

Health

SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL



Здоров'я чоловіка

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№3 (94) '2025

of man

ISSN 2786-7323 (Online)
ISSN 2786-7315 (Print)

**THE INTERNAL HEALTH PICTURE AND COPING
STRATEGIES OF UKRAINIAN MEN UNDER
WARTIME CONDITIONS:
A NEUROPSYCHOLOGICAL
AND METACOGNITIVE MODEL**

11

**DYNAMICS OF ANTIBIOTIC RESISTANCE
IN ESCHERICHIA COLI IN URINARY
TRACT INFECTIONS: A 20-YEAR ANALYSIS
AND PROSPECTS FOR OVERCOMING**

31

**MODERN METHODS OF PROSTATE CANCER
VERIFICATION: COMPARATIVE ANALYSIS
OF THE VALUE OF FUSION BIOPSY
AND MULTIFOCAL PUNCTURE BIOPSY**

43

**BLADDER DECOMPENSATION WITH
UNDERLYING BENIGN PROSTATIC
HYPERPLASIA: 10 YEARS
OF CLINICAL EXPERIENCE**

84

**ACUTE KIDNEY INJURY IN PATIENTS
WITH SEVERE AND CRITICAL COURSE
OF COVID-19**

103

ЗДОРОВ'Я ЧОЛОВІКА 3 (94)/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 11.09.2025 № 3586 «Про введення в дію рішення вченої ради НУОЗ України імені П.Л. Шупика від 10.09.2025»

Підписано до друку 30.09.2025.

Статті, що публікуються в журналі «Здоров'я чоловіка», – рецензовані.

Відповідальність за достовірність фактів та інших відомостей у публікаціях несуть автори.

Журнал розміщує рекламно-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 передруці 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: yevhenija.semak@professional-event.com

ГО «ВСЕУКРАЇНСЬКА АСОЦІАЦІЯ БЕЗПЕРЕРВНОЇ ПРОФЕСІЙНОЇ ОСВІТИ ЛІКАРІВ ТА ФАРМАЦЕВТІВ» 04053, м. Київ, вул. Січових Стрільців, буд. 21/27, офіс 405 E-mail: asprofosvit@gmail.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) 172-86-77

© 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. Голоовко

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 September 11, 2025 No. 3586 «On the implementation of the decisions of the Academic Council Shupyk National Healthcare University of Ukraine from September 10, 2025»

Passed for printing 30.09.2025.

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

PO «ALL-UKRAINIAN ASSOCIATION OF CONTINUING PROFESSIONAL EDUCATION OF DOCTORS AND PHARMACISTS» 04053, Kyiv, Sichovykh Striltsiv St., building 21/27, office 405
E-mail: asprofosvit@gmail.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 Lisovy

Oleh Nikitin

Sergiy Pasiechnikov

Tatiana Poroshina

Juan Palou Redorta

Andriy Sagalevich

Viktor Stus

Olexandr Fedoruk

Dimitrios G. Hatzichristou

Archil Chkhotua

Oleksandr Shulyak

EDITORIAL COUNCIL

**Head of Council –
Sergiy Vozianov**

Borys Vornyk

Serhii Golovko

Anna Drannik

Victoria Driyanska

Nadiia Zherdova

Stella Kushnirenko

Zurab S. Marshaniia

Volodymyr Spyrndonenko

Alexander Khelaia

Juza Chen

Vasyl Chernenko

Sergiy Shamraev

Yuliia Shcherbakova

Olena Khaustova

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 №3 (94)/2025

TOPICAL ISSUES

The internal health picture and coping strategies of Ukrainian men under wartime conditions: a neuropsychological and metacognitive model

V. Ye. Lunov, L. M. Lohvynovska,
Z. L. Stanovskyykh, M. L. Didukh,
B. M. Tkach, Yu. M. Udovenko,
M. V. Ilin..... 11

Dynamics of antibiotic resistance in *Escherichia coli* in urinary tract infections: a 20-year analysis and prospects for overcoming

A. V. Rudenko, S. O. Vozianov,
V. S. Fedorchenko, V. V. Tretyak 31

Modern methods of prostate cancer verification: comparative analysis of the value of fusion biopsy and multifocal puncture biopsy

S. O. Vozianov, M. D. Sosnin,
V. O. Shaprynskyi, V. I. Horovyi,
V. V. Danylko, M. A. Verba,
V. M. Hryhorenko, R. O. Danylets,
Y. I. Afanasiev 43

The impact of clinical trials on Ukraine's healthcare system during the war: regulatory changes, organizational innovations

V. M. Mykhalchuk, