтанна	1c – 382,0 [362,4; 406,6]	2c – 250,9 [131,0; 293,6]	p < 0,001
Індукована	382,3 [246,0; 402,6]	266,5 [194,2; 318,1]	p = 0,025

не було – 5,3 проти 15,0% (p = 0,636) та 10,5 проти 5,0% (p = 0,964) відповідно.

Кореляційний аналіз за Спірменом не виявив достовірних зв'язків між продукцією цитокінів у групах залежно від їх рівнів, тобто більш низька IFN- γ , TNF- α та висока IL-10; показаний лише достовірний зв'язок між спонтанною секрецією TNF- α та IL-10 в осіб без антигену HLA-A10 – p = 0,03.

У частини хворих на ХП і ХССХ вивчені рівні антитіл до HSP60, які достовірно перевищували показники норми в референтній групі – 0,309 [0,300; 0,468] проти 0,046 [0,045; 0,060] (p = 0,003); вище 0,100 у всіх обстежених хворих (100%) проти 12,5% у референтній групі (p < 0,001). У 6 з цих чоловіків (1-ша група) рівень IgG був найвищим і достовірно відрізнявся від решти (2-ї групи) – 0,458 [0,322; 0,983] проти 0,300 [0,298; 0,301] (p = 0,002). Не виявлено різниці в частоті HLA-A10 у цих підгрупах (p = 0,863), але антиген B51 достовірно частіше виявлявся у 2-й групі – у 25% осіб (p < 0,001) із менш вираженим підвищенням антитіл до HSP60 (майже в 4 рази $\leq$ ніж у 1-й групі), хоча і вище за норму (p = 0,020).

Проведені нами дослідження фенотипів виявили предиктори хронічного перебігу запалення передміхурової залози хламідійної етіології – абсолютний ризик (етіологічну фракцію) обумовлюють HLA-A10 (25 + 26) (σ = 0,18) та B51 (σ = 0,10); відносний – A33, B41 і DR4. При цьому аналіз HLA-фенотипів досліджуваної групи та пацієнтів із СПЗ не виявив спільних антигенів ризику, які достовірно частіше виявлялись у хворих на ХП, у тому числі й з наявністю аутоімунного компонента (A24 та A28), а A24 ще й за наявності мікоплазмової інфекції в таких осіб, що посилює загрозу СПЗ. Але A10 (25 + 26) як антиген абсолютного ризику ХП із ХССХ водночас є протектором СПЗ – достовірно рідко виявлявся в цій групі (p = 0,023), що свідчить про негативну роль A24 та A28 та позитивну – A10 у разі ХП незалежно від етіологічного чинника. Цікаво, що антигеном-протектором ХП хламідійного генезу виступає HLA-A1.

Виявлені нами HLA-B41 і -DR4 як антигени високої частоти у пацієнтів із ХП і ХССХ є, за нашими даними, ще й антигенами підвищеного ризику хронічно-

го гломерулонефриту з нефротичним синдромом [20], а тому і можливих аутоімунних уражень передміхурової залози на тлі тривалого перебігу хламідіозу. Іншим цікавим аспектом отриманих даних щодо HLA-B51 як антигену атрибутивного ризику ХССХ при ХП є дослідження щодо виявленого зв'язку його високої частоти у хворих на туберкульоз, а мікобактерії, так само як і хламідії, є внутрішньоклітинними інфекціями. Водночас HLA-B52 має негативну, тобто захисну асоціацію з туберкульозом легень [22], а цей антиген у наших пацієнтів обумовлює відносний ризик ХП, але без супутньої хламідійної інфекції [20]. Vijaya Lakshmi Valluri та співавт. [22] пояснюють свої висновки тим, що експресія HLA-B52 пов'язана з високою абсолютною кількістю CD4+-лімфоцитів і, отже, відсутністю прогресування інфекції, що узгоджується і з нашими даними щодо цього антигену.

Відомо, що CD4+-лімфоцити захищають верхній репродуктивний тракт від інфекції *C. trachomatis*, їх обидві субпопуляції Th1 і Th2 відіграють різні ролі в розвитку патологій. Вони є комплементарними, і продукція ними відповідних цитокінів (IFN- γ та IL-10) безпосередньо впливає на статус виживання хламідій в організмі, так само як і патогеноспецифічні цитотоксичні CD8+Т-клітини [8]. Наші дослідження підтверджують те, що індукція IL-10 часто відбувається разом із прозапальними цитокінами, і шляхи індукції IL-10 (серед яких показані останнім часом зміни в структурі хроматину, посилення або припинення транскрипції IL-10 і посттранскрипційні регуляторні механізми) можуть їх негативно регулювати [23], в тому числі важливого для протихламідійного імунітету IFN- γ .

Взагалі IL-10 має потужні протизапальні властивості та відіграє центральну роль в обмеженні імунної відповіді хазяїна на патогени, запобігаючи пошкодженню організму хазяїна та підтримуючи нормальний гомеостаз тканин [24]. Наведене дослідження IL-10 має вирішальне значення для розуміння прогресування ХССХ на тлі позитивних ефектів зниження інтенсивності запальної відповіді у разі ХП.

Так, за даними індивідуального аналізу даних обстежених чоловіків із ХП, що увійшли в групи

залежно від продукції вивчених цитокінів, підтверджена достовірна асоціація HLA-A10 із високою продукцією протизапального IL-10, що узгоджується з отриманими нами раніше даними у хворих на ХССХ [21]. Водночас ми не виявили достовірної асоціації зниження продукції IFN- γ та TNF- α з антигенами-провокаторами ХП у хворих із хламідійною інфекцією. Але наявність прямого кореляційного зв'язку між продукцією TNF- α та IL-10 демонструє нормальну функціональну активність Т-регуляторних клітин (Т-reg) за продукцією останнього цитокіну для уникнення дисбалансу про-/протизапальних реакцій внаслідок підвищення рівнів TNF- α ; відсутність такої кореляції у HLA-A10+ осіб із, можливо, неконтрольованою високою секрецією протизапального IL-10 впливає на зниження активності Th1 за продукцією IFN- γ та може спричиняти тривалий хронічний перебіг ХП на тлі як хламідійної, так і іншої внутрішньоклітинної інфекції, наприклад обумовленої молікутами.

Виявлений нами A10 як етіологічний чинник ХССХ у хворих на ХП у дослідженнях інших авторів вважається додатковим предиктором розвитку імуносупресії [25] і, за нашими попередніми даними, протектором розвитку склерозу, доброякісної гіперплазії та раку передміхурової залози [20]. Не можна виключити, що це відбувається через опосередкований вплив на високу здатність Т-reg до продукції IL-10. Раніше ми отримали дані щодо достовірного підвищення функціональної активності Т-reg за продукцією протизапального IL-10 у хворих на ХССХ [26], і дані щодо високих показників цього цитокіну в нашому дослідженні дозволяють констатувати зв'язок саме з хламідійною інфекцією, а не з антигеном-провокатором ХП. Це підтверджується нашими іншими висновками щодо антигенів ризику саме ХП [27].

Проте дослідження інших авторів не виявили суттєвої різниці в концентраціях вивчених цитокінів (IL-6, IL-2, IL-10, IL-17) у пацієнтів, інфікованих *C. trachomatis*, порівняно зі здоровими пацієнтами, хоча вони й вважають доцільним перевірити це на більшій кількості зразків [28].

У своїх дослідженнях HSP60 ми виходили з того, що *C. trachomatis* може продукувати його високі рівні; у наших пацієнтів HLA-B51 достовірно частіше виявлялися в групі з менш вираженим підвищенням антитіл до HSP60 – майже в 4 рази менше, ніж у 1-й групі (хоча і були вище за норму, $p = 0,020$). Раніше ми встановили асоціативний зв'язок між B51 і високим рівнем IL-10 у хворих на ХССХ [21], тому не можна виключати вплив високої активності Т-reg на зниження функції Th1 і моноцитів/макрофагів, а тому й на продукцію прозапальних цитокінів, зв'язки між якими та HSP описані рядом авторів [11, 29]. В обстежених нами хворих із ХП у разі наявності іншого антигену ризику HLA-A10 виявлена достовірно нижча продукція IFN- γ та TNF- α , що, можливо, корелює з менш вираженим підвищенням HSP60, опосередковано обумовленим фенотипічними особливостями. Ці дані узгоджуються з публікаціями про те, що HSP60

справляють вплив на імунну систему через взаємодію з рецептором CD40 на дендритних клітинах і моноцитах, активують їх із виділенням широкого спектра цитокінів і хемокинів [13, 30].

Привертають увагу експериментальні роботи, які корелюють з отриманими нами результатами щодо високих рівнів HSP60 та активності Т-reg за продукцією IL-10 у пацієнтів із наявністю хламідійної інфекції. З одного боку, індукована HSP60 активація Т-клітин і антитіла до HSP60 можуть бути виявлені в експериментальних моделях цукрового діабету, що сприяє його загостренню, з іншого – HSP60 викликав відповідь Th2 і пригнічував прогресування цукрового діабету в експерименті; імунізація пептидом HSP60-p277 мишей NOD індукувала Th2-відповідь із більшим вивільненням IL-10 і IL-4, що супроводжувалося зниженням відповіді Th1 [12]. На моделі артриту щурів введення HSP60 показало збільшення кількості клітин Т-reg (CD4+, FoxP3+) у лімфатичних вузлах, що дренують суглоби, і зменшило симптоми артриту. Zonneveld-Huijssoon та співавт. показали, що HSP60 може індукувати проліферацію клітин Т-reg, опосередковану TLR9, що призводить до виробництва IL-10 [31]. Цікаво, що toll-подібні рецептори, мабуть, відіграють ключову роль в імунній регуляції HSP60/65, і коли HSP60/65 зв'язується з TLR9/HLA-DR, вони індукують цитокінову відповідь Th2; в іншому випадку, коли HSP60/65 зв'язується з TLR2/HLA-DR, вони індукують цитокінову відповідь Th1 [7, 32].

Є думка, що HSP не впливають на якість сперми та її функціональну здатність [16], але, за даними G. Sisti та співавт., у відповідь на внутрішній або зовнішній тепловий стрес високий рівень HSP70 перешкоджає нормальній функції аутофагії, що призводить до зменшення кількості функціональних сперматозоїдів [33]. Вважаємо за необхідне подальше вивчення впливу HSP на чоловіче безпліддя у хворих на ХП, особливо у разі ХССХ, зокрема в напрямку сучасних перспектив їх досліджень як потенційних мішеней для терапевтичного втручання [12].

Відомо, що HSP60/65 зв'язуються з HLA-DR і здатні легко презентувати клієнтські пептиди антигенпрезентувальним клітинам (АПК). Власний HSP60 піддається повній обробці антигену в АПК і індукує відповіді Th2 і толерогенність; з іншого боку, невласний HSP65 піддається неповному процесингу антигену в АПК і індукує відповідь Th1 і аутоімунітет [7], тому молекулярна мімікрія між HSP60 і HSP65 людини може індукувати аутоімунні явища.

Останні дослідження показали, що HSP часто надмірно експресуються у багатьох злоякісних пухлинах, пов'язані з проліферацією ракових клітин, метастазами та інвазією з негативним прогнозом, у тому числі у випадку раку передміхурової залози – HSP27 відіграє важливу роль у рухливості клітин раку передміхурової залози та прогресуванні метастазів. Експресія HSP60 тісно пов'язана з метастазами раку передміхурової залози в лімфатичні вузли, HSP70 зв'язується з N-кінцевим доменом андрогенового рецептора та модулює функцію рецептора в клі-

тинах раку передміхурової залози, HSP90 відіграє важливу роль у розвитку прогресуючого раку передміхурової залози та виживанні [12]. У цьому сенсі привертає увагу той факт, що в досліджених хворих на ХП із ХССХ антигени ризику – A10 (25 + 26), B41 та A33, а серед раніше виявлених нами антигенів ризику раку передміхурової залози – A25 (BP = 5,38; $p < 0,001$ – достовірна різниця порівняно зі здоровими), B41 (BP = 10,05; $p = 0,068$ – тенденція до підвищення порівняно зі здоровими), а також A33, релятивний ризик у якого високий – 8,72 (перевищує 2,0), але різниця не достовірна (через недостатню велику групу хворих) [20]; тому вважаємо доцільним приділяти більшу увагу для обстеження пацієнтів із ХП і ХССХ із наявністю цих антигенів у фенотипі та високими рівнями антитіл до HSP60.

Таким чином, порушення регуляції IL-10, у тому числі генетично обумовлене, може ускладнювати патологію у відповідь на інфекцію, зокрема хламідійну з тривалим її перебігом, так само як і обумовлювати ризик аутоімунних захворювань, що підтверджується іншими дослідженнями [24]. В цьому аспекті привертає увагу показаний нами раніше [20] факт достовірного зниження у хворих на ХП з аутоімунним компонентом антигену A26 у фенотипі як складового A10 (A25 + 26), який обумовлює високу продукцію IL-10 у разі ХП із наявністю ХССХ у пацієнта. Також важливим вважаємо виявлений нами раніше високий ризик розвитку ХПак у носіїв B52, тоді як для ХП на тлі ХССХ цей ризик обумовлений B51 [27], асоціацію якого з більш низьким рівнем антитіл до HSP60 серед всіх обстежених хворих ми показали, а можливі кореляції з прозапальними цитокінами – інші автори [29], що дозволяє сподіватись на менш виражені негативні впливи на передміхурову залозу в носіїв B51.

Отримані результати корелюють з уявленнями, що певні HLA беруть участь як в аутоімунних, так і в інфекційних захворюваннях [34, 35], а Jarmo Ritari та співавт. виявили, що загалом 11 спільних алелів HLA були незалежно пов'язані як з аутоімунними, так і з інфекційними захворюваннями. Обидва антигени DQA1*03:01 і DQB1*03:02 пов'язані з трьома інфекційними та трьома аутоімунними фенотипами; усі спільні HLA показали вплив ризику в обох групах захворювань, що свідчить про те, що інфекції можуть збільшити ризик аутоімунних захворювань [4].

Цитокіни, які виробляються Т-лімфоцитами, відіграють різні ролі, коли *C. trachomatis* інфікують організм людини [8], тому розуміння цих механізмів, доповнене нашими даними, допоможе розробити нові стратегії боротьби з проблемами, зумовленими наявністю хронічного хламідіозу в осіб із ХП. Перспективними слід вважати подальші дослідження регуляції експресії гена IL-10 імунними клітинами, включно з трансдукцією сигналу, епігенетикою, архітектурою промотора, посттранскрипційною регуляцією та ін. для запобігання прогресуванню захворювань.

Ендогенна обробка антигену обмежує розпізнавання клітин, інфікованих хламідіями, через головний комплекс гістосумісності. Хоча секрція IFN- γ є клю-

човим механізмом, за допомогою якого CD8+Т-лімфоцити контролюють реплікацію *C. trachomatis*, мало ймовірно, що монофункціональні Т-лімфоцити, які продукують IFN- γ , є такими ж захисними та довгоживучими, як багатофункціональні. Майбутні дослідження праймування клітин CD8 β T, антигеноспецифічності, поверхневого фенотипу та багатофункціональності специфічних для хламідій CD8 β T-лімфоцитів сприятимуть розумінню аспектів відповіді, які мають протекторні функції або опосередковують прогресування імунопатології. Крім того, ця інформація буде важливою для визначення можливості створення протихламідійних вакцин для погіршення умов виживання збудника в організмі та запобігання розвитку тривалих хронічних інфекцій. Такі вакцини, найшвидше, включатимуть численні антигени або епітопи та потужний і безпечний ад'ювант, який стимулює кілька гілок імунної системи, включно з багатофункціональними клітинами CD8 β T, здатними знищувати інфіковані клітини, не викликаючи серйозного пошкодження тканин [9].

Таким чином, генетичні особливості носіїв тих чи інших HLA, що асоціюють зі здатністю до продукції про-/протизапальних цитокінів і HSP60, визначені нами, дають змогу як аналізувати можливі ускладнення у хворих на ХП із наявністю ХССХ (аутоімунні явища, рак передміхурової залози, погіршення функціональної характеристики сперми та фертильного потенціалу), так і обґрунтувати підходи до вакцинації та іншої сучасної терапії.

ВИСНОВКИ

1. Типування крові виявило достовірне підвищення у хворих на ХП із ХССХ, порівняно зі здоровими, частоти HLA-A10 (25 + 26) ($p = 0,038$), -A33 ($p = 0,003$), -B41 ($p = 0,049$), -B51 ($p < 0,001$) та -DR4 ($p = 0,05$), з них A10 (25 + 26) ($\sigma = 0,18$) та B51 ($\sigma = 0,10$) належать до етіологічної фракції, тому в носіїв цих антигенів виступають абсолютними факторами ризику розвитку патології.

2. Група пацієнтів із наявністю A10 (25 + 26) в HLA-фенотипі характеризувалася достовірним зниженням спонтанної продукції IFN- γ ($p = 0,026$) та TNF- α ($p = 0,05$); показники IL-1 та IL-2, так само як і мітоген-індукованої секрції всіх досліджених прозапальних цитокінів, не відрізнялись від інших обстежених (без антигену A10).

3. Виявлено достовірне підвищення середньої продукції IL-10 у HLA-A10+ пацієнтів ($p = 0,011$), що підтверджено даними індивідуального аналізу – високим відносним рівнем носіїв A10 у групі з найвищими показниками цього протизапального медіатора імунітету ($p = 0,038$).

4. Середні рівні антитіл до HSP60 у хворих на ХП із наявністю *C. trachomatis* перевищують норму ($p = 0,003$); HLA-B51 достовірно частіше виявлявся в підгрупі з меншими (в 4 рази, ніж в інших обстежених) рівнями цих антитіл ($p < 0,001$).

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Відомості про авторів

- Дріянська Вікторія Євгенівна** – ДУ «Інститут урології імені академіка О. Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ; тел.: (044) 486-67-31, *E-mail: victoriadriyanskaya@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-2586-5532
- Шуляк Олександр Владиславович** – ДУ «Інститут урології імені академіка О. Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ. *E-mail: avshulyak@hotmail.com*
ORCID: 0000-0001-9355-2266
- Порошина Тетяна Вікторівна** – ДУ «Інститут урології імені академіка О. Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ
ORCID: 0000-0003-0998-9436
- Нуріманов Каміль Раїсович** – ДУ «Інститут урології імені академіка О. Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ
ORCID: 0000-0001-9308-5645
- Руденко Ада Вікторівна** – ДУ «Інститут урології імені академіка О. Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ; тел.: (044) 486-67-31
ORCID: 0000-0002-5823-6556
- Сич Володимир Ігорович** – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (050) 734-96-92.
E-mail: sych2077@gmail.com
ORCID: 0000-0003-3820-110X
- Шевчук Олександр Олегович** – ДУ «Інститут урології імені академіка О. Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ.
E-mail: ashvk@ukr.net
ORCID: 0000-0002-1783-8737
- DuBuske Lawrence** – George Washington University Hospital, Washington, DC, USA; Immunology Research Institute of New England, Gardner, MA, USA
ORCID: 0000-0001-5013-8022

Information about the authors

- Driianska Victoria E.** – SI “Academician O. F. Vozianov Institute of Urology of NAMS of Ukraine”, Kyiv; tel.: (044) 486-67-31.
E-mail: victoriadriyanska@gmail.com
ORCID: 0000-0002-2586-5532
- Shulyak Oleksandr V.** – SI “Academician O. F. Vozianov Institute of Urology of NAMS of Ukraine”, Kyiv. *E-mail: avshulyak@hotmail.com*
ORCID: 0000-0001-9355-2266
- Poroshina Tetyana V.** – SI “Academician O. F. Vozianov Institute of Urology of NAMS of Ukraine”, Kyiv
ORCID: 0000-0003-0998-9436
- Nurimanov Kamil R.** – SI “Academician O. F. Vozianov Institute of Urology of NAMS of Ukraine”, Kyiv
ORCID: 0000-0001-9308-5645
- Rudenko Ada V.** – SI “Academician O. F. Vozianov Institute of Urology of NAMS of Ukraine”, Kyiv; tel.: (044) 486-67-31
ORCID: 0000-0002-5823-6556
- Sych Volodymyr I.** – Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (050) 734-96-92. *E-mail: sych2077@gmail.com*
ORCID: 0000-0003-3820-110X
- Shevchuk Oleksandr O.** – SI “Academician O. F. Vozianov Institute of Urology of NAMS of Ukraine”, Kyiv. *E-mail: ashvk@ukr.net*
ORCID: 0000-0002-1783-8737
- DuBuske Lawrence** – George Washington University Hospital, Washington, DC, USA; Immunology Research Institute of New England, Gardner, MA, USA
ORCID: 0000-0001-5013-8022

ПОСИЛАННЯ

- Matzaraki V, Kumar V, Wijmenga C, Zhernakova A. The MHC locus and genetic susceptibility to autoimmune and infectious diseases. *Genome Biol.* 2017;18(1):76. doi: 10.1186/s13059-017-1207-1.
- Dendrou CA, Petersen J, Rossjohn J, Fugger L. HLA variation and disease. *Nat Rev Immunol.* 2018;18(5):325-39. doi: 10.1038/nri.2017.143.
- Hirata J, Hosomichi K, Sakaue S, Kanai M, Nakaoka H, Ishigaki K, et al. Genetic and phenotypic landscape of the major histocompatibility complex region in the Japanese population. *Nat Genet.* 2019;51(3):470-80. doi: 10.1038/s41588-018-0336-0.
- Ritari J, Koskela S, Hyvärinen K, Gen F, Partanen J. HLA-disease association and pleiotropy landscape in over 235,000 Finns. *Hum Immunol.* 2022;83(5):391-8. doi: 10.1016/j.humimm.2022.02.003.
- Elwell C, Mirrashidi K, Engel J. Chlamydia cell biology and pathogenesis. *Nat Rev Microbiol.* 2016;14(6):385-400. doi: 10.1038/nrmicro.2016.30.
- Paavonen J, Turzanski Fortner R, Lehtinen M, Idahl A. Chlamydia trachomatis, Pelvic Inflammatory Disease, and Epithelial Ovarian Cancer. *J Infect Dis.* 2021;224(12):121-7. doi: 10.1093/infdis/jiab017.
- Puga Yung GL, Fidler M, Albani E, Spermon N, Teklenburg G, Newbury R, et al. Heat shock protein-derived T-cell epitopes contribute to autoimmune inflammation in pediatric Crohn's disease. *PLoS One.* 2009;4(11):e7714. doi: 10.1371/journal.pone.0007714.
- Min S, He P, Zhou Q, Chen H. The dual role of cytokine responses to Chlamydia trachomatis infection in host pathogen crosstalk. *Microb Pathog.* 2022;173:105812. doi: 10.1016/j.micpath.2022.105812.
- Wizel B, Nyström-Asklin J, Cortes C, Tinnereim A. Role of CD8(+)T cells in the host response to Chlamydia. *Microbes Infect.* 2008;10(14-15):1420-30. doi: 10.1016/j.micinf.2008.08.006.
- Rottenberg ME, Gigliotti-Rothfuchs A, Wiggzell H. The role of IFN-gamma in the outcome of chlamydial infection. *Curr Opin Immunol.* 2002;14(4):444-51. doi: 10.1016/s0952-7915(02)00361-8.
- Singh MK, Shin Y, Ju S, Han S, Choe W, Yoon KS, et al. Heat Shock Response and Heat Shock Proteins: Current Understanding and Future Opportunities in Human Diseases. *Int J Mol Sci.* 2024;25(8):4209. doi: 10.3390/ijms25084209.
- Hu C, Yang J, Qi Z, Wu H, Wang B, Zou F, et al. Heat shock proteins: Biological functions, pathological roles, and therapeutic opportunities. *MedComm* (2020). 2022;3(3):e161. doi: 10.1002/mco2.161.
- Wang Y, Whittall T, McGowan E, Younson J, Kelly C, Bergmeier LA, et al. Identification of stimulating and inhibitory epitopes within the heat shock protein 70 molecule that modulate cytokine production and maturation of dendritic cells. *J Immunol.* 2005;174(6):3306-16. doi: 10.4049/jimmunol.174.6.3306.
- Duan Y, Tang H, Mitchell-Silbaugh K, Fang X, Han Z, Ouyang K. Heat Shock Protein 60 in Cardiovascular Physiology and Diseases. *Front Mol Biosci.* 2020;(7):73. doi: 10.3389/fmolb.2020.00073.
- Drannik GM, Driyanskaya VE, Vashchenko SM, Stepanova NM, Fesenkova VY, Driyanskaya W. Imbalance of

- gamma-interferon and interleukin-10 production as a factor in the pathogenesis of chronic genitourinary chlamydia. *Immunol Allergol*. 2004;(2):66-7.
16. Eggert-Kruse W, Batschulat K, Demirakca T, Strowitzki T. Male immunity to the chlamydial 60 kDa heat shock protein (HSP 60) – associated with semen quality? *Andrologia*. 2015;47(1):66-76. doi: 10.1111/and.12224.
17. Nasr El-Din A, Sorour H, Fattouh M, Abu El-Hamid M. Evaluation of the role of Chlamydia trachomatis in primary male infertility. *Int J Clin Pract*. 2021;75(10):e14702. doi: 10.1111/ijcp.14702.
18. Lianos GD, Alexiou GA, Mangano A, Mangano A, Rausei S, Boni L, et al. The role of heat shock proteins in cancer. *Cancer Lett*. 2015;360(2):114-8. doi: 10.1016/j.canlet.2015.02.026.
19. Driianska VM, Velychko M, Petrino O, Poroshina T, Nepomnyaschiy V, Likunova L, et al. Peculiarities of some immunity indicators in patients with nonproliferative forms of chronic glomerulonephritis and nephrotic syndrome. *Ukr J Nephrol Dial*. 2018;59(3):10-7. doi: 10.31450/ukrjnd.3(59).2018.02.
20. Kolesnyk M, Vozianov S, Driianska V, Shulyak A, Gorpynchenko I, Bondarenko YM. HLA as risk and protection antigens against urinary tract diseases. *Ukr J Nephrol Dial*. 2022;74(2):63-74. doi: 10.31450/ukrjnd.4(72).2022.09.
21. Vozianov AF, Drannik GN, Montag TS, Vashchenko BB, Driianska V, Vashchenko BB. Relationship of cytokinin synthesis activity (gamma-interferon, interleukin-10) and HLA-phenotype in patients with chronic mucopurulent chlamydiosis. *Ukr J of Dermatol Venereol Cosmetol*. 2002;2(5):57-60.
22. Vijaya LV, Rakh SS, Anu RB, Hari Sai PV, Pantula V, Jasti S, et al. Role of HLA-B51 and HLA-B52 in susceptibility to pulmonary tuberculosis. *Infect Genet Evol*. 2006;6(6):436-9. doi: 10.1016/j.meegid.2006.02.002.
23. Saraiva M, O'Garra A. The regulation of IL-10 production by immune cells. *Nat Rev Immunol*. 2010;10(3):170-81. doi: 10.1038/nri2711.
24. Iyer SS, Cheng G. Role of interleukin 10 transcriptional regulation in inflammation and autoimmune disease. *Crit Rev Immunol*. 2012;32(1):23-63. doi: 10.1615/critrevimmunol.v32.i1.30.
25. Kuznetsova LV, Vizarko AN, Afonin W, Rusin EV. Immunogenetic criteria for predicting the health of an individual when working under conditions of psychoemotional stress. *Ukr Med Chasopys*. 1999;5(13).
26. Driianska VE, Drannik GM, Vashchenko SM, Stepanova NM, Fesenko VV, Driianska W. Imbalance of gamma-interferon and interleukin-10 production as one of the factors of pathogenesis of chronic genitourinary chlamydia. *Immunol Allergol*. 2004;(2):66-7.
27. Vozianov S, Kolesnyk M, Driianska V, Shulyak O, Poroshina T, Nurimanov K, et al. Characteristics of HLA and Cytokine Production in Patients with Diseases of the Genitourinary System. *Health Man*. 2024;89(2):14-32. doi: 10.30841/2786-7323.2.2024.310014.
28. Bua A, Cannas S, Zanetti S, Molitotti P. Levels of different cytokines in women and men with asymptomatic genital infection caused by Chlamydia. *J Infect Dev Ctries*. 2019;13(9):847-850. doi: 10.3855/jidc.9810.
29. Whittall T, Wang Y, Kelly CG, Thompson R, Sanderson J, Lomer M, et al. Tumour necrosis factor-alpha production stimulated by heat shock protein 70 and its inhibition in circulating dendritic cells and cells eluted from mucosal tissues in Crohn's disease. *Clin Exp Immunol*. 2006;143(3):550-9. doi: 10.1111/j.1365-2249.2006.03010.x.
30. Berestoviy VO, Ahmad M, Venckivska IB, Ginzburg VG, Sokol IV, Berestoviy OO, et al. The overview and role of heat shock proteins (HSP) especially HSP 60 and 70 in reproduction and other pathologies (a literature review). *Theor Med*. 2021;26(1):54-62. doi: 10.26641/2307-0404.2021.1.227733.
31. Zonneveld-Huijssoon E, van Wijk F, Roord S, Delemarre E, Meerding J, de Jager W, et al. TLR9 agonist CpG enhances protective nasal HSP60 peptide vaccine efficacy in experimental autoimmune arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(10):1706-15. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201131.
32. Androvitsanea A, Stylianou K, Drosataki E, Petrakis I. The pathophysiological role of heat shock response in autoimmunity: a literature review. *Cells*. 2021;10(10):2626. doi: 10.3390/cells10102626.
33. Sisti G, Kanninen T, Ramer I, Witkin S. Interaction between the inducible 70-kDa heat shock protein and autophagy: effects on fertility and pregnancy. *Cell Stress Chaperones*. 2015;20(5):753-8. doi: 10.1007/s12192-015-0609-9.
34. Bettencourt A, Carvalho C, Leal B, Brás S, Lopes D, Martins da Silva A, et al. The Protective Role of HLA-DRB1(*)13 in Autoimmune Diseases. *J Immunol Res*. 2015;2015:948723. doi: 10.1155/2015/948723.
35. Van Lummel M, Buis DTP, Ringeling C, De Ru AH, Pool J, Papadopoulos GK, et al. Epitope Stealing as a Mechanism of Dominant Protection by HLA-DQ6 in Type 1. *Diabetes*. 2019;68:787-95. doi: 10.2337/db18-0501.

Стаття надійшла до редакції 06.02.2025. – Дата першого рішення 17.02.2025. – Стаття подана до друку 21.03.2025

Статеві особливості клініко-психопатологічних та психосоціальних характеристик пацієнтів із розладом нападopodobного переїдання

І. С. Сінкевич, О. О. Хаустова

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

Переїдання є основною ознакою багатьох розладів харчової поведінки, зокрема розладу нападopodobного переїдання. Воно пов'язане із серйозними проблемами психічного та фізичного здоров'я, як-от депресія, тривога, зловживання психоактивними речовинами, хронічні соматичні захворювання тощо. Небагато досліджень розладів харчової поведінки залучають чоловіків через те, що значно менше осіб чоловічої статі повідомляють про труднощі з контролем харчової поведінки, попри їх більшу схильність до переїдання.

Мета дослідження: оцінити клініко-психопатологічні характеристики та психосоціальні особливості пацієнтів із розладом нападopodobного переїдання залежно від статі.

Матеріали та методи. Було проведено відкрите когортне дослідження клініко-психопатологічних характеристик і психосоціальних особливостей 163 пацієнтів із розладом нападopodobного переїдання. Після отримання інформованої згоди пацієнти були оцінені за низкою психометричних шкал, а саме: шкалою неконтрольованого переїдання (The Binge Eating Scale – BES), госпітальною шкалою тривоги та депресії (Hospital Anxiety and Depression Scale – HADS), тестом емоційного інтелекту Гола. Рівень статистичної значущості p було прийнято на рівні $< 0,05$. Під час аналізу використано статистичний пакет IBM SPSS Statistics Base v.22.

Результати. Виявлено певні статеві відмінності клініко-психопатологічних і психосоціальних характеристик пацієнтів із розладом нападopodobного переїдання, що надалі враховувались у персоналізованих інтервенціях медико-психологічного супроводу цих хворих. До таких відмінностей варто віднести більшу поширеність у чоловіків компульсивного типу переїдання та значущо частішу наявність змішаних психосоціальних типів переїдання. Чоловіки мали вищий зріст ($p < 0,001$), більшу вагу ($p < 0,001$) та вищий індекс маси тіла ($p < 0,001$), ніж жінки, а також у них частіше відзначали середньотяжкі ступені переїдання. Таким чином, існує вищий ступінь ризику тяжких форм розладу нападopodobного переїдання у чоловіків, попри його вищу поширеність серед жінок. Чоловікам була притаманна достовірно більша амплітуда емоційного тривожного ($p = 0,001$) і депресивного ($p = 0,003$) реагування та значущо вищий рівень клінічно вираженої тривоги ($p = 0,02$). У чоловіків порівняно з жінками простежувалася більша тяжкість переїдання з тривожно-депресивним реагуванням на тлі меншого потенціалу емоційного інтелекту, зокрема емоційної обізнаності, емпатії, управління емоціями (своїми та інших людей). Натомість проблемна самомотивація була притаманна пацієнтам із розладом нападopodobного переїдання незалежно від статі.

Висновки. Результати цього дослідження дають уявлення про статеві особливості клініко-психопатологічних та психосоціальних характеристик пацієнтів із розладом нападopodobного переїдання. Це дозволяє розробити більш ефективні та індивідуалізовані стратегії терапії з персоналізованими за статтю мішенями медико-психологічного втручання щодо пацієнтів із розладом нападopodobного переїдання.

Ключові слова: психосоматика, розлади харчової поведінки, розлад нападopodobного переїдання, статеві особливості, чоловіки, жінки, тривога, депресія, емоційний інтелект, мішені втручання.

Sex-specific clinical-psychopathological and psychosocial characteristics of patients with binge eating disorder

I. S. Sinkevich, O. O. Khaustova

Binge eating is the main feature of many eating disorders, in particular, binge eating disorder. It is associated with severe mental and physical health problems, such as depression, anxiety, substance abuse, chronic somatic diseases, etc. Few studies of eating disorders include males because a significant minority of males report difficulties in controlling eating behavior despite their greater tendency to overeat.

The objective: the study aimed to assess the clinical-psychopathological characteristics and psychosocial characteristics of patients with binge eating disorders, depending on gender.

Materials and methods. An open cohort study of the clinical-psychopathological characteristics and psychosocial features of 163 patients with binge eating disorder was conducted. After obtaining informed consent, patients were assessed using several psychometric scales: the Binge Eating Scale (BES); the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS); and the Gola Emotional Intelligence Test. The level of statistical significance p was set at < 0.05 . The statistical package IBM SPSS Statistics Base v.22 was used for the analysis.

Results. Specific gender differences in the clinical-psychopathological and psychosocial characteristics of patients with binge eating disorder were identified, which were taken into account in personalized interventions for medical and psychological support of such patients. Such differences include a higher incidence of compulsive overeating in males and a significantly higher incidence of mixed psychosocial types of overeating. Males were taller ($p < 0.001$), heavier ($p < 0.001$), and had a higher body mass index than females ($p < 0.001$), and were more likely to have moderate to severe binge eating disorder. Thus, there is a higher risk of severe

forms of binge eating disorder in males despite its greater prevalence among females. Males had a significantly greater amplitude of emotional anxiety ($p = 0.001$) and depressive ($p = 0.003$) response, and a substantially higher level of clinical anxiety ($p = 0.02$). Males, compared to females, had a greater severity of binge eating with anxiety-depressive response against a background of lower potential of emotional intelligence, in particular emotional awareness, empathy, and management of one's own and other people's emotions. In contrast, problematic self-motivation was characteristic of patients with binge eating disorder regardless of gender.

Conclusions. The results of this study provide insight into the gender-specific clinical, psychopathological, and psychosocial characteristics of patients with binge eating disorder. This promising finding allows for the development of more effective and personalized treatment strategies with gender-specific targets for medical and psychological intervention for patients with binge eating disorders.

Keywords: *psychosomatics, eating disorders, binge eating disorder, sex-specific characteristics, male, female, anxiety, depression, emotional intelligence, intervention targets.*

Розлад нападopodobного переїдання (Binge Eating Disorder), що вперше з'явився як дослідницький діагноз у класифікації хвороб DSM-4 та набув статусу офіційного діагнозу в класифікації хвороб DSM-5 [1], також включений до Міжнародної класифікації хвороб 11-го перегляду (МКХ-11). Він характеризується частими (1 раз на тиждень або частіше протягом кількох місяців) повторюваними епізодами переїдання, коли впродовж окремого періоду часу людина відчуває суб'єктивну втрату контролю над споживанням їжі: вона їсть значно більше або не так, як зазвичай, і відчуває нездатність припинити їсти або обмежити тип або кількість споживаної їжі. Ці епізоди переїдання супроводжуються негативними емоціями, як-от почуття провини або огиди. На відміну від патерну надмірного споживання в разі нервової булімії, при розладі нападopodobного переїдання епізоди переїдання не передбачають використання компенсаторної поведінки, спрямованої на запобігання збільшенню ваги на кшталт самоіндукованого блювання, інтенсивних фізичних вправ, використання сечогінних і проносних засобів або клізм [2, 3].

Світова поширеність розладу нападopodobного переїдання у 2018–2020 рр. оцінювалась у 0,6–1,8% серед дорослих жінок і 0,3–0,7% у дорослих чоловіків [4]. R. C. Kessler та співавт. [5] зауважували щодо світової поширеності цього розладу в межах 1,4% (0,8–1,9%).

У низці досліджень було засвідчено дуже високі показники поширеності розладу нападopodobного переїдання серед підлітків і молоді, з вищими показниками поширеності в осіб жіночої статі порівняно з чоловіками [6–11]. Повідомлялося також, що серед підлітків близько 26% дівчат та 13% хлопців переживають хоча б 1 епізод нападopodobного переїдання хоча б 1 раз на рік [6].

Отже, поширеність розладу нападopodobного переїдання набагато вища, ніж поширеність інших розладів харчової поведінки. Дослідження засвідчили наявність двох піків початку цього розладу, а саме: перший – одразу після статевого дозрівання, в середньому у віці 14 років, а другий – наприкінці підліткового віку (19–24 роки) [9–11].

Феномен переїдання відзначається в загальній популяції на підпороговому рівні від нормального до неупорядкованого харчування [12]. Він зростає за поширеністю [13] та частотою щотижневих випадків переїдання [14] попри наявну у світі гіподіагностику розладу нападopodobного переїдання.

Мета дослідження: оцінити клініко-психопатологічні характеристики та психосоціальні особливості пацієнтів із розладом нападopodobного переїдання залежно від статі.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Ми провели відкрите когортне дослідження клініко-психопатологічних характеристик і психосоціальних особливостей 163 пацієнтів із розладом нападopodobного переїдання, дозвіл на проведення якого був наданий Комісією з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (протокол № 151 від 25.10.2021). Після отримання інформованої згоди пацієнти були оцінені за низкою психометричних шкал, а саме: шкалою неконтрольованого переїдання (The Binge Eating Scale – BES), госпітальною шкалою тривоги та депресії (Hospital Anxiety and Depression Scale – HADS), тестом емоційного інтелекту Гола.

Для описової статистики кількісних показників визначали середнє значення та середньоквадратичне відхилення (при нормальному розподілі ознак), медіани та інтерквартильного розмаху при розподілі ознак, відмінному від нормального, мінімальних і максимальних значень. Під час оцінювання якісних ознак розраховували частоту та відсоток (%). Для якісних ознак було розраховано 95% довірчий інтервал (ДІ) за Клоппером – Пірсоном. З метою перевірки нормальності розподілу ознак використано критерій Шапіро – Вілка. Для оцінювання рівності дисперсії – тест Бартлета. Щоб визначити різницю між двома групами, застосували t-тест Стюдента для неуп'язаних вибірок (у разі нормального розподілу) або тест Манна – Уїтні (у разі розподілу, відмінного від нормального). У випадку порівняння кількісних показників між пацієнтами, що мали різні психосоціальні типи переїдання, вони могли одночасно належати до двох або трьох груп, тоді під час аналізу використовували тест Фрідмана. Для вивчення зв'язку між кількісними показниками користувалися коефіцієнтами кореляції Пірсона та рангової кореляції Спірмена ρ . Для порівняння коефіцієнтів кореляції різних підгруп застосували z-трансформацію Фішера. Формальне порівняння коефіцієнтів кореляції не виконували для груп із різним типом психосоціального переїдання, оскільки пацієнти могли належати до двох або трьох груп одночасно. Лінійна регресія зі змішаними ефектами була використана для оцінювання впливу різних факторів на тяжкість переїдання. Використовували модель із випадковим інтерсептом, що варіював у різних пацієнтів, а соціально-демографічні та клінічні показники, вплив яких на тяжкість переїдання вивчався, моделювались як фіксовані ефекти в однофакторних моделях. Рівень статистичної значущості p було прийнято на рівні < 0.05 . Дані зберігались у Microsoft Excel 365. Під час аналізу було використано статистичний пакет IBM SPSS Statistics Base v.22.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У дослідженні після отримання інформованої згоди взяло участь 163 пацієнти з розладом нападоподібного переїдання, визначеного за критеріями DSM-5. Середній вік пацієнтів становив $34,60 \pm 11,66$ року, більшість досліджуваних була жіночої статі (60,12%) (табл. 1).

Найчастішим психосоціальним типом переїдання було емоційне, що траплялося майже у 3/4 пацієнтів, за яким слідувало ситуативне. У більшості досліджуваних спостерігали лише один тип переїдання, проте трохи менше третини відзначали наявність одночасно двох або трьох психосоціальних типів, серед яких переважав емоційно-ситуативний (табл. 2).

У чоловіків питома вага компульсивного типу переїдання була більшою порівняно з жінками (табл. 3), однак значущої залежності типу переїдання від статі не зафіксовано ($p = 0,063$). Водночас у чоловіків також значущо частіше відзначали більше ніж 1 психосоціальний тип переїдання.

У разі легкого ступеня переїдання в 3/4 кількості клінічних випадків розладу нападоподібного переїдання преморбідно, між нападами та в період ремісії переважав саме емоційний психосоціальний тип із частковим поєднанням із ситуативним (див. табл. 3). Збільшення ступеня тяжкості переїдання асоціювалося зі збільшенням питомої ваги ситуативного до 1/2 клінічних випадків як додаткового механізму на тлі збереження переважання емоційного патерну переїдання. Лише при тяжкому ступені переїдання в межах розладу нападоподібного типу значущості набирає компульсивний патерн переїдання (16 осіб; 25,4%), але він повністю перекривається класичними для розладу нападоподібного типу епізодами переїдання при дуже тяжкому його перебігу.

Таблиця 1

Статевий розподіл пацієнтів із розладом нападоподібного переїдання, визначеного за критеріями DSM-5 (n = 163)

Стать	N	%	95% ДІ
Жіноча	98	60,12	52,17–67,70
Чоловіча	65	39,88	32,30–47,83

Таблиця 2

Розподіл пацієнтів із розладом нападоподібного переїдання за переважаним психосоціальним типом переїдання (n = 163)

Показник	N	%	95% ДІ
Тип переїдання			
Емоційний	119	73,01	65,50–79,65
Компульсивний	24	14,72	9,67–21,11
Ситуативний	76	46,63	38,79–54,59
Кількість типів переїдання в одного пацієнта			
Один	114	69,94	62,27–76,86
Два	42	25,77	19,24–33,19
Емоційно-компульсивний	8	4,91	2,14–9,44
Емоційно-ситуативний	34	20,86	14,90–27,91
Три	7	4,29	1,74–8,65

Під час аналізу антропометричного профілю та клінічних характеристик пацієнтів із розладом нападоподібного переїдання залежно від статі (табл. 4) не було виявлено статистично значущої різниці у віці та частоті виявлення супутніх захворювань між досліджуваними чоловіками та жінками. Проте було виявлено статистично значущу різницю у зрості, вазі, індексі маси тіла (ІМТ) та ступені тяжкості переїдання. Так, чоловіки мали достовірно вищий зріст порівняно з жінками ($179,10 \pm 6,43$ проти $166,5 \pm 6,2$ см; $p < 0,001$), більшу вагу ($95,6$ ($92,5$ – $99,4$) проти $70,9$ ($63,2$ – 80) кг; $p < 0,001$) та вищий ІМТ (30 ($29,5$ – $30,3$) проти $25,5$ ($24,4$ – $27,3$) кг/м²; $p < 0,001$).

Причому, якщо серед жінок із розладом нападоподібного переїдання понад 1/3 мали ІМТ, що відповідав нормі (від $18,5$ до $24,9$ кг/м²) (37 осіб, 37,8%; $p < 0,001$),

Таблиця 3

Статевий розподіл пацієнтів за переважаним преморбідним психосоціальним типом переїдання (n = 163)

Показник	Жінки (n = 98), %	Чоловіки (n = 65), %	p
Тип переїдання			
Емоційний	74 (75,51)	45 (69,23)	0,063
Компульсивний	9 (9,18)	15 (23,08)	
Ситуативний	40 (40,82)	36 (55,38)	
Кількість типів переїдання в одного пацієнта			
Один	75 (76,53)	39 (60,00)	0,044
Два	21 (21,43)	21 (32,31)	–
Емоційно-компульсивний	3 (3,06)	5 (7,69)	0,694
Емоційно-ситуативний	18 (18,37)	16 (24,62)	–
Три	2 (2,04)	5 (7,69)	–

Таблиця 4

Антропометричні та клінічні характеристики обстежених пацієнтів залежно від статі (n = 163)

Показник	Жінки Q2 (Q1–Q3) (n = 98)	Чоловіки Q2 (Q1–Q3) (n = 65)	p
Вік, роки	36 (25,3–43)	37 (24–42)	0,917
Зріст, см	166,5 ± 6,2	179,1 ± 6,4	< 0,001
Вага, кг	70,9 (63,2–80)	95,6 (92,5–99,4)	< 0,001
ІМТ, кг/м²	25,5 (24,4–27,3)	30 (29,5–30,3)	< 0,001
Норма	37 (37,8%)	0 (0%)	< 0,001
Передожиріння	50 (51,0%)	30 (46,2%)	
Ожиріння І ст.	11 (11,2%)	35 (53,9%)	
Ступінь тяжкості переїдання (DSM-5)			
Легкий	38 (38,8%)	1 (1,5%)	< 0,001
Помірний	39 (39,8%)	15 (23,1%)	
Тяжкий	18 (18,4%)	45 (69,2%)	
Дуже тяжкий	3 (3,06%)	4 (6,2%)	
Супутні соматичні захворювання			
Наявні	38 (38,8%)	29 (44,6%)	0,562
Немає даних	60 (61,2%)	36 (55,4%)	

Таблиця 5

Соціально-демографічні характеристики пацієнтів залежно від ступеня тяжкості переїдання (n = 163)

Показник	Ступінь тяжкості переїдання				p
	Легкий (n = 39)	Помірний (n = 54)	Тяжкий (n = 63)	Дуже тяжкий (n = 7)	
Вік, роки	34 (26,5–40,5)	36,5 (23,2–45)	36 (23–42,5)	41 (32–42)	0,885
Стать					
Жіноча	38 (97,4%)	39 (72,2%)	18 (28,6%)	3 (42,9%)	< 0,001
Чоловіча	1 (2,6%)	15 (27,8%)	45 (71,4%)	4 (57,1%)	–
Сімейний стан					
Одружена(ий)	13 (33,3%)	20 (37%)	23 (36,5%)	3 (42,9%)	0,962
Неодружена(ий)	26 (66,7%)	34 (63%)	40 (63,5%)	4 (57,1%)	–
Освіта					
Середня	13 (33,3%)	20 (37%)	24 (38,1%)	2 (28,6%)	0,934
Вища	26 (66,7%)	34 (63%)	39 (61,9%)	5 (71,4%)	–
Місце проживання					
Місто	32 (82,1%)	42 (77,8%)	50 (79,4%)	5 (71,4%)	0,916
Сільська місцевість	7 (17,9%)	12 (22,2%)	13 (20,6%)	2 (28,6%)	–

Таблиця 6

Статевий розподіл обстежених пацієнтів за госпітальною шкалою тривоги та депресії (HADS) (n = 163)

Показник	Уся вибірка (n = 163)	Жінки (n = 98)	Чоловіки (n = 65)	p
Субшкала тривоги HADS-A				
Загальний бал	11 (7–13)	10 (7–12)	11 (9–14)	0,001
Відсутність тривоги	53 (32,52%)	40 (40,82%)	13 (20,00%)	0,020
Субклінічна тривога	22 (13,50%)	11 (11,22%)	11 (16,92%)	
Клінічна тривога	88 (53,99%)	47 (47,96%)	41 (63,08%)	
Субшкала депресії HADS-D				
Загальний бал	10 (6–11)	8 (4,2–11)	11 (6–12)	0,003
Відсутність депресії	68 (41,72%)	48 (48,98%)	20 (30,77%)	0,067
Субклінічна депресія	18 (11,04%)	10 (10,20%)	8 (12,31%)	
Клінічна депресія	77 (47,24%)	40 (40,82%)	37 (56,92%)	

Примітка: p – оцінює статистично значущу різницю показників у чоловіків та жінок.

то серед чоловіків в обстеженому контингенті взагалі не було пацієнтів із нормальним ІМТ, що опосередковано свідчило як про більшу заклопотаність жінок власною вагою, так і більшу кількість зусиль щодо нормалізації ваги. Утім, у більшості жінок відзначали передожиріння та надлишкову масу тіла (ІМТ від 25,0 до 29,9 кг/м²) (50 осіб; 51,0%), а ожиріння І ступеня (ІМТ від 30 до 34,9 кг/м²) мали 11 осіб (11,2%). У більшості чоловіків діагностували ожиріння І ступеня (35 осіб; 53,9%), всі інші чоловіки мали надлишкову вагу та передожиріння (30 осіб; 46,2%).

Ступінь тяжкості переїдання суттєво відрізнявся залежно від статі, а саме: 4/5 жінок страждали на легкий та помірний ступінь тяжкості переїдання (відповідно 38 осіб – 38,8% та 39 осіб – 39,8%); 1/5 жінок мали тяжкий і дуже тяжкий ступінь переїдання (відповідно 18 осіб – 18,4% та 3 особи – 3,06%). Серед чоловіків у більшості виявляли тяжкий ступінь переїдання (45 осіб; 69,2%); ще у 15 осіб (23,1%) – поведінковий патерн переїдання помірного ступеня. Крайові ступені переїдання визначались нечасто: легкий – в 1 особи (1,5%) та дуже тяжкий – у 4 осіб (6,2%).

Отже, чоловіки мали вищий зріст, більшу вагу та вищий ІМТ, ніж жінки, а також у них частіше виявляли середньотяжкі ступені переїдання, і рідше – легкий ступінь переїдання.

Тяжкий та дуже тяжкий розлад нападоподібного переїдання достовірно частіше зустрічалися в чоловіків (p < 0,001), проте не відзначено значущої різниці у віці (p = 0,885), сімейному стані (p = 0,962), рівні освіти (p = 0,934) та місці проживання (p = 0,916) (табл. 5).

Таким чином, ступінь тяжкості преморбідного переїдання не був пов'язаний із соціально-демографічними характеристиками, окрім статі, що засвідчило вищий ступінь ризику тяжких форм розладу нападоподібного переїдання в чоловіків, попри його більшу поширеність серед жінок.

Ми також визначили особливості емоційного стану в пацієнтів із розладом нападоподібного переїдання. Так, для чоловіків була притаманна достовірно більша амплітуда емоційного реагування (тривоги та депресії за шкалою HADS) за загальним балом субшкал (відповідно щодо HADS-A – p = 0,001 та щодо HADS-D – p = 0,003) і значущо вищий рівень клінічно вираженої тривоги (p = 0,02) (табл. 6).

Було виявлено певні статеві відмінності зв'язку між компонентами емоційного інтелекту та тяжкістю переїдання (рис. 1).

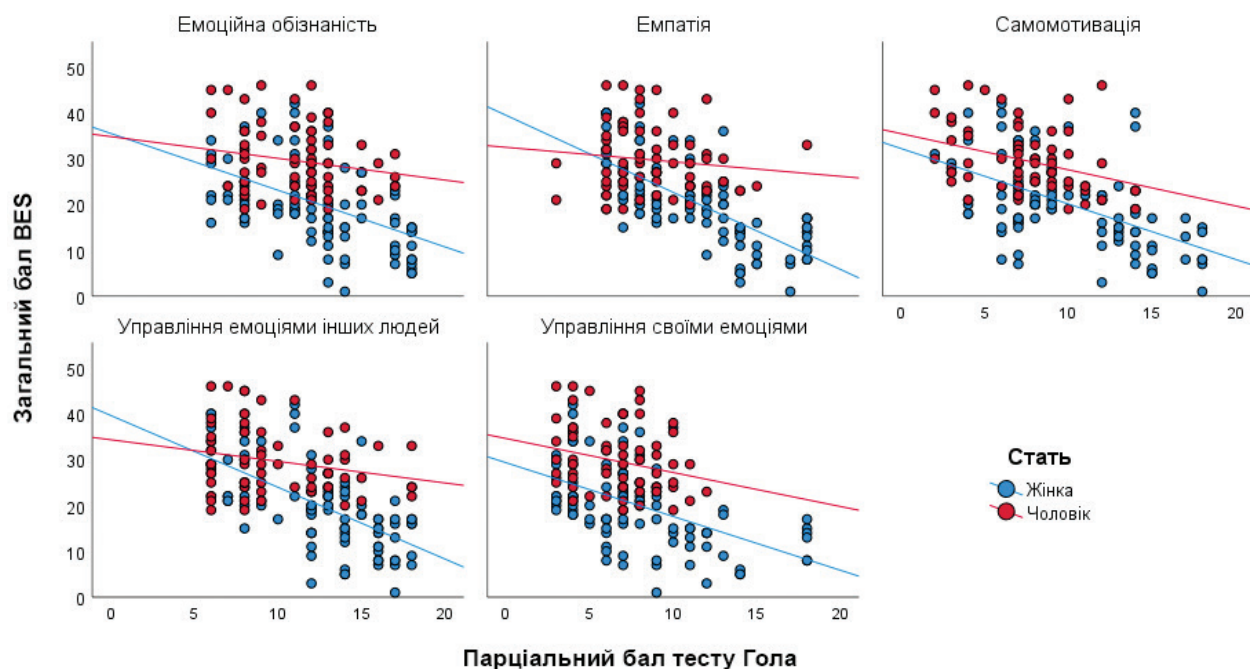


Рис. 1. Кореляція тяжкості переїдання та компонентів емоційного інтелекту за тестом Гола

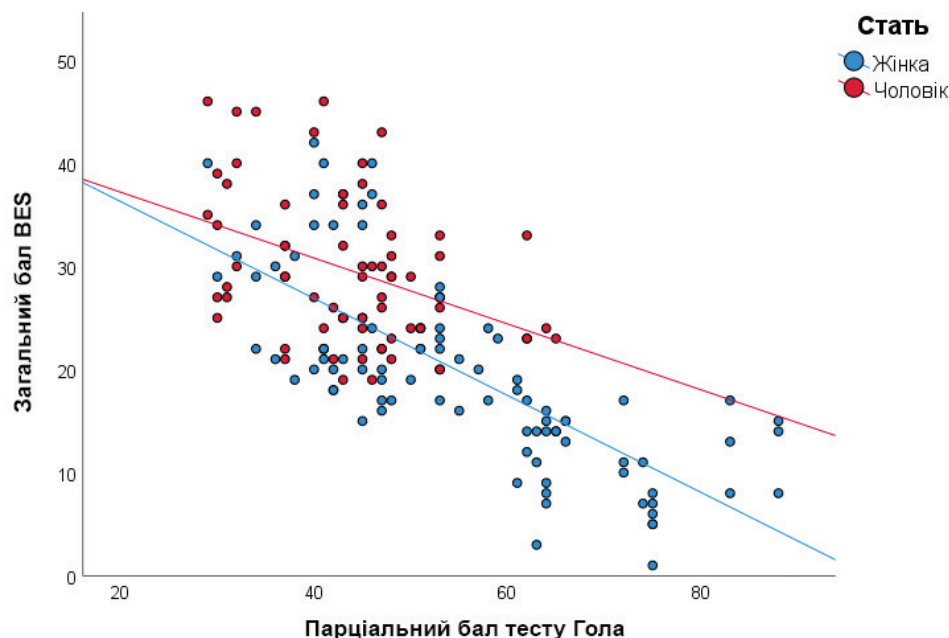


Рис. 2. Кореляція тяжкості переїдання та загального емоційного інтелекту

У підгрупі чоловіків було виявлено незначущість зв'язку між тяжкістю переїдання за шкалою неконтрольованого переїдання (BES) та емоційною обізнаністю ($\rho = -0,142$; $p = 0,260$), управлінням своїми емоціями ($\rho = -0,241$; $p = 0,053$), емпатією ($\rho = -0,128$; $p = 0,311$), статистично значущий зв'язок тяжкості переїдання за шкалою BES та самомотивацією ($\rho = -0,359$; $p = 0,003$), управлінням емоціями інших людей ($\rho = -0,189$; $p = 0,131$) та загальним балом тесту Гола ($\rho = -0,357$; $p = 0,003$).

У підгрупі жінок було виявлено статистично значущий зв'язок між тяжкістю переїдання за шкалою

BES та емоційною обізнаністю ($\rho = -0,499$; $p < 0,001$), управлінням своїми емоціями ($\rho = -0,528$; $p < 0,001$), самомотивацією ($\rho = -0,519$; $p < 0,001$), емпатією ($\rho = -0,749$; $p < 0,001$), управлінням емоціями інших людей ($\rho = -0,636$; $p < 0,001$) та загальним балом тесту Гола ($\rho = -0,795$; $p < 0,001$).

Не було виявлено статистично значущої різниці між жінками та чоловіками в силі зв'язку тяжкості переїдання за шкалою BES та самомотивації ($z = 1,22$; $p = 0,221$).

Було виявлено статистично значущу різницю між жінками та чоловіками в силі зв'язку між тяжкістю переїдання за шкалою BES та емоційною обізнаніс-

тю ($z = 2,48$; $p = 0,012$), управління своїми емоціями ($z = 2,09$; $p = 0,036$), емпатією ($z = 5,16$; $p < 0,001$), управління емоціями інших людей ($z = 3,43$; $p < 0,001$) та загальним балом тесту Гола ($z = 4,360$; $p < 0,001$) (рис. 2).

ВИСНОВКИ

Існують певні статеві відмінності клініко-психопатологічних і психосоціальних характеристик пацієнтів із розладом нападоподібного переїдання, що має враховуватися в персоналізованих інтервенціях медико-психологічного супроводу таких хворих. У чоловіків відзначено більшу частоту компульсивного типу переїдання та значущо частішу наявність змішаних психосоціальних типів переїдання. Чоловіки мали вищий зріст ($p < 0,001$), більшу вагу ($p < 0,001$) та вищий ІМТ ($p < 0,001$), ніж жінки, а також у них частіше виявляли середньотяжкі ступені переїдання. Таким чином, існує

вищий ступінь ризику тяжких форм розладу нападоподібного переїдання в чоловіків попри його більшу поширеність серед жінок. Чоловікам була притаманна достовірно більша амплітуда емоційного тривожного ($p = 0,001$) і депресивного ($p = 0,003$) реагування та значущо вищий рівень клінічно вираженої тривоги ($p = 0,02$). У чоловіків порівняно з жінками простежувалася більша тяжкість переїдання з тривожно-депресивним реагуванням на тлі меншого потенціалу емоційного інтелекту, зокрема емоційної обізнаності, емпатії, управління своїми емоціями та емоціями інших людей. Натомість проблемна самотивація була притаманна пацієнтам із розладом нападоподібного переїдання незалежно від статі. Ці показники були визначені як персоналізовані мішені медико-психологічного втручання щодо пацієнтів із розладом нападоподібного переїдання.

Відомості про авторів

Сінкевич Інна Сергіївна – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (098) 355-08-52. E-mail: innesasinkevych@gmail.com
ORCID: 0000-0003-2145-387X
Хаустова Олена Олександрівна – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (063) 801-88-38. E-mail: 7974247@gmail.com
ORCID: 0000-0002-8262-5252

Information about the authors

Sinkevich Inna S. – Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (098) 355-08-52. E-mail: innesasinkevych@gmail.com
ORCID: 0000-0003-2145-387X
Khaustova Olena O. – Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (063) 801-88-38. E-mail: 7974247@gmail.com
ORCID: 0000-0002-8262-5252

ПОСИЛАННЯ

1. American Psychiatry Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, Text Revision (DSM-5-TR) [Internet]. Arlington: American Psychiatric Publishing; 2013. Available from: <https://psychiatryonline.org/doi/book/10.1176/appi.books.9780890425787>.
2. Burton AL, Abbott MJ. Conceptualising Binge Eating: A Review of the Theoretical and Empirical Literature. *Behavior Change*. 2017;34(3):168-98. doi: 10.1017/bec.2017.12.
3. Harrison JE, Weber S, Jakob R, Chute CG. ICD-11: an international classification of diseases for the twenty-first century. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2021;21(6):206. doi: 10.1186/s12911-021-01534-6.
4. Giel KE, Bulik CM, Fernandez-Aranda F, Hay P, Keski-Rahkonen A, Schag K, et al. Binge eating disorder. *Nature reviews disease primers*. 2022;8(1):16. doi: 10.1038/s41572-022-00344-y.
5. Kessler RC, Berglund PA, Chiu WT, Deitz AC, Hudson JI, Shahly V, et al. The prevalence and correlates of binge eating disorder in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *Biol Psychiatry*. 2013;73(9):904-14. doi: 10.1016/j.biopsych.2012.11.020.
6. Croll J, Neumark-Sztainer D, Story M, Ireland M. Prevalence and risk and protective factors related to disordered eating behaviors among adolescents: relationship to gender and ethnicity. *J Adolesc Health*. 2002;31(2):166-75. doi: 10.1016/s1054-139x(02)00368-3.
7. Yuryeva L, Ogorenko V, Shornikov A. Relationships between binge eating disorder, anxiety and depression in medical students during military conflict. *Psychosomatic Med General Pract*. 2022;7(1). doi: 10.26766/pmgp.v7i1.355.
8. Racine SE, Horvath SA. Emotion dysregulation across the spectrum of pathological eating: Comparisons among women with binge eating, overeating, and loss of control eating. *Eating Disorders*. 2018;26(1):13-25. doi: 10.1080/10640266.2018.1418381.
9. Smink FR, van Hoeken D, Oldehinkel AJ, Hoek HW. Prevalence and severity of DSM-5 eating disorders in a community cohort of adolescents. *Int J Eat Disord*. 2014;47(6):610-9. doi: 10.1002/eat.22316.
10. Ribeiro M, Conceição E, Vaz AR, Machado PP. The prevalence of binge eating disorder in a sample of college students in the north of Portugal. *Eur Eat Disord Rev*. 2014;22(3):185-90. doi: 10.1002/erv.2283.
11. Marzilli E, Cerniglia L, Cimino S. A narrative review of binge eating disorder in adolescence: prevalence, impact, and psychological treatment strategies. *Adolesc Health Med Ther*. 2018;(9):17-30. doi: 10.2147/AHMT.S148050.
12. Kolar DR, Rodriguez DL, Chams MM, Hoek HW. Epidemiology of eating disorders in Latin America: a systematic review and meta-analysis. *Curr Opin Psychiatry*. 2016;29(6):363-71. doi: 10.1097/YCO.0000000000000279.
13. Sinkevych I. Disordered eating: current knowledge and psychological aspects. *Psychosomatic Med General Pract*. 2023;7(2). doi: 10.26766/pmgp.v7i2.354.
14. Preti A, Girolamo Gd, Vilagut G, Alonso J, Graaf Rd, Bruffaerts R, et al. The epidemiology of eating disorders in six European countries: results of the ESEMeD-WMH project. *J Psychiatr Res*. 2009;43(14):1125-32. doi: 10.1016/j.jpsychires.2009.04.003.

Стаття надійшла до редакції 03.02.2025. – Дата першого рішення 10.02.2025. – Стаття подана до друку 1.03.2025

Роль уромікробіому в патогенезі раку сечового міхура (Огляд літератури)

С. В. Головка, М. О. Ясинецький

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

Рак сечового міхура (PCM) посідає 9-те місце серед усіх злоякісних новоутворень, складаючи близько 3% від загальної онкологічної захворюваності. Це новоутворення частіше діагностується в економічно розвинених країнах. У чоловіків PCM виявляється приблизно в 3,7 раза частіше, ніж у жінок. Його розвиток зумовлюють як зовнішні фактори ризику, так і внутрішні тригери. Таким чином, комплексний аналіз факторів ризику є запорукою своєчасної профілактики цієї онкологічної патології. Нові підходи до вивчення ролі мікробіому сечостатевої системи дозволяють правильно оцінювати зміни бактеріального спектра від здорових осіб до пацієнтів із PCM. Це відкриває додаткові можливості для виявлення бактеріальних маркерів, удосконалення діагностики PCM та розробки перспективних терапевтичних стратегій. Хоча мікробіом сечі у хворих на PCM загалом подібний до уромікробіому здорових осіб, у групі онкологічних пацієнтів спостерігаються певні відмінності мікробного складу. Зазначені відмінності на видовому рівні включають домінування *Howardella*, *Streptococcus*, *Sphingobacterium*, *Actinomyces*, *Achromobacter*, *Brevibacterium*, *Anaerococcus*, *Pseudomonas*, *Fusobacterium nucleatum* та *Ralstonia* з переважанням *Cutibacterium*, *Proteobacteria*, *Firmicutes* та *Actinobacteria* на родовому рівні. Відповідний мікробіом сечі може впливати на екстрацелюлярний матрикс, що спричиняє подальше метастазування пухлини.

Стаття присвячена огляду літературних джерел щодо ролі мікробіому сечі як потенційного фактора виникнення та прогресування PCM.

Систематичний огляд ролі мікробіому як фактора ризику розвитку PCM проведено за допомогою баз даних PubMed, Embase та Scopus (включно до серпня 2024 р.). Згідно з гістологічними даними, усі хворі мали уротеліальний PCM. У дослідженні використовували як людські, так і тваринні моделі. До аналізу включалися статті, що відповідали таким критеріям: дослідження, у яких порівнювали групу пацієнтів із PCM та контрольну групу (дослідження «випадок – контроль»); клінічні дослідження із застосуванням метааналізу; роботи, у яких безпосередньо повідомлялося про збільшення або зменшення кількості певних мікробних таксономічних одиниць у групі онкологічних пацієнтів або контрольній групі. Дослідження з недостатньо обґрунтованими даними виключалися з аналізу.

Проаналізовано 214 статей, присвячених вивченню ролі мікробіому сечі в патогенезі PCM. Після процесу дедуплікації виключено 128 робіт. За результатами додаткового відбору до огляду включено 61 дослідження.

Згідно з даними GLOBOCAN, у 2020 р. поширеність PCM становила 573 000 нових випадків у всьому світі, а смертність – 213 000 випадків. Основними факторами ризику розвитку цього захворювання є тютюнопаління, вплив професійних шкідливих чинників (ароматичних амінів і поліциклічних ароматичних гідрокарбонатів). Окрім того, мікробіом сечі може відігравати важливу роль у патогенезі PCM. *Cutibacterium*, *Proteobacteria*, *Firmicutes* та *Actinobacteria* домінували на родовому рівні. Факторами ризику на видовому рівні слід вважати *Howardella*, *Streptococcus*, *Sphingobacterium*, *Actinomyces*, *Achromobacter*, *Brevibacterium*, *Anaerococcus* та *Pseudomonas*. *Fusobacterium* та *Ralstonia* можуть бути додатковими маркерами на видовому (генному) рівні.

Отже, тютюнопаління та специфічні професійні шкідливі чинники є одними з найважливіших факторів ризику розвитку PCM. Мікробіом сечі у хворих на PCM може відображати вплив тютюнопаління, забруднення навколишнього середовища та харчування. Наявність поліциклічних ароматичних гідрокарбонатів сприяє формуванню специфічної метаболічної ніші, забезпечуючи необхідні метаболічні ресурси для існування певних видів бактерій та обмежуючи розмноження інших таксономічних одиниць. Однак для підтвердження цих результатів необхідні додаткові високоякісні дослідження із застосуванням 16S rRNA-генного секвенування. Це дозволить розробити ефективні стратегії ранньої профілактики та лікування PCM.

Ключові слова: рак сечового міхура, мікробіом сечі, екстрацелюлярний матрикс, фактори ризику.

The role of the uromicrobiome in the pathogenesis of bladder cancer (literature review)

S. V. Golovko, M. O. Yasynetskyi

Bladder cancer (BC) is the 9th most common cancer in the world that makes it 3% of the global neoplasms. BC is prevalent in the developed countries. BC is nearly 3.7 times more common in men than in women. External risk factors and internal triggers contribute to the development of BC. Thus, comprehensive analysis of these risk factors leads to timely prevention of indicated oncologic pathology. New approaches in understanding the role of urine microbiome allow us to correctly estimate bacterial spectrum changes from healthy individual to the patient with BC. This offers us new opportunities in receiving bacterial markers in diagnostics of BC and application perspective therapeutic options. Despite the fact that urinary microbiome is mainly similar to microbiome of healthy person, there are some differences in the urine microbiome between BC and various control groups. These distinctions include dominance of *Howardella*, *Streptococcus*, *Sphingobacterium*, *Actinomyces*, *Achromobacter*, *Brevibacterium*, *Anaerococcus*, *Pseudomonas*, *Fusobacterium nucleatum* and *Ralstonia* at the genus level, with prevalence of *Cuti-*

bacterium, Proteobacteria, Firmicutes and Actinobacteria at the phylum level. Appropriate urinary microbiome may influence an extracellular matrix that promotes further tumor metastasis.

The article is devoted to a review of literary sources on the role of urinary microbiome as a potential risk factor of BC.

We conducted a systemic review of the role of the microbiome as a risk factor for the development of BC using PubMed, Embase and Scopus (up to August 2024). Histologically all patients suffered from the urothelial BC. We used both human and animal models. All studies that respond next criteria were included to our study: research that compared patients with BC and control group (case-controlled studies); clinical studies that used meta-analysis; studies which gave data with increased or decreased uropathogens in oncologic or control groups. Studies with insufficient data were excluded from our research.

We analyzed a total of 214 papers that studied the role of microbiome in the epidemiology of BC. After deduplication, 128 studies were excluded from our work. 61 studies were included in our review after additional screening. According to GLOBOCAN, there were 573,000 new BC cases and 213,000 deaths worldwide in 2020. Smoking and occupational exposures (aromatic amines and polycyclic aromatic hydrocarbons) are the most common risk factors. Urinary microbiome is able to cause the BC. *Cutibacterium, Proteobacteria, Firmicutes and Actinobacteria* had prevalence at the genus level. *Howardella, Streptococcus, Sphingobacterium, Actinomyces, Achromobacter, Brevibacterium, Anaerococcus and Pseudomonas* were risk factor at the phylum level. Additional risk markers at the species (gene) level were *Fusobacterium* and *Ralstonia*.

Thus, smoking tobacco and specific occupational exposures are the most important risk factors for BC. Urinary microbiome in the patients with BC may be the result of smoking exposure, pollution of external environment and diet. The presence of polycyclic aromatic hydrocarbons provides a specific metabolic niche and supports necessary metabolic resources for survival of appropriate bacterial genus, which inhibits the reproduction of other taxonomic units. But additional high-quality studies with useful 16S rRNA gene sequencing are required to confirm initial results that will support timely prevention and BC treatment.

Keywords: bladder cancer, urinary, microbiome, extracellular matrix, risk factors.

Рак сечового міхура (PCM) посідає 9-те місце серед усіх онкологічних захворювань [1, 2]. Ризик розвитку цього захворювання майже у 3,7 раза вище у чоловіків, ніж у жінок [3]. Водночас підвищена частота захворювання спостерігається у більш розвинених країнах [4]. Найбільш частою формою PCM є уротеліальний рак. Близько 65% уротеліальних пухлин представлено нем'язово-інвазивним PCM (НМІPCM) [5]. Значна поширеність НМІPCM зумовлена його індолентним перебігом і високою частотою рецидивування. Уротелій сечового міхура, як і всі сечовивідні шляхи, постійно зазнає впливу зовнішніх потенційно мутагенних агентів, що фільтруються нирками та виводяться із сечею [6]. Не дивно, що 90% випадків PCM, особливо в розвинених країнах, виникають у клітинах уротеліального епітелію, найчастіше в сечовому міхурі й значно рідше – в уротелії верхніх сечових шляхів. Тютюнопаління та професійні шкідливі фактори вважаються двома основними чинниками ризику розвитку PCM [7].

Сечовий мікробіом відіграє важливу роль у підтриманні мікросередовища сечового міхура, впливаючи як на уротелій здорових осіб, так і на перебіг PCM. Мікробіом сечі змінюється залежно від застосування антибіотиків, анатомічних особливостей, наявності хірургічних втручань, дієти, генетичних факторів, віку та статі [8]. Деякі автори вважають, що порушення мікробіому сечі може бути пов'язане з розвитком PCM [9–11]. Такі зміни можуть спричиняти активацію запальних механізмів, які, своєю чергою, потенційно зумовлюють розвиток PCM [12]. Крім того, численні епідеміологічні дослідження підтверджують важливу роль інфекцій сечових шляхів у розвитку канцерогенезу сечового міхура [13, 14]. Дослідження впливу мікробіому сечі на виникнення PCM є перспективним напрямом, що може сприяти ідентифікації діагностичних маркерів, покращенню прогнозування та терапевтичних корекцій [15].

У цій роботі проаналізовано основні попередні дослідження та доповнено їх сучасними даними щодо взаємозв'язку між мікробіомом сечі та PCM.

Збір доказів

Систематичний огляд ролі мікробіому як фактора ризику розвитку PCM проведено за допомогою баз даних PubMed, Embase та Scopus (включно до серпня 2024 р.). Згідно з гістологічними даними, усі хворі мали уротеліальний PCM. У дослідженні використовували як людські, так і тваринні моделі. До аналізу включалися статті, що відповідали таким критеріям: дослідження, у яких порівнювали групу пацієнтів із PCM та контрольну групу (дослідження «випадок – контроль»); клінічні дослідження із застосуванням метааналізу; роботи, у яких безпосередньо повідомлялося про збільшення або зменшення кількості певних мікробіотаксономічних одиниць у групі онкологічних пацієнтів або контрольній групі. Дослідження з недостатньо обґрунтованими даними виключалися з аналізу.

Синтез доказів

Під час дослідження проаналізовано 214 статей, присвячених вивченню ролі мікробіому сечі в патогенезі PCM. Після процесу дедуплікації виключено 128 робіт. За результатами додаткового відбору до огляду включено 61 дослідження.

Згідно з даними GLOBOCAN, у 2020 р. поширеність PCM становила 573 000 нових випадків у всьому світі, а смертність – 213 000 випадків. Основними факторами ризику розвитку цього захворювання є тютюнопаління, вплив професійних шкідливих чинників (ароматичних амінів і поліциклічних ароматичних гідрокарбонатів). Окрім того, мікробіом сечі може відігравати важливу роль у патогенезі PCM. *Cutibacterium, Proteobacteria, Firmicutes* та *Actinobacteria* домінували на родовому рівні. Факторами ризику на видовому рівні слід вважати *Howardella, Streptococcus, Actinomyces, Achromobacter, Brevibacterium, Anaerococcus* та *Pseudomonas*. Додатковими маркерами на видовому рівні можуть бути *Fusobacterium nucleatum* та *Ralstonia*.

Мікробіом сечі та PCM

На сьогодні етіологія та патофізіологія PCM залишаються недостатньо вивченими. Основними фактора-

ми ризику розвитку РСМ вважаються паління тютюну, вплив канцерогенів, вживання хлорованої питної води та, можливо, застосування циклофосфаміду [16]. Внаслідок комплексної взаємодії між організмом хазяїна, запаленням і мікробіомом деякі захворювання можуть бути пов'язаними зі зміною нормального локального стану та виникненням дисбіозу – дисбалансу мікробіому. Деякі автори вважають некоректною усталену думку, що сеча здорової людини повинна бути стерильною [17]. На додаток, було показано, що дисбіоз мікробіому сечі може спричиняти різні урологічні порушення, як-от стресове нетримання сечі, інтерстиціальний цистит і гіперактивний сечовий міхур [18]. Імовірно, зміни в мікробіомі сечі можуть бути пов'язані з розвитком РСМ [9]. Хоча наразі немає переконливих доказів щодо впливу мікробіому сечі на виникнення РСМ, відомо, що інтравезикальні інстиляції баціл Кальметта – Герена можуть знижувати ймовірність рецидиву онкозахворювання [19]. Тому останні дослідження розглядають мікробіом сечі як фактор ризику розвитку РСМ. Необхідні подальші дослідження щодо уточнення ролі дисбіозу сечі як новітньої прогностичної ознаки РСМ [10].

Наразі залишається нез'ясованим, чи зумовлює мікробіом сечі виникнення РСМ, або, навпаки, саме РСМ призводить до змін у співвідношенні уропатогенів [20].

У дослідженні Wu et al. проаналізовано мікробіом сечі хворих на РСМ та продемонстровано значне збільшення кількості уропатогенів при цьому захворюванні [9]. Крім того, у пацієнтів із прогресуючим або рецидивним перебігом захворювання спостерігалось підвищення мікробного різноманіття та збільшення кількості бактерій у сечі. На підставі проведеного дослідження автори дійшли висновку, що різноманіття бактеріального складу в поєднанні з високою мікробною щільністю може бути потенційним фактором ризику рецидиву та прогресії РСМ [9]. Хоча відомо, що при деяких захворюваннях кишечника, як-от виразковий коліт, хвороба Крона та колоректальний рак, спостерігається зниження чисельності та різноманітності бактеріального спектра мікробіому [21].

Відносна поширеність бактерій сечі у хворих на РСМ та в контрольній групі

На типовому рівні у мікробіоті сечі спостерігається домінування *Proteobacteria* (39,7 у групі РСМ проти 49,0% у групі контролю) та *Firmicutes* (32,8 проти 28,1%). У меншій кількості наявні *Actinobacteria* (7,0 у групі РСМ проти 6,2% у групі контролю) та *Bacteroidetes* (3,9 проти 9,4%). Попри певні відмінності у відносному домінуванні окремих типів, класів або порядків бактерій у хворих на РСМ та контрольній групі, при застосуванні Metastasis algorithm не виявлено статистично значущої різниці між онкологічною та неонкологічною когортами. Однак слід зазначити, що у контрольній групі статистично достовірно переважали *Sphingobacteriaceae* ($p = 0,047$) та *Thermoactinomycetaceae* ($p = 0,005$) на рівні сімейства, тоді як у групі онкологічних пацієнтів статистично значуще домінувала *Acinetobacter* ($p = 0,048$) на видовому рівні. Крім того, було встановлено, що бактерії *Serratia* ($p = 0,003$), *Proteus* ($p = 0,003$) та *Laceyella* ($p = 0,003$) у підвищеній

кількості наявні в неонкологічній групі на видовому рівні. Ці дані є статистично достовірними [9].

Специфічні мікробні роди, пов'язані з РСМ

Хоча мікробіом хворих на РСМ є подібним до мікробіому відносно здорових осіб, нещодавно були виявлені відмінності у рівні певних видів бактерій, як-от *Fusobacterium nucleatum* та *Ralstonia*, а також *Cutibacterium* на родовому рівні [20].

Дослідження Wu et al. (LEfSe-аналіз, що дозволяє ідентифікувати специфічні таксономічні одиниці, пов'язані з РСМ) продемонструвало значне композиційне домінування *Acinetobacter*, *Anaerococcus*, *Rubrobacter*, *Sphingobacterium*, *Atopostipes*, *Geobacillus* у хворих на РСМ та *Serratia*, *Proteus*, *Roseomonas*, *Ruminiclostridium-6* і *Eubacterium xylanophilum* у контрольній групі на родовому рівні [9]. Подальший аналіз показав, що *Acinetobacter* (група хворих на РСМ проти групи контролю: 31 із 31 проти 15 з 18, $p = 0,044$), *Anaerococcus* (19 із 31 проти 5 з 18, $p = 0,035$), *Rubrobacter* (30 із 31 проти 11 з 18, $p = 0,002$), *Sphingobacterium* (13 із 31 проти 2 із 18, $p = 0,024$), *Atopostipes* (13 із 31 проти 2 із 18, $p = 0,024$) та *Geobacillus* (12 із 31 проти 1 з 18, $p = 0,017$) виявлялися у зразках онкологічної групи значно частіше, ніж у зразках пацієнтів контрольної групи (дані статистично достовірні) [9].

Враховуючи певні відмінності у мікробному профілі зазначених груп, що мали різний ризик рецидиву та прогресії, Wu et al. ідентифікували специфічні таксономічні одиниці, пов'язані з високим ризиком рецидиву та прогресії РСМ [9]. Результати показали, що 6 родів бактерій виявлялися найчастіше серед пацієнтів із високим ризиком рецидиву, тоді як 4 роди були найбільш характерними для групи пацієнтів із високим ризиком прогресії. Ці роди включали *Herbaspirillum*, *Gemella*, *Bacteroides*, *Porphyrobacter*, *Faecalibacterium*, *Aeromonas* у групі високого ризику рецидиву та *Herbaspirillum*, *Porphyrobacter*, *Bacteroides*, *Marmaricola* у групі високого ризику прогресії [9].

Попередні дослідження також показали підвищену кількість *Acinetobacter*, *Anaerococcus* [9], *Fusobacterium* та *Campylobacter* [10] у сечі хворих на РСМ. Зв'язок між хронічною інфекцією, спричиненою *Schistosoma haematobium*, та РСМ є надійно доведеним, водночас інфікування N-нітрозамін-формуєчими бактеріями (наприклад, *Pseudomonas*, *Proteus*, *E. coli*) вважається додатковим синергічним фактором виникнення РСМ [22].

Згідно з даними L. Bukavina et al., деякі бактерії були виявлені у підвищеній кількості в сечі пацієнтів із РСМ. Важливою особливістю зазначеного мікробіому є здатність деяких бактерій руйнувати тютюнові канцерогени [23]. Використання методів секвенування наступного покоління дало змогу глибше схарактеризувати мікробіом сечових шляхів. Попри численні дослідження, що демонструють взаємозв'язок між мікробіомом сечі та РСМ, отримані результати залишаються недостатньо обґрунтованими, що підкреслює необхідність подальших фундаментальних досліджень [24]. Yacouba et al. також відзначили підвищену кількість *Veillonella*, *Acinetobacter*, *Anaerococcus* та *Pseudomonas* у хворих на РСМ [24].

Після корекції географічної варіативності та виключення катетер-асоційованої контамінації L. Bukavina et al. надали результати виявлення базисних видів бактерій у хворих на РСМ, що включали *Enterococcus*, *Acinetobacter*, *Micrococcus* та *Ralstonia* [23]. Оцінка таксономічного профілю в дослідженні також базувалася на визначенні гена 16S rRNA шляхом секвенування [23]. Важливо зазначити, що всі виявлені бактерії здатні метаболізувати поліциклічні ароматичні вуглеводні (ПАВ), відомі як канцерогени, що наявні в тютюні [25].

Географічні варіації мікробіому сечі у хворих на РСМ

L. Bukavina et al. першими проаналізували склад індивідуальної мікробної композиції в різних країнах, визначивши види бактерій та рівні їх домінування [23]. Порівнюючи мікрофлору хворих на РСМ та групи здорових осіб, було виявлено, що найбільш поширеними родами бактерій у групі онкологічних пацієнтів були *Clostridiales*, *Enterobacterales* і *Bacteroides* у порядку спадання. Імовірно, географічні відмінності мікробіому сечі можуть бути пов'язані з різним рівнем забруднення навколишнього середовища. Це, своєю чергою, залежить від високого ступеня ПАВ [26].

Усі країни, включені в дослідження, показали стабільно високий рівень домінування видів бактерій *Escherichia/Shigella*, *Streptococcus* та *Gardnerella* у когорті хворих на РСМ. Водночас у здоровій популяції спостерігався високий рівень видів *Alloscardovia*, *Millisia*, *Lactobacillus* та *Finegolla* при невисокому рівні *Bifidobacteriales* та *Bacillales*. Окрім того, відзначено мінімальні відмінності в α -індексі різноманітності (alpha diversity index) між когортами здорових чоловіків та жінок і хворими на РСМ у Китаї та Хорватії. Водночас у США спостерігалися статистично значущі відмінності між мікробіомом здорової та онкологічної когорт ($p < 0,05$). Ці диференціації можуть бути зумовлені наявністю РСМ високого грейду. Як і в інших країнах, у хворих на РСМ у США зафіксовано високий рівень *Acinetobacter* та *Escherichia/Shigella* [23]. Аналіз даних, проведений угорськими дослідниками, показав відсутність суттєвих відмінностей між мікробіомами хворих на РСМ та здорових осіб (AUC = 0,994) [23].

Що стосується глобальної поширеності, Mai et al. виявили кілька родів бактерій, які асоціюються з РСМ. Цей мікробіом включав *Clostridiales*, *Peptoniphilus*, *Mycoplasma*, *Cupriavidus*, *Lachnospiraceae*, *Ureaplasma*, *Delftia*, *Rhizobiales*, *Corynebacterium*, *Acinetobacter*, *Enterococcus*, *Hydrogenophilus*, *Prevotella* та ін. (усього 31 рід) [27]. L. Bukavina et al. зазначили, що спостерігається зменшення наявності *Lactococcus*, *Leuconostococcus* та *Enterococcus* у хворих на РСМ з підтвердженим підвищеним рівнем виявлення *Acinetobacter* майже на усіх континентах. Наявність *Acinetobacter* у хворих на РСМ продемонстрована в багатьох когортах і валідована в США. Також автори відмічають, що *Turicibacter* наявна у сечі хворих на РСМ, хоча ніколи не ідентифікувалась у сечі здорових осіб. Крім того, у здорових учасників було виявлено більше *Lactococcus* порівняно з групою хворих на РСМ [23].

Seo et al. проаналізували групу виключно катетеризованих хворих та ідентифікували статистично зна-

чушу мікрофлору, пов'язану з РСМ. Вона включала *Enterococcus*, *Acinetobacter*, *Micrococcus* та *Ralstonia*. Отримані дані були представлені бактеріями, здатними метаболізувати ПАВ [25].

Слід зазначити, що включення даних із країн, де для забору зразків сечі використовувалася виключно катетеризація, значно покращило діагностичну точність досліджень і дозволило сформувати збалансовану групу хворих на РСМ та здорових осіб попри географічну варіативність [23].

Значний вплив методології забору сечі на результати мікробіомної композиції підкреслює необхідність адекватного аналізу бактеріальних компонентів, які історично можуть бути зумовлені шкірною та вагінальною флорою. Наприклад, дослідження бактеріальних штамів із Китаю та Хорватії показало високу поширеність *Gardnerella* [28], *Fannyhessea* [29], *Fenollaria* та *Ezakiella*, які є представниками мікробіому жіночого репродуктивного тракту, а також *Corticoccus*, *Enhydrobacter* і *Staphylococcus*, що є представниками шкірної флори. France et al. також відзначили, що види *Fenollaria* та *Ezakiella* є двома облігатними анаеробними бактеріями, що часто наявні у вагінальному середовищі [30].

Вплив методології забору сечі на результати дослідження мікробіому та РСМ

Дослідження мікробіоти сечі супроводжується додатковими труднощами через низьку кількість вказаних бактерій та можливу контамінацію зразків [31]. Цікаво відзначити, що методика забору сечі в деяких випадках продемонструвала більшу варіативність, ніж наявність самої онкологічної хвороби [23]. Наприклад, виявлено уретральну, вагінальну та шкірну контамінацію у групі некатетеризованого забору сечі порівняно зі зменшеною контамінацією в групі катетеризованого забору. Катетеризовані зразки сечі показали низьку наявність *Lactobacillus*, *Cutibacterium* і *Corynebacterium*, які виявлялися переважно в групі пацієнтів зі шкірною контамінацією [32]. L. Bukavina et al. у проведеному дослідженні повідомляють, що, попри переважно чоловічу когорту пацієнтів, можна висунути гіпотезу про уретральну контамінацію, пов'язану із сексуальною активністю, яка здатна генерувати мікробіом, подібний до вагінального тракту [23].

За даними Yasouba et al., під час дослідження мікробіому неопластичних тканин не було зафіксовано підвищення жодної таксономічної групи, хоча була відзначена підвищена поширеність *Lactobacillus* у тканинах, що не є неопластичними (на видовому рівні). Водночас у катетеризованих пацієнтів *Veillonella* була найбільш поширеною у хворих на РСМ порівняно з контрольною групою на видовому рівні. У некатетеризованій сечі *Acinetobacter*, *Actinomyces*, *Aeromonas*, *Anaerococcus*, *Pseudomonas* і *Tepidomonas* переважали порівняно з *Lactobacillus*, *Roseomonas* та *Veillonella* у контрольній групі [24].

Роль окремих урпатогенів в ініціації РСМ

У дослідженнях, в яких аналізують варіанти мікробних популяцій у хворих на РСМ, також визначають роль *Lactobacillus* у попередженні цієї патології [33].

Більшість авторів, що проводили мікробіомні дослідження, відзначають відсутність суттєвого впливу цього роду бактерій на ініціацію РСМ [34, 35]. Враховуючи те, що штами *Lactobacillus* є цитотоксичними щодо лінії клітин РСМ людини *ex vivo* [36], імовірно, підвищена кількість *Lactobacillus* у хворих, що одужали, є відображенням нормального гомеостазу уробіому та захисної дії пробіотиків [37]. Min et al. продемонстрували можливість лікувальної дії *Lactococcus* spp. та *Lactobacillus* spp. у хворих на РСМ [38].

У дослідженні Chorbinska et al. доведено, що вид *Lactobacillus* виявляли у більшій кількості хворих із позитивною відповіддю на БЦЖ-терапію [39]. Крім того, автори показали, що *Howardella* та *Streptococcus* були домінуючими в мікробіомі хворих на РСМ [39]. Дослідження Xu et al. також продемонструвало підвищену кількість *Streptococcus* spp. у сечі хворих на уротеліальну карциному (n = 8) порівняно зі здоровими чоловіками та жінками [40].

Bučević-Popović et al. виявили значне підвищення *Fusobacterium* у сечі хворих на РСМ. У ході тестування туморозних тканин 42 хворих на РСМ було виявлено, що в 11 з них (26,2%) підтверджено наявність *Fusobacterium nucleatum* [10]. *Streptococcus* та *Fusobacterium* також були виявлені у дослідженні Wu et al. [9]. Попри те, що *Fusobacterium* є складовою частиною орального мікробіому, цей вид бактерій є умовно патогенною флорою з доведеним канцерогенним потенціалом [41]. Найбільш імовірним механізмом, за допомогою якого *Fusobacterium nucleatum* ініціює туморогенез, є активація сигнальних шляхів клітин бета-катеніну, що призводить до клітинної проліферації [42].

Крім того, Forster et al. визначили, що таксон *Gardnerella* та *Bifidobacterium* був статистично значуще пов'язаним із РСМ в експериментальному дослідженні [43].

ПАВ та РСМ

Мікробіота сечі у хворих на РСМ може відображати вплив поліциклічних ароматичних гідрокарбонатів на формування специфічної групи ПАВ-деградуючих бактерій. Своєю чергою, утворення ПАВ ініціюється впливом шкідливих факторів: тютюнопаління, забруднення навколишнього середовища або вживання певних харчових продуктів. Наявність ПАВ у сечі хворих на РСМ спричиняє формування унікальної метаболічної ніші, у якій можуть існувати лише бактерії, здатні викликати ПАВ-деградацію. Таким чином, мікробіом сечі цієї категорії пацієнтів має містити бактерії, що мають властивість руйнувати тютюнові канцерогени.

Слід взяти до уваги, що метааналіз мікробного складу показав метаболічні зв'язки між продуктами деструкції ПАВ (наприклад, *Acinetobacter*, *Micrococcus* і *Pseudomonas*) та процесом онкогенезу при РСМ внаслідок потенційного утворення ПАВ зазначеними бактеріями [23]. Цікаво, що *Sphingomonas*, *Acinetobacter* і *Micrococcus* є одними з небагатьох родів бактерій, здатних руйнувати ПАВ, які класифікуються як канцерогени РСМ. Здатність руйнувати ПАВ у сечі забезпечує *Sphingomonas* та *Acinetobacter* конкурентні переваги, сприяючи їхньому домінуванню в мікробіомі сечі у хворих на РСМ [44]. На додаток, серед мікроорганізмів,

виявлених у значній кількості у всіх досліджуваних групах хворих на РСМ, переважали *Enterobacter* та *Ralstonia*, відомі як ПАВ-метаболізатори [45].

Мікробіота сечі у хворих на РСМ може відображати вплив ПАВ на тлі тютюнопаління, забруднення довкілля або шкідливого харчування, і водночас не бути безпосередньою причиною розвитку захворювання [26]. Іншими словами, бактерії, здатні руйнувати ПАВ, створюють для себе унікальне метаболічне середовище, в якому інші бактерії не можуть існувати.

Загалом відомо 16 ПАВ у тютюні, які Управління з контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами (FDA, USA) класифікує як потенційно небезпечні та канцерогенні [46]. Розпад ПАВ як джерела вуглецю для вказаних бактерій призводить до створення анаеробного середовища. Попередні дослідження мікробіому проксимального гастроінтестинального тракту курців і некурців показали, що зміни парціального тиску кисню часто призводять до надмірного розмноження стрептококу внаслідок утворення біоплівки та його здатності руйнувати ПАВ [47].

Таким чином, L. Bukavina et al. підтримують гіпотезу про те, що біологічне середовище, насичене ПАВ (особливо у курців), асоціюється з канцерогенезом і змінами мікробіому сечі внаслідок змін парціального тиску кисню у поєднанні з особливостями харчування [23].

Статеві особливості мікробіому сечі у хворих на РСМ

У 4 дослідженнях вивчали модифікацію мікробіоти сечі залежно від статі [48–51]. Два з них показали статистично значуще підвищення виключно виду *Actinotignum* у групі жінок, тоді як вид *Streptococcus* був підвищений у чоловіків.

Попри те, що деякі епідеміологічні дослідження вказують на існування асоціації між інфекцією сечових шляхів (ІСШ) і РСМ [52], інші роботи не підтримують взаємозв'язок між ІСШ та РСМ у чоловіків і жінок. На додаток, Jiang et al. повідомляють про значне зниження ризику виникнення РСМ серед жінок за наявності множинних (> 3) епізодів ІСШ [53].

Обговорення

Відповідно до результатів попередніх досліджень мікробіому сечі здорових осіб, Perez-Carrasco et al. підтверджують, що *Streptococcus*, *Lactococcus*, *Enterococcus* і *Citrobacter* стабільно виявляються у сечі здорових осіб [54]. При аналізі мікрофлори катетеризованих пацієнтів із РСМ Maunsur et al. доводять основну роль таких збудників, як *Sphingomonas*, *Acinetobacter* і *Micrococcus*, у розвитку РСМ [48].

Alfano et al. повідомили, що деякі патогенні бактерії здатні ініціювати та сприяти подальшому розвитку пухлинного процесу. Своєю чергою, тумор-асоційоване мікросередовище, ймовірно, селективно сприяє росту специфічних бактерій [12]. Домінування *Herbaspirillum*, *Porphyrobacter* і *Bacteroides* спостерігалось у всіх хворих на РСМ з високим ризиком рецидиву та прогресії. Це дає підстави припустити, що наведені види можуть бути потенційними біомаркерами стратифікації ризику та прогнозування перебігу захворювання. Крім того, враховуючи перспективні результати транс-

плантації фекальної мікробіоти, що використовується для відновлення природного балансу в кишковому середовищі при лікуванні деяких рефрактерних гастроінтестинальних розладів, стратегія щодо відновлення нормального міхурово-асоційованого мікросередовища може бути потенційною опцією для зменшення частоти виникнення або рецидивування РСМ [9].

У дослідженні Wu et al. проаналізували мікробіом сечі за допомогою секвенування гена 16S rRNA. Результати показали, що мікробний склад у хворих на РСМ був значно різноманітнішим, ніж у групі здорових осіб. Крім того, мікробіом сечі виявився ще більш різноманітним у хворих із високим ризиком рецидиву та прогресії. Це дає підстави вважати, що підвищення різноманітності мікробного спектра може бути потенційним індикатором високої ймовірності рецидиву та прогресії НМІРСМ [9].

З іншого боку, Vučević-Popović et al. повідомили, що не було виявлено статистично достовірних відмінностей у загальному мікробіомі сечі між хворими на РСМ (n = 12) та контрольною групою (n = 11) [10]. Можливими причинами відмінностей результатів досліджень Wu et al. та Vučević-Popović et al. можуть бути різна кількість пацієнтів, етнічні особливості, а також гендерна та вікова диференціація [9].

Два види бактерій (*Acinetobacter* та *Anaerococcus*) виявлені у великій кількості хворих на РСМ порівняно з контрольною неонкологічною групою. Roperto et al. повідомили, що штами *Acinetobacter* є одними з найбільш поширених грамнегативних бактерій, отриманих із сечі великої рогатої худоби з уротеліальним РСМ. *Acinetobacter* є доведеним видом, що асоціюється з розвитком нозокоміальних інфекцій, зокрема інфекцій сечових шляхів [55]. Фактор вірулентності *Acinetobacter baumannii*, підвиду *Acinetobacter*, ідентифікований останнім часом, включає формування біоплівки, адгезії та інвазії в епітеліальні клітини, бактеріальну дисемінацію шляхом деградації фосфоліпідів (а саме слизового бар'єра), уникнення імунної відповіді хазяїна [56]. Подібно *Anaerococcus*, як повідомляють деякі автори, окремі грампозитивні коки здатні викликати запалення шляхом ремоделювання екстрацелюлярного матриксу (ЕЦМ) та механізмів реепітелізації [57]. Базуючись на наведеному аналізі, ми вважаємо вірогідною можливість того, що взаємодія між ЕЦМ, мікробіомом і супутнім запаленням може відігравати потенційну роль у канцерогенезі РСМ.

Взаємозв'язок між хронічним запаленням, мікробіомом і виникненням та прогресією солідних пухлин було підтверджено для різних неопластичних хвороб, зокрема колоректального раку [58]. Хоча слід зазначити, що жодних змін мікробіому не було виявлено у хворих на рак простати [59].

Що стосується РСМ, одне велике епідеміологічне дослідження показало, що регулярні загострення циститу можуть підвищити ризик розвитку РСМ [60]. Крім того, Alfano et al. повідомили, що бактерії, які продукують протеазу, мають додатковий фактор вірулентності, здатний відігравати важливу роль у деградації тканин хазяїна. Це пояснюється можливістю подолання дії імунної системи хворого, деструкцією захисних фізіологічних бар'єрів хазяїна, подальшою підтримкою запалення, ремоделю-

ванням ЕЦМ та генерацією кисневих радикалів, що призводить до мутагенезу й зумовлює розвиток раку [12].

У дослідженні Wu et al. [9] зафіксовано підвищення кількості бактеріальних штамів *Sphingobacteriaceae*-*Sphingobacterium* у хворих на РСМ. Крім того, A. Lambiase продемонстровано, що цераміди та сфінгофосфоліпіди *S. spiritovorum* (один із підвидів *Sphingobacterium*) здатні підвищувати фрагментацію ДНК, активувати каспази-3 та скорочувати клітинний цикл [61].

Wu et al. за допомогою аналізу PICRUST (Phylogenetic Investigation of Communities by Reconstruction of Unobserved States) показали, що, порівняно з контрольною групою, у хворих на РСМ спостерігалось підвищення частоти інфікування *Staphylococcus aureus* [9]. Ці бактерії здатні продукувати різноманітні ензими, як-от лужні протеази, еластази та фосфоліпази C, які можуть викликати руйнування компонентів ЕЦМ та еластину, пошкоджувати епітеліальні тканини й руйнувати фосфоліпідні з'єднання. Зазначений аналіз також показав можливість створення мікробіом-модифікованих модифікацій ЕЦМ, що спричиняє супутнє запалення, яке може відігравати роль у подальшому розвитку РСМ. Однак це дослідження не змогло відповісти на важливе питання: чи справді зміни в мікробіомі сприяють розвитку РСМ, чи все відбувається навпаки? Потрібні подальші дослідження для того, щоб відповісти на нього та проаналізувати зв'язок між мікробіомним профілем і канцерогенезом сечового міхура.

ВИСНОВКИ

Тютюнопаління та специфічні професійні шкідливі чинники є одними з найважливіших факторів ризику розвитку РСМ. Попри наявність низки досліджень, що порівнювали мікробіом сечі у хворих на РСМ та здорових осіб, їхні результати залишаються неоднозначними. Це зумовлено недостатнім врахуванням географічних особливостей мікробіому та методології отримання зразків мікрофлори.

Коректні метааналітичні дослідження відзначають негативний вплив контамінації уретри під час забору сечі некатетеризаційними методами. Крім того, сучасні дослідження демонструють, що мікробний спектр, асоційований із РСМ, часто пов'язаний із можливістю ПАВ-метаболізації.

На основі отриманих результатів деякі автори висунувають гіпотезу, що специфічний мікробіом формується як адаптивна реакція на вплив тютюнових речовин, тому менш імовірно може самостійно сприяти розвитку РСМ.

Щоб розкрити молекулярні механізми впливу тютюнопаління на мікробіом та РСМ, у подальших дослідженнях необхідно проаналізувати мікробіом у курців, які не хворіють на РСМ, а також токсичний вплив ПАВ на мікрофлору сечі. Крім того, майбутні дослідження мікробіому слід проводити виключно із застосуванням катетеризації, що дозволить мінімізувати вплив уретральної та вагінальної контамінації на результати мікробіологічних досліджень у хворих на РСМ. Також необхідні додаткові високоякісні дослідження з використанням 16S rRNA-генного секвенування для підтвердження попередніх результатів.

Відомості про авторів

Головко Сергій Вікторович – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (067) 633-80-03. E-mail: sgoluro@gmail.com

ORCID: 0000-0001-9479-2675

Ясинетський Микола Олександрович – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (097) 606-69-97. E-mail: yasynetskiy.nick@ukr.net

ORCID: 0000-0002-4426-1769

Information about the authors

Golovko Sergii V. – Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (067) 633-80-03. E-mail: sgoluro@gmail.com

ORCID: 0000-0001-9479-2675

Yasynetskiy Mykola O. – Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (097) 606-69-97. E-mail: yasynetskiy.nick@ukr.net

ORCID: 0000-0002-4426-1769

ПОСИЛАННЯ

- Golovko S. Epidemiology of bladder cancer: Current insight. *Health Man.* 2024;(1):69-77. doi: 10.30841/2786-7323.1.2024.303382.
- Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancer in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(3):229-63. doi: 10.3322/caac.21834.
- Freedman ND, Silverman DT, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Abnet CC. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. *JAMA.* 2011;306(7):737-45. doi: 10.1001/jama.20111142.
- Saginala K, Barsouk A, Aluru JS, Rawla P, Padala SA. Epidemiology of bladder cancer. *Med Sci (Basel).* 2020;8(1):15. doi: 10.3390/medsci8010015.
- Catto JWF, Gordon K, Collinson M, Poole 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.
- Mushtaq J, Thuraiyair R, Nair R. Bladder cancer. *Surgery.* 2019;37(9):529-37. doi: 10.1016/j.mpsur.2019.07.003.
- Kates M, Bivalacqua TJ. Tumors of the bladder. In: Partin AW, Dmochowski RR, Kavusi LR, Peters CA, editors. *Campbell-Walsh-Wein Urology.* 12th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2020. p. 3073. doi: 10.1007/978-3-031-10668-2_6.
- Andolfi C, Bloodworth JC, Papachristos A, Sweis RF. The urinary microbiome and bladder cancer. Susceptibility and immune responsiveness. *Bladder Cancer.* 2020;6(3):225-35. doi: 10.3233/BLC-200227.
- Wu P, Zhang G, Zhao J, Chen J, Chen Y, Huang W, et al. Profiling the urinary microbiota in male patients with bladder cancer in China. *Front Cell Infect Microbiol.* 2018;(8):167. doi: 10.3389/fcimb.2018.00167.
- Bučević PV, Šitum M, Chow CT, Chan LS, Roje B, Terzić J. The urinary microbiome associated with bladder cancer. *Sci Rep.* 2018;8(1):12157. doi: 10.1038/s41598-018-29054-w.
- Bukavina L, Calaway A, Isali I, Prunty M, Ghannoum M, Retuerto M, et al. Characterization and functional analysis of microbiome in bladder cancer. *J Clin Oncol.* 2022;40(6):541. doi: 10.1200/JCO.2022.40.6.suppl.541.
- Alfano M, Canducci F, Nebulony M, Clementy M, Montorsi F, Salonia A. The interplay of extracellular matrix and microbiome in urothelial bladder cancer. *Nat Rev Urol.* 2016;13(2):77-90. doi: 10.1038/nrurol.2015.292.
- Bayne CE, Farah D, Herbst KW, Hsieh MH. Role of urinary tract infection in bladder cancer: a systemic review and meta-analysis. *World J Urol.* 2018;36(8):1181-90. doi: 10.1007/s00345-018-2257-z.
- Akhtar S, Al-Shammari A, Al-Abkal J. Chronic urinary tract infection and bladder carcinoma risk: a meta-analysis of case-control and cohort studies. *World J Urol.* 2018;36(6):839-48. doi: 10.1007/s00345-018-2206-x.
- Kiraly O, Gong G, Olipitz W, Muttalalani S, Engelward BP. Inflammation-induced cell proliferation potentiates DNA damage-induced mutations in vivo. *PLoS Genet.* 2015;11(2):e1004901. doi: 10.1371/journal.pgen.1004901.
- 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.
- Whiteside SA, Razzi H, Dave S, Reid G, Burton JP. The microbiome of the urinary tract—a role beyond infection. *Nat Rev Urol.* 2015;12(2):81-90. doi: 10.1038/nrurol.2014.361.
- Wu P, Chen Y, Zhao J, Zhang G, Chen J, Wang J, et al. Urinary microbiome and psychological factors in women with overactive bladder. *Front Cell Infect Microbiol.* 2017;(7):488. doi: 10.3389/fcimb.2017.00488.
- Zitvogel L, Dailère R, Roberti MP, Routy B, Kroemer G. Anticancer effects of the microbiome and its products. *Nat Rev Microbiol.* 2017;15(8):465-78. doi: 10.1038/nrmicro.2017.44.
- Pallares-Mendes R, Brassetti A, Bove AM, Simone G. Insights into the interplay between the urinary microbiome and bladder cancer: A Comprehensive review. *J Clin Med.* 2024;13(16):4927. doi: 10.3390/jcm13164927.
- Gevers D, Kugathasan S, Denson LA, Vázquez-Baeza Y, Van Treuren W, Ren B, et al. The treatment-naïve microbiome in new-onset Crohn's disease. *Cell Host Microbe.* 2014;15(3):382-92. doi: 10.1016/j.chom.2014.02.005.
- Markowski MC, Boorjian SA, Burton JP, Hahn NM, Ingersoll MA, Maleki VS, et al. The microbiome and genitourinary cancer: A Collaborative review. *Eur Urol.* 2019;75(4):637-46. doi: 10.1016/j.eururo.2018.12.043.
- Bukavina L, Isali I, Ginwala R, Sindhani M, Calaway A, Magee D, et al. Global meta-analysis of urinary microbiome: colonization of polycyclic aromatic hydrocarbon degrading bacteria among bladder cancer patients. *Eur Urol Oncol.* 2023;6(2):190-203. doi: 10.1016/j.euo.2023.02.004.
- Yacoub A, Tidjani AM, Lagier JC, Dubourg G, Raoult D. Urinary microbiota and bladder cancer: A systematic review and a focus on uropathogens. *Semin Cancer Biol.* 2022;86(3):875-84. doi: 10.1016/j.semicancer.2021.12.010.
- Seo JS, Keum YS, Li QX. Bacterial degradation of aromatic compounds. *Int J Environ Res Public Health.* 2009;6(1):278-309. doi: 10.3390/ijerph6010278.
- Boada LD, Henríquez-Hernández LA, Navarro P, Zumbado M, Almeida-González M, Camacho M, et al. Exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) and bladder cancer: evaluation from a gene-environment perspective in a hospital-based case-control study in the Canary Islands (Spain). *Int J Occup Environ Health.* 2015;21(1):23-30. doi: 10.1179/2049396714Y.0000000085.
- Mai G, Chen L, Li R, Liu Q, Zhang H, Ma Y. Common Core Bacterial Biomarkers of Bladder Cancer Based on Multiple Datasets. *BioMed Res Int.* 2019;2019:4824909. doi: 10.1155/2019/4824909.
- Chen X, Lu Y, Li R. The Female Vaginal microbiome in Health and Bacterial Vaginosis. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021;(11):631972. doi: 10.3389/fcimb.2021.631972.
- Carter KA, Balkus JE, Anzala O, Kimani J, Hoffman NG, Fiedler TL, et al. Association Between Vaginal Bacteria and Bacterial Vaginosis Signs and Symptoms: A Comparative Study of Kenyan and American Women. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;(12):801770. doi: 10.3389/fcimb.2022.801770.
- France MT, Clifford J, Narina S, Rutt L, Ravel J. Complete Genome Sequences of *Escherichia coli* O157:H7 and *Escherichia coli* O157:H7. *Microbiol Resour Anounc.* 2022;11(7):e0044422. doi: 10.1128/mra.00444-22.
- Isalia I, Helstrom EK, Uzzo N, Lakshmanan A, Nandwana D, Valentine H, et al. Current Trends and Challenges of Microbiome Research in Bladder Cancer. *Curr Oncol Rep.* 2024;26:292-8. doi: 10.1007/s11912-024-01508-7.
- Byrd AL, Belkaid Y, Serge JA. The human skin microbiome. *Nat Rev Microbiol.* 2018;16(3):143-55. doi: 10.1038/nrmicro.2017.157.
- Martin A, Woolbright BL, Umar S, Ingersoll MA, Taylor JA 3rd. Bladder cancer, inflammation and microbiomes. *Nat Rev Urol.* 2022;19(8):495-509. doi: 10.1038/s41585-022-00611-3.
- Zeng J, Zhang G, Chen C, Li K, Wen Y, Zhao J, et al. Alterations in urobiome in patients with bladder cancer and implications for clinical outcome: A single-institution study. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;(10):555508. doi: 10.3389/fcimb.2020.555508.
- Sweis R, Golan S, Barashi N, Hull E, Andolfi C, Wernitz RP, et al. Association of the commensal urinary microbiome with response to bacillus Calmette-Guérin (BCG) immunotherapy in nonmuscle invasive bladder cancer. *J Clin Oncol.* 2019;37(7):423. doi: 10.1200/JCO.2019.37.7.suppl.423.
- Seow SW, Rahmat JN, Mohamed AA, Mahendran R, Lee YK, Bay BH. Lactobacillus species is more cytotoxic to human bladder cancer cells than *Mycobacterium bovis* (bacillus Calmette-Guérin). *J Urol.* 2002;168(5):2236-9. doi: 10.1016/s0022-5347(05)64362-5.
- Song CH, Kim YH, Naskar M, Hayes BW, Abraham SN, Noh JH, et al. Lactobacillus crispatus limits bladder uropathogenic *E. coli* infection by triggering a host type 1 interferon response. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2022;119(33):e2117904119. doi: 10.1073/pnas.2117904119.

38. Min K, Kim H, Lee EH, Park H, Ha Y-S. Bacteria for Treatment: Microbiome in Bladder Cancer. *Biomedicines*. 2022;10(8):1783. doi: 10.3390/biomedicines10081783.
39. Chorbinska J, Krajewski W, Novak L, Bardowska K, Zebrowska-Rozanska P, Laczmanski L, et al. Is the urinary and gut microbiome associated with bladder cancer? *Clin Med Insights Oncol*. 2023;17:11795549231206796. doi: 10.1177/11795549231206796.
40. Xu W, Yang L, Lee P, Huang WC, Nossa C, Ma Y, et al. Mini-review: perspective of the microbiome in the pathogenesis of urothelial carcinoma. *Am J Clin Exp Urol*. 2014;2(1):57-61.
41. Gholizadeh P, Eslami H, Kafil HS. Carcinogenesis mechanisms of *Fusobacterium nucleatum*. *Biomed Pharmacother*. 2017;89:918-25. doi: 10.1016/j.biopha.2017.02.102.
42. Chen Y, Peng Y, Yu J, Chen T, Wu Y, Shi L, et al. Invasive *Fusobacterium nucleatum* activates beta-catenin signalling in colorectal cancer via a TLR4/P-PAK1 cascade. *Oncotarget*. 2017;19(8):31802-14. doi: 10.18632/oncotarget.15992.
43. Forster CS, Cody J, Hsieh Y-J, Lamanina O, Farah D, Stroud C, et al. Profiling of urine bacterial DNA to identify an "Onco-biom" in a mouth model of bladder cancer [Internet]. *Health Science Research Commons [Preprint]*. 2018. Available from: https://hsrc.himmelfarb.gwu.edu/gw_research_days/2018/SMHS/118/.
44. Zhou M, Liu Z, Wang J, Zhao Y, Hu B. *Sphingomonas* relies on chemotaxis to degrade polycyclic aromatic hydrocarbons and maintain dominance in coking sites. *Microorganisms*. 2022;10(1):1109. doi: 10.3390/microorganisms10061109.
45. Srivastava S, Anand V, Singh P, Roy A. Microbial systems as a source of novel genes for enhanced phytoremediation of contaminated soils. *Microbe mediated remediation of environmental contaminants*. Chapter 16. Woodhead Publishing; 2021, p. 177-98. doi: 10.1016/B978-0-12-821199-1.00016-X.
46. Lawal AT. Polycyclic aromatic hydrocarbons. A review. *Cogent Environ Sci*. 2017;(3):1339841. doi: 10.1080/23311843.2017.1339841.
47. Shanahan ER, Shah A, Koloski N, Walker MM, Talley NJ, Morrison M, et al. Influence of cigarette smoking on the human duodenal mucosa associated microbiota. *Microbiome*. 2018;6(1):150. doi: 10.1186/s40168-018-0531-3.
48. Mansour B, Monyok A, Makra N, Gajdacs M, Vadnay I, Ligeti B, et al. Bladder cancer related microbiota: examining differences in urine and tissue samples. *Sci Rep*. 2020;10(1):11042. doi: 10.1038/s41598-020-67443-2.
49. Pederzoli F, Ferrarese R, Amato V, Locatelli I, Alchera E, Lucianò R, et al. Sex-specific Alterations in the Urinary and Tissue Microbiome in Therapy-naïve Urothelial Bladder Cancer Patients. *Eur Urol Oncol*. 2020;3(6):784-8. doi: 10.1016/j.euo.2020.04.002.
50. Hourigan SK, Zhu W, Wong W, Clemency NC, Provenzano M, Vilboux T, et al. Studying the urine microbiome in superficial bladder cancer: samples obtained by midstream voiding versus cystoscopy. *BMC Urol*. 2020;20(1):5. doi: 10.1186/s12894-020-0576-z.
51. Hussein AA, Elsayed AS, Durrani M, Jing Z, Iqbal U, Gomez EC, et al. Investigating the association between the urinary microbiome and bladder cancer: An exploratory study. *Urol Oncol*. 2021;39(6):370.e9-e19. doi: 10.1016/j.urolonc.2020.12.011.
52. La Vecchia C, Negri E, D'Avanzo B, Savoldelli R, Franceschi S. Genital and urinary tract diseases and bladder cancer. *Cancer Res*. 1991;51(2):629-31.
53. Jiang X, Castella JE, Groshen S, Cortessis VK, Shibata D, Conti DV, et al. Urinary tract infections and reduced risk of bladder cancer in Los Angeles. *Br J Cancer*. 2009;100(5):834-9. doi: 10.1038/sj.bjc.6604889.
54. Perez-Carrasco V, Soriano-Lerma A, Soriano M, Gutiérrez-Fernández J, García-Salcedo JA. Urinary Microbiome: Yin and Yang of the Urinary Tract. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11:617002. doi: 10.3389/fcimb.2021.617002.
55. Roperto S, Di Guadio G, Leonardi L, Pagnini U, Manco E, Paciello O, et al. Bacterial isolates from the urine of cattle affected by urothelial tumors of the urinary bladder. *Res Vet Sci*. 2012;93(3):1361-6. doi: 10.1016/j.rvsc.2012.06.009.
56. McConnell MJ, Actis L, Pachón J. *Acinetobacter baumannii*: human infections, factors contributing to pathogenesis and animal models. *FEMS Microbiol Rev*. 2013;37(2):130-55. doi: 10.1111/j.1574-6976.2012.00344.x.
57. Murphy EC, Frick IM. Gram-positive anaerobic cocci-commensals and opportunistic pathogens. *FEMS Microbiol Rev*. 2013;37(4):520-53. doi: 10.1111/1574-6976.12005.
58. Irrazabal T, Belcheva A, Girardin SE, Martin A, Philpott DJ. The multifaceted role of the intestinal microbiota in colon cancer. *Mol Cell*. 2014;54(2):309-20. doi: 10.1016/j.molcel.2014.03.039.
59. Shrestha E, White JR, Yu SH, Kulac I, Ertunc O, De Marzo AM, et al. Profiling the urinary microbiome in men with positive versus negative biopsies for prostate cancer. *J Urol*. 2018;199(1):161-71. doi: 10.1016/j.juro.2017.08.001.
60. Vermeulen SH, Hanum N, Grotenhuis AJ, Castano-Vinyals G, van der Heijden AG, Aben KK, et al. Recurrent urinary tract infection and risk of bladder cancer in the Nijmegen study. *Br J Cancer*. 2015;112(3):594-600. doi: 10.1038/bjc.2014.601.
61. Lambiase A. The family *Sphingobacteriaceae*. In: *The procaryotes: other major lineages of bacteria and the archaea*. Berlin: Springer; 2014, p. 907-14. doi: 10.1007/978-3-642-38954-2_136.

Стаття надійшла до редакції 07.02.2025. – Дата першого рішення 17.02.2025. – Стаття подана до друку 20.03.2025

Камені сечоводу та їх вплив на зміни ниркової функції. Особливості прогнозування відновлення функції нирки після усунення односторонньої обструкції сечоводу (огляд літератури)

А. М. Крилов, А. І. Бойко

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

Сечокам'яна хвороба – це поширене хронічне захворювання сечовидільної системи, що проявляється формуванням каменів у нирках та органах сечовивідних шляхів.

Сечокам'яна хвороба посідає друге місце у структурі захворюваності на хвороби нирок і сечових шляхів та четверте – серед причин інвалідності внаслідок урологічної патології. Медико-соціальне значення сечокам'яної хвороби зумовлене тим, що у переважній більшості пацієнтів вона розвивається у працездатному віці й призводить до інвалідизації. Поширеність сечокам'яної хвороби безпосередньо пов'язана з умовами життя (харчування, екологічна ситуація, кліматичні умови, кількість та якість споживаної рідини).

Конкременти сечоводів – це патологічний стан, при якому камені, сформовані у нирках, мігруючи до сечового міхура, спричиняють обструкцію сечоводу та гостру ниркову кольку. Камені в сечоводі можуть зумовити серйозні ускладнення. Їхні наслідки є тяжкими порівняно з каменями іншої локалізації. Конкременти порушують відходження сечі, викликають патологічні зміни у нирках та власне у сечоводі. Обструкція сечоводу може призводити до розвитку запалення ниркової тканини, виникнення та прогресії гідронефротичної трансформації нирки та, як наслідок, загибелі нефронів, втрати функції нирки й появи ниркової недостатності.

У зв'язку з великою кількістю випадків звернень пацієнтів із приводу обструкції конкрементами сечоводів наголошується на актуальності пошуків і шляхів розвитку сучасних малотравматичних методів лікування. На сьогодні розроблено багато методів діагностики та малоінвазивних оперативних втручань при каменях сечоводів будь-якої локалізації. Однак недостатньо уваги приділяється вивченню питання зміни функціонального стану заблокованої нирки, ймовірних ранніх і віддалених наслідків обструкції сечоводу з урахуванням локалізації конкрементів та тривалості обструкції, можливостям відновлення втраченої нирками функції після проведеного комплексу лікувальних заходів. Точний прогноз відновлення ниркової функції після усунення тривалого блоку сечоводу має велике клінічне значення для урологів і нефрологів.

Проведений аналіз літературних джерел свідчить, що на сьогодні є низка питань, які виникають при спробі прогнозування ступеня втрати ниркової функції. Більшість попередніх методик і досліджень використовували однофакторний аналіз, який розглядав конкретно один чинник незалежно від інших змінних. Проте в дійсних умовах необхідно враховувати декілька параметрів, що можуть суттєво впливати на прогнози (тривалість обструкції, розмір та локалізація каменю, вік і стать пацієнта). Деякі з цих факторів можливо вивчити лише в експериментальних умовах. Зокрема це функція контрлатеральної нирки, післолімфатичний зворотний відтік, наявність опортуністичної інфекції сечовивідних шляхів, а також одночасне використання нефротоксичних агентів і лікарських препаратів, які можуть чинити шкідливий вплив на функцію нирок. Ця ситуація потребує створення такої універсальної методики, за якою б оцінювали залишкову функціональну здатність нирки після усунення калькульозної обструкції. При цьому методика має бути максимально точною, доступною та враховувати декілька важливих параметрів одночасно.

Ключові слова: сечокам'яна хвороба, конкремент сечоводу, обструкція нирки, реносцинтиграфія, сеча.

Ureteral stones and their impact on changes in renal function. Peculiarities of predicting the recovery of renal function after removal of unilateral ureteral obstruction (literature review)

A. M. Krylov, A. I. Boyko

Urolithiasis is a common chronic disease of the urinary system, manifested by the formation of stones in the kidneys and urinary tract organs.

Urolithiasis ranks second in the incidence of kidney and urinary tract diseases and fourth among the causes of disability due to urological pathology. The medical and social significance of urolithiasis is due to the fact that in the vast majority of patients it develops in an active working age and leads to disability. The prevalence of urolithiasis is directly related to living conditions (nutrition, environmental situation, climatic conditions, quantity and quality of fluid consumed).

Ureteral calculi are a pathological condition in which stones formed in the kidneys migrate to the bladder, causing ureteral obstruction and acute renal colic. Urethra stones can cause serious complications. The consequences of this are more severe than when the stones are otherwise localized. Calculi disrupt urine flow, causing pathological changes in the kidneys and the ureter itself. Ureteral obstruction can lead to inflammation of the renal tissue, the onset and progression of hydronephrotic transformation of the kidney and, as a result, nephron death, loss of kidney function, and renal failure.

Due to the large number of cases of patient referrals regarding obstruction by ureteral calculi, the relevance of the search and development of modern minimally traumatic treatment methods is emphasized. To date, many methods of diagnosis and minimally invasive surgical interventions for ureteral stones of any localization have been developed. However, insufficient attention is paid to studying the issue of changes in the functional state of a blocked kidney, the likely early and long-term consequences of ureteral obstruction, taking into account the localization of stones and the duration of obstruction, and the possibilities of restoring lost kidney function after a complex of therapeutic measures. An accurate prediction of the recovery of renal function after the removal of a long-term ureteral block is of great clinical importance for urologists and nephrologists. The analysis of literature sources shows that today there are a number of issues that arise when trying to predict the degree of loss of renal function. Most previous methods and studies have used univariate analysis, which considers a single factor independently of other variables. However, in the real world, several parameters must be taken into account that can significantly affect the prognosis (duration of obstruction, size and location of the stone, age and gender of the patient). Some of these factors can only be studied under experimental conditions. In particular, these include the function of the contralateral kidney, pyelolymphatic reflux, the presence of an opportunistic urinary tract infection, and the simultaneous use of nephrotoxic agents and medications that can have a harmful effect on renal function. This situation requires the creation of such a universal method that would assess the residual functional capacity of the kidney after the removal of calculous obstruction. Along with this, the methodology should be as accurate as possible, accessible, and take into account several important parameters at the same time.

Keywords: *urolithiasis, ureteral calculus, renal obstruction, renoscintigraphy, urine.*

Уролітіаз є значно поширеним у всьому світі. Так, показники захворюваності у Північній Америці становлять 7–13%, в Європі – 5–9%, в Азії – 1–5%. Чоловіки хворіють частіше за жінок (10,6 та 7,1% відповідно) [1]. В Україні сечокам'яна хвороба посідає друге місце після інфекційних захворювань сечових шляхів.

Фактори ризику каменеутворення (літогенезу) поділяють на 2 групи: аліментарні та неаліментарні [2].

До неаліментарних факторів ризику належать:

- 1) генетичні дефекти (спадкова схильність);
- 2) наявність системних хвороб, що асоціюються з підвищеним ризиком захворювання на уролітіаз (цукровий діабет, подагра, гіперпаратиреоз, хвороба Крона);
- 3) кліматичні особливості;
- 4) висока концентрація літогенних речовин у сечі (гіперфосфатурія, гіпероксалуриція, гіперурикозуриція, гіперкальціурія, гіпоцитратурія, цистинурія) та рецидивні інфекційні процеси сечовидільних шляхів.

Аліментарний чинник включає недостатнє споживання рідини, кальцію, вітаміну B₆ та діету з високим вмістом оксалатів, вітаміну C, солі та білків тваринного походження.

За складом розрізняють кальцій-оксалатні (76%), кальцій-фосфатні (18%), уратні (5%), струвітні (2%) і цистинові (0,1%) камені [3].

Залежно від анатомічної локалізації розрізняють камені: верхніх, середніх або нижніх чашок, миски, верхньої, середньої або нижньої третини сечоводу, сечового міхура, сечівника.

Основними симптомами сечокам'яної хвороби є: біль у попереку з можливою іррадіацією за ходом сечоводу, гематурія, явища дизурії, відходження кристалів сечових солей або конкрементів [4]. На висоті нападу ниркової кольки в 50% пацієнтів спостерігаються нудота й блювання. У разі виникнення пієлонефриту може з'явитися лихоманка. Особливо важко переноситься ниркова колька, зумовлена обтурацією каменем просвіту сечоводу.

Сечокам'яна хвороба є причиною глибоких і необоротних змін у нирці, що зрештою призводять до хронічної хвороби нирок, зменшення тривалості життя. Хворіють здебільшого люди молодого пра-

цездатного віку, захворювання перебігає з явищами гострого або хронічного пієлонефриту, частими рецидивами сечокам'яної хвороби, що, своєю чергою, зумовлює виникнення ниркової недостатності, інвалідизації та смертності хворих [5].

Однобічна обструкція сечоводу є поширеною клінічною знахідкою. Закупорка сечоводу конкрементом призводить до накопичення сечі проксимальніше рівня обструкції та підвищення внутрішньопросвітного тиску перед його подальшим зниженням до рівня дещо вищого від нормального (внаслідок розширення та подовження сечоводу). На початку обструкції виникає збільшення частоти й амплітуди перистальтичних рухів сечоводу вище рівня обструкції каменем, хоча у дистальних відділах цього не відбувається. Потім частота перистальтичних хвиль зменшується, оскільки коаптація («змикання просвіту») сечоводу поступово зникає. Цей ефект може посилюватись інфекційним процесом. Базовий рівень тиску в сечоводі знижується тоді, коли зменшуються показники ниркового кровообігу, швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) та інтратубулярного тиску, що спричинює зниження функції блокованої нирки [6].

Помітні зміни при однобічній обструкції включають зниження функції блокованої нирки, тубулярний апоптоз, фіброзні зміни і клітинну проліферацію. Після однобічної обструкції сечоводу нирковий кровотік і ШКФ знижуються, і це зниження є стійким. Якщо обструкція сечоводу зникає або її рівень зменшується – нирковий кровотік і ШКФ наростатимуть. Однак можливості відновлення ниркової функції після усунення обструкції нирки не безмежні та залежать від таких факторів, як розмір конкременту, рівень і тривалість обструкції сечоводу, вік пацієнта, функціональний стан контрлатеральної нирки тощо [7].

З метою детального вивчення патофізіологічних механізмів розвитку ниркової дисфункції при однобічній обструкції нирок широко використовують дослідження на моделях лабораторних тварин, оскільки в людей вкрай складно встановити точний час початку обструкції, виконати серійні, комплексні та детальні вимірювання параметрів функції нирок. Історія досліджень на тваринах сягає століть і вирізняється доступністю, зручністю та достатньою інформативністю. Ще у

1919 р. Хінман писав у "Journal of Urology": «Кількість праць із вивчення експериментального гідронефрозу величезна. Особисто мною переглянуто понад триста оригінальних робіт, і це лише частковий список» [8].

P. Biancani et al. ще у 1976 р. на тваринній моделі детально продемонстрували патофізіологічні зміни, спричинені хронічною обструкцією нирки [9].

У 2004 р. у журналі "American Physiological Society" було опубліковано експеримент групи американських дослідників на моделях лабораторних щурів. Keiichi Ito et al. оцінювали зміни функціональної спроможності нирок і ступінь ушкодження після відновлення пасажу сечі при односторонній обструкції нирки у п'яти груп дорослих щурів через 3, 7, 14 і 28 днів після усунення обструкції, контрольна група щурів була без блоку нирок [10]. За результатами проведеного дослідження було виявлено, що показники ниркового кровообігу та ШКФ, визначені через 3 дні після усунення односторонньої обструкції сечоводу, знизились на < 10% від вихідного рівня й нормалізувались на 14-ту добу. Дослідники дійшли висновку, що за зниження ниркової функції відпо-відає розвиток інтерстиціального фіброзу.

Інтерстиціальний фіброз – це складний процес, що включає синтез і деградацію білків позаклітинного матриксу, клітинну інфільтрацію, епітеліально-мезенхімальну трансформацію, а також апоптоз і атрофію каналців. Встановлено, що інтерстиціальний фіброз може викликати зниження ШКФ за допомогою різноманітних механізмів, включно з тубулярною атрофією, тубулярною ішемією та облітерацією постгломерулярних перитубулярних капілярів [11]. Кінцевий результат процесу фіброзу всередині нирки залежить від співвідношення двох найважливіших медіаторів: трансформуючого фактора росту- β (ТФР- β) та оксиду азоту (NO) [12, 13]. ТФР- β є профібротичним і проапоптозним медіатором при обструкції нирки [14]. NO – багатфункціональний медіатор, синтезований з L-аргініну NO-синтазою, є антиапоптозним і антифібротичним [15].

Так, Keiichi Ito et al. відзначили підвищення рівня тканинного ТФР- β та, відповідно, інтерстиціального фіброзу у щурів із 3-денною тривалістю обструкції сечоводу через 7 днів спостереження з моменту усунення ниркового блоку. Натомість зростання концентрації оксиду азоту зафіксовано у кожній піддослідній групі, крім контрольної.

Група науковців дійшла висновку, що оскільки інтерстиціальний фіброз спричиняє зниження функції нирки, її відновлення є поступовим і повільним процесом, адже фібротичні зміни паренхіми нирки тривають навіть після усунення обструкції [10].

Щоб охарактеризувати процеси відновлення ниркової функції після усунення односторонньої калькулезної обструкції сечоводу, S. J. Bander et al. [16] в експериментальних умовах досліджували щурів через 3 год, 8, 14 і 60 днів із моменту усунення ниркового блоку. ШКФ одиничного нефрона поверхневих та юкстамедулярних нефронів оцінювали за допомогою модифікованого методу Хансена через 8 і 60 днів. ШКФ усієї нирки помітно знижувалась через 3 год з моменту усунення обструкції, але далі поступово наростала, і до 14-ї доби

показники ШКФ постобструкційної нирки та контрлатеральної нирки були рівними. Як виявилось, таке відновлення ШКФ не було результатом однорідного поліпшення ШКФ одиничного нефрона. Через 8 днів від моменту обструкції нирки більше ніж 15% поверхневих та юкстамедулярних нефронів не фільтрували. Це зниження відсотка фільтрувальних нефронів зберігалось протягом 60 днів після усунення обструкції, що вказує на необоротну втрату одиниць нефронів. ШКФ одиничного нефрона залишкових нефронів нирки після усунення обструкції була значно вищою, ніж у контрлатеральній нирці, через 8 і 60 днів після відходження конкремента із сечоводу. Таким чином, гостра одностороння обструкція сечоводу призводить до необоротної втрати фільтрувальних нефронів, що компенсується гіперфільтрацією тих нефронів, які збереглись. Порушення функції ниркових каналців залишалось і після того, як ШКФ всієї нирки повернулась до норми (через 14 днів).

Хоча дослідження на тваринах надали суттєву інформацію про послідовність подій та механізми, що лежать в основі порушень ниркового кровотоку й клубочкової фільтрації, які виникли протягом перших декількох годин після усунення обструкції сечоводу, про довгострокові порушення відомо мало.

Характер відновлення видільної функції нирки описали W. S. McDougal і F. S. Wright в експериментах із відновлення пасажу сечі після двобічного ниркового блоку тривалістю 30 год [17]. На тваринній моделі дослідники демонструють відновлення діурезу, зміни екскреції натрію та калію. Описане виникнення дефіциту натрію, який триває близько 2 днів, дефіциту калію, що спостерігається близько 4 днів, та зниження кліренсу креатиніну, яке зберігається впродовж усього періоду відновлення. До 5 днів після усунення обструкції функція нирок залишається зниженою, однак достатньою для подальшого виживання.

У досліді S. J. Bander et al. ШКФ нирки у початковому періоді після усунення обструкції була знижена більше ніж у 15 разів і дорівнювала 5–6% ШКФ контрлатеральної нирки у початковому періоді після усунення обструкції [16]. А вже через 14 днів середні показники ШКФ обох нирок суттєво не відрізнялися між собою. Виникла необоротна втрата поверхневих та юкстамедулярних нефронів, а очевидне відновлення ШКФ постобструкційної нирки було пов'язане зі збільшенням ШКФ одиничного нефрона залишкових нефронів. Механізм, що лежить в основі цього диференціального відновлення клубочкової фільтрації і функції каналців, міг бути наслідком вибіркової втрати юкстамедулярних нефронів із компенсаторним збільшенням фільтраційної здатності поверхневих нефронів або змінами функції дистальних каналців усіх нефронів. Відновлення фільтрації нефронів має неоднорідний характер. У ранніх дослідженнях повідомлялося, що показники ШКФ всієї нирки, засновані на визначенні ШКФ поверхневих нефронів, були вищими, ніж значення, отримані при вимірах кліренсу. Аналогічні результати були отримані D. R. Wilson et al. після 2–4 тиж. стійкої часткової односторонньої обструкції [18]. У наступних дослідженнях W. E. Yarger et al. використовували техніку Хансена і виявили, що тільки

40% поверхневих нефронів і 12% юкстамедулярних нефронів фільтрували одразу після усунення односторонньої обструкції сечоводу [19, 20]. Ці дані свідчать про необоротне пошкодження юкстамедулярних нефронів.

У своєму дослідженні S. J. Bander et al. виявили, що відновлення ШКФ всієї нирки після усунення односторонньої обструкції сечоводу протягом 24 год не було пов'язане з однорідним поліпшенням функції нефронів, оскільки приблизно 15% нефронів як у поверхневих, так і в юкстамедулярних ділянках не фільтрували через 24 год. Крім того, не відзначено відмінностей у відсотку фільтрувальних нефронів через 8 і 60 днів після усунення обструкції сечоводу. Це вказує на те, що втрата нефронів була необоротною. Відновлення ШКФ всієї нирки відбувалося шляхом гіперфільтрації залишкових нефронів [16].

З метою оцінювання функції нирок використовують біохімічні та гістопатологічні аналізи, діагностичні методи візуалізації, зокрема магнітно-резонансну томографію, комп'ютерну томографію, позитронно-емісійну томографію, екскреторну урографію та ультразвукове дослідження нирок. Проте ці методи не дають можливості дослідити роботу кожної нирки окремо. Метод радіонуклідної скінтиграфії нирок [21, 22] поєднує інформацію про морфологічну будову нирок, а також їх функціональність. Принцип методу полягає у введенні радіофармпрепаратів (^{99m}Tc -DMSA, $^{99m}\text{MAG3}$, ^{99m}Tc -DTPA [23]), що здатні накопичуватися нирками, випромінювати гамма-промені, які реєструють за допомогою спеціальної гамма-камери. При нефроскінтиграфії кількість радіонуклідів, виділених ниркою, прямо пропорційна рівню функціональної спроможності нирки та розраховується як ШКФ.

A. Andrén-Sandberg у своєму дослідженні, використовуючи метод радіоізотопної скінтиграфії, визначав зміни функціональної здатності нирки після усунення повної обструкції у 358 хворих із каменями сечоводів [24]. Було продемонстровано, що довготривала обструкція сечоводу може призвести до стійких або необоротних порушень функції нирки, що наголошує на важливості своєчасного виявлення та лікування обструктивної уропатії.

Однією з переваг цього методу є можливість виявлення ниркової обструкції, навіть у випадках, коли камені в сечоводах не викликають симптомів [25, 26].

Безсимптомні (або «німі») камені в сечоводі були досліджені відносно нещодавно і становлять дуже рідкісну підкатегорію нефролітіазу. Причини, чому камені в сечоводі залишаються «мовчазними», достеменно не з'ясовані [27, 28].

S. O. Irving et al. вивчали зміни функції нирок на основі сканування з використанням $^{99m}\text{MAG3}$ у 54 пацієнтів із симптоматичними конкрементами сечоводів розміром > 4 мм [6]. У підсумках свого дослідження 28% включених пацієнтів мали «мовчазну втрату функції», як було встановлено під час подальшого сканування нирок.

Реноскінтиграфія дозволяє не лише визначити ступінь обструкції, а й оцінити екскреторну функцію нирок до та після лікування каменів. Це особливо важливо для пацієнтів із безсимптомним перебігом ниркової кільки, де може бути відсутній зв'язок між

наявністю симптомів та ступенем обструкції [28]. Це наголошує на важливості використання методу реноскінтиграфії для точного оцінювання стану нирок. Відмінності у ступені обструкції та рівні втрати функції нирок можуть бути ключовими у визначенні стратегій лікування та прогнозуванні результатів одужання.

Точний прогноз відновлення ниркової функції після усунення хронічного блоку сечоводу має велике клінічне значення для урологів і нефрологів.

Більшість досліджень, спрямованих на виявлення методик прогнозування відновлення ниркової функції, були ретроспективними та включали гетерогенні групи пацієнтів. Застосовували однофакторний аналіз вивчення методів прогнозування поліпшення ниркової функції після відновлення прохідності сечоводу. У такому аналізі кожен фактор вивчається окремо, незалежно від інших відповідних факторів. Хоча цей метод простий і прозорий, він не враховує взаємодії між усіма іншими відповідними змінними.

Численні фактори впливають на відновлення ниркової функції після усунення непрохідності, зокрема тривалість і ступінь обструкції, функція контрлатеральної нирки, вік пацієнта, пієлолімфатичний зворотний відтік, податливість сечоводу та ниркової миски, наявність опортуністичної інфекції сечовивідних шляхів, а також одночасне використання нефротоксичних агентів і ліків, які можуть чинити шкідливий вплив на функцію нирок. Деякі з цих факторів неможливо дослідити, окрім як в експериментальних умовах. У клінічній практиці наявність кількох взаємодіючих змінних ускладнює прогнозування відновлення ниркової функції [27].

Так, під час дослідження впливу «німих» каменів сечоводу на стійке зниження ниркової функції B. H. Eisner et al. виявили, що камені, розташовані в проксимальному відділі сечоводу, викликали більший ступінь розширення сечоводу порівняно з каменями дистальних відділів сечоводу [29]. У дослідженні F. Wimpissinger et al. ступінь гідронефрозу також був більшим при каменях верхньої третини сечоводу (88% гідронефрозів при проксимальних каменях проти 60% при дистальних). Однак цей висновок не був статистично значущим. Єдиним параметром, який корелював зі ступенем непрохідності, був розмір каменю ($p = 0,02$) [26]. Про цей зв'язок вперше повідомили J. P. Kelleher et al. при вивченні «симптоматичних» обтураційних каменів сечоводів. У своєму дослідженні вони встановили, що розмір каменів > 5 мм є значущим фактором у розвитку обструкції ($p = 0,04$) та подальшому зниженні ниркової функції ($p < 0,02$) у разі гострої калькульозної обструкції [30]. В іншому дослідженні гострої обструктивної патології нирок L. Gandolpho et al. за допомогою реноскінтиграфії з ^{99m}Tc -DTPA виявили зв'язок ($p < 0,05$) між зниженням функції нирки та розмірами конкрементів від 1,1 до 2,0 см у 68% пацієнтів [31].

У публікації від жовтня 2004 р. Ismail M. Khalaf et al. провели проспективне дослідження, яке охоплювало однорідну групу пацієнтів з односторонньою нирковою обструкцією та нормально функціонуючою контрлатеральною ниркою, а під час статистичного оцінювання використовували багатофакторний аналіз [25].

Тільки передопераційна ренографічна селективна ШКФ та рівень перфузії ураженої нирки є єдиними незалежними змінними, що дають змогу передбачити ступінь відновлення функції після усунення вираженого однобічного гідронефрозу. Згідно з результатами дослідження, у 58 нирок (63,7%) функціональна спроможність після усунення обструкції поліпшилась, у 4 (4,4%) – залишилась без змін, а у 29 (32%) – погіршилась. Використовуючи логістичний регресійний аналіз, науковці оцінили значення передопераційного кліренсу $10 \text{ мл/хв}/1,73 \text{ м}^2$ як нижню граничну точку для визначення найкращого прогнозу стабілізації або поліпшення ниркової функції після усунення обструкції, що забезпечує чутливість 90% і специфічність 66%.

Результати цього дослідження показали, що передопераційна селективна ШКФ та ниркова перфузія відповідної нирки є єдиними незалежними факторами, що впливають на відновлення функції нирок хворих на хронічний однобічний гідронефроз із нормальною контрлатеральною ниркою. Нирки із ШКФ менше ніж $10 \text{ мл/хв}/1,73 \text{ м}^2$ є необоротно ушкодженими і, отже, не підлягають хірургічному лікуванню з метою відновлення прохідності сечоводу [25].

У минулому теорія ниркової противаги Френка Хінмана [32] та концепція «використовуй або втрач» значно вплинули на способи лікування тривалої однобічної обструкції сечоводу. Раніше вважалося, що у разі виникнення тотальної гіпертрофії контрлатеральної нирки, ушкоджена нирка не буде відновлювати свою функцію. Результати досліджень на тваринній моделі, а також на людях, поставили під сумнів цю теорію, і тепер добре відомо, що відновлення функції навіть погано функціонуючої нирки можливе, незважаючи на вікарну гіпертрофію здорової нирки. Тим не менш, ступінь відновлення ушкодженої нирки залежить від функціонального стану контрлатеральної. Однак нижня межа залишкової функції нирок, що визначає здатність до відновлення функції після усунення тривалої хронічної обструкції, належним чином не вивчена.

Відновлення функції нирок після усунення обструкції сечоводу дотепер залишається важливою клінічною проблемою. Немало питань потребують подальшого вирішення. Спірним залишається вибір лікувальної тактики при каменях сечоводів.

Якщо відновлення або поліпшення функції нирок

є можливим, хірургічне лікування непрохідності сечоводу може бути методом вибору, навіть якщо втрата ниркової функції була значною. У пацієнтів, у яких функція нирок необоротно порушена основним обструктивним процесом, кращим варіантом може бути застосування нехірургічного лікування або навіть нефректомії, якщо у пацієнта є стійкі симптоми [6].

ВИСНОВКИ

У проведеному дослідженні бібліометричний аналіз і аналіз кластерів слід використовувати для оцінювання досліджень у ділянці сечокам'яної хвороби, а саме каменів сечоводу та їх впливу на функцію нирки залежно від часу тривалості обструкції з використанням бази даних Національного центру біотехнологічної інформації (NCBI). За результатами було проведено оцінювання поточних ситуацій, проблем і перспектив. У цій статті ми продемонстрували, що останніми роками дослідники приділяють багато уваги проблемі сечокам'яної хвороби, вивченню впливу обструкції сечоводу на зміни функціонування нирки, відновлення ниркової функції після усунення однобічної обструкції сечоводу та вибору належної лікувальної тактики, що підтверджено великою кількістю публікацій, різноманітних досліджень. Однак залишається багато нерозв'язаних питань. Більшість опублікованих досліджень, спрямованих на виявлення методик прогнозування відновлення ниркової функції, були ретроспективними, включали гетерогенні групи пацієнтів і використовували однофакторний аналіз. У такому аналізі кожен фактор вивчається окремо, незалежно від інших відповідних факторів, і не враховує взаємодії між усіма іншими відповідними змінними. Точний прогноз відновлення ниркової функції після усунення тривалого блоку сечоводу має велике клінічне значення для урологів і нефрологів. Проте дотепер не створено універсальної моделі оцінювання можливості відновлення ниркової функції, що могла б враховувати декілька параметрів одночасно (локалізацію, розмір конкременту, тривалість обструкції). Така формула давала б якісне обґрунтування для проведення оперативного лікування сечокам'яної хвороби, навіть в умовах тривалої обструкції сечоводів. Для реалізації комплексного рішення слід докласти зусиль з урахуванням державної підтримки, соціальної прийнятності, а також технологічної надійності.

Відомості про авторів

Крилов Антон Максимович – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика; тел.: (050) 754-21-53. E-mail: anton.krylov304@gmail.com
ORCID: 0009-0000-8856-5038

Бойко Андрій Іванович – канд. мед. наук, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика; тел.: (050) 529-86-24. E-mail: boyko.med@gmail.com
ORCID: 0000-0003-0423-7470

Information about the authors

Krylov Anton M. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv. Phone: (050) 754-21-53. E-mail: anton.krylov304@gmail.com
ORCID: 0009-0000-8856-5038

Boyko Andrii I. – MD, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv. Phone: (050) 529-86-24. E-mail: boyko.med@gmail.com
ORCID: 0000-0003-0423-7470

ПОСИЛАННЯ

1. Sorokin I, Mamoulakis C, Miyazawa K, Rodgers A, Talati J, Lotan Y. Epidemiology of stone disease across the world. *World J Urol.* 2017;35:1301-20. doi: 10.1007/s00345-017-2008-6.
2. Kachkoul R, Touimi GB, El Mouhri G, El Habbani R, Mohim M, Lahrichi A. Urolithiasis: History, epidemiology, aetiological factors and management. *Malays J Pathol.* 2023;45(3):333-52.
3. Stamatelou K, Goldfarb DS. Epidemiology of Kidney Stones. *Healthcare (Basel).* 2023;11(3):424. doi: 10.3390/healthcare11030424.
4. Corbo J, Wang J. Kidney and Ureteral Stones. *Emerg Med Clin North Am.* 2019;37(4):637-48. doi: 10.1016/j.emc.2019.07.004.
5. Zhe M, Hang Z. Nephrolithiasis as a risk factor of chronic kidney disease: a meta-analysis of cohort studies with 4,770,691 participants. *Urolithiasis.* 2017;45(5):441-8. doi: 10.1007/s00240-016-0938-x.
6. Irving SO, Calleja R, Lee F, Bullock KN, Wraight P, Doble A. Is the conservative management of ureteric calculi of > 4 mm safe? *BJU Int.* 2000;85(6):637-40. doi: 10.1046/j.1464-410x.2000.00563.x.
7. Wijaya WS, Irdam GA, Rahman F. Predicting Parameters of Renal Function Recoverability after Obstructive Uropathy Treatment in Adults. *Acta Med Indones.* 2022;54(3):500-12.
8. Hinman F. Experimental hydronephrosis – repair following uretero cystoneostomy in white rats with complete ureteral obstruction. *J Urol.* 1919;3(3):147-74.
9. Biancani P, Zabinski MP, Weiss RM. Time course of ureteral changes with obstruction. *Am J Physiol.* 1976;231(2):393-8. doi: 10.1152/ajplegacy.1976.231.2.393.
10. Ito K, Chen J, El Chaar M, Stern JM, Seshan SV, Khodadadian JJ, et al. Renal damage progresses despite improvement of renal function after relief of unilateral ureteral obstruction in adult rats. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2004;287(6):283-93. doi: 10.1152/ajprenal.00441.2003.
11. Eddy AA. Molecular basis of renal fibrosis. *Pediatr Nephrol.* 2000;15(3-4):290-301. doi: 10.1007/s004670000461.
12. Bhagat K, Vallance P. Nitric oxide 9 years on. *J R Soc Med.* 1996;89(12):667-73. doi: 10.1177/014107689608901204.
13. Branton MH, Kopp JB. TGF-beta and fibrosis. *Microbes Infect.* 1999;1(15):1349-65. doi: 10.1016/s1286-4579(99)00250-6.
14. Miyajima A, Chen J, Lawrence C, Ledbetter S, Soslow RA, Stern J, et al. Antibody to transforming growth factor-beta ameliorates tubular apoptosis in unilateral ureteral obstruction. *Kidney Int.* 2000;58(6):2301-13. doi: 10.1046/j.1523-1755.2000.00414.x.
15. Hochberg D, Johnson CW, Chen J, Cohen D, Stern J, Vaughan ED Jr, et al. Interstitial fibrosis of unilateral ureteral obstruction is exacerbated in kidneys of mice lacking the gene for inducible nitric oxide synthase. *Lab Invest.* 2000;80(11):1721-8. doi: 10.1038/labinvest.3780182.
16. Bander SJ, Buerkert JE, Martin D, Klahr S. Long-term effects of 24-hr unilateral ureteral obstruction on renal function in the rat. *Kidney Int.* 1985;28(4):614-20. doi: 10.1038/ki.1985.173.
17. McDougal WS, Wright FS. Defect in proximal and distal sodium transport in post-obstructive diuresis. *Kidney Int.* 1972;2(6):304-17. doi: 10.1038/ki.1972.114.
18. Wilson DR. Micropuncture study of chronic obstructive nephropathy before and after release of obstruction. *Kidney Int.* 1972;2(3):119-30. doi: 10.1038/ki.1972.82.
19. Yarger WE, Aynedjian HS, Bank N. A micropuncture study of postobstructive diuresis in the rat. *J Clin Invest.* 1972;51(3):625-37. doi: 10.1172/JCI106852.
20. Klahr S, Morrison A, Buerkert J. Effects of urinary tract obstruction on renal function. *Contrib Nephrol.* 1980;23:34-46. doi: 10.1159/000389997.
21. Banker H, Sheffield EG, Cohen HL. Nuclear Renal Scan [Internet]. In: StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562236/>.
22. Jang SJ, Choi BS, Choi SH. Evaluation of Renal Function in Obstructed Ureter Model Using ^{99m}Tc-DMSA. In *Vivo.* 2020;34(5):2431-35. doi: 10.21873/in vivo.12057.
23. Bubeck B, Brandau W, Weber E, Kälble T, Parekh N, Georgi P. Pharmacokinetics of technetium-99m-MAG3 in humans. *J Nucl Med.* 1990;31(8):1285-93.
24. Andrén-Sandberg A. Permanent impairment of renal function demonstrated by renographic follow-up in ureterolithiasis. *Scand J Urol Nephrol.* 1983;17(1):81-4. doi: 10.3109/00365598309179787.
25. Khalaf IM, Shokeir AA, El-Gyoushi FI, Amr HS, Amin MM. Recoverability of renal function after treatment of adult patients with unilateral obstructive uropathy and normal contralateral kidney: a prospective study. *Urology.* 2004;64(4):664-8. doi: 10.1016/j.urology.2004.05.018.
26. Wimpissinger F, Springer C, Kurtaran A, Stackl W, Türk C. Functional aspects of silent ureteral stones investigated with MAG-3 renal scintigraphy. *BMC Urol.* 2014;14:3. doi: 10.1186/1471-2490-14-3.
27. Wimpissinger F, Türk C, Kheifets O, Stackl W. The silence of the stones: asymptomatic ureteral calculi. *J Urol.* 2007;178(4):1341-4. doi: 10.1016/j.juro.2007.05.128.
28. Marchini GS, Vicentini FC, Monga M, Torricelli FC, Danilovic A, Brito AH, et al. Irreversible Renal Function Impairment Due to Silent Ureteral Stones. *Urology.* 2016;93:33-9. doi: 10.1016/j.urology.2016.02.042.
29. Eisner BH, Pedro R, Namasivayam S, Kambadakone A, Sahani DV, Dretler SP, et al. Differences in stone size and ureteral dilation between obstructing proximal and distal ureteral calculi. *Urology.* 2008;72(3):517-20. doi: 10.1016/j.urology.2008.03.034.
30. Kelleher JP, Plail RO, Dave SM, Cunningham DA, Snell ME, Witherow RO. Sequential renography in acute urinary tract obstruction due to stone disease. *Br J Urol.* 1991;67(2):125-8. doi: 10.1111/j.1464-410x.1991.tb15092.x.
31. Gandolpho L, Sevillano M, Barbieri A, Ajzen S, Schor N, Ortiz V, et al. Scintigraphy and Doppler ultrasonography for the evaluation of obstructive urinary calculi. *Braz J Med Biol Res.* 2001;34(6):745-51. doi: 10.1590/s0100-879x2001000600007.
32. Hinman F. The Condition of Renal Counterbalance and the Theory of Renal Atrophy of Disuse. *J Urol.* 1943;49(3):392-400. doi: 10.1016/S0022-5347(17)70559-9.

Стаття надійшла до редакції 14.02.2025. – Дата першого рішення 20.02.2025. – Стаття подана до друку 17.03.2025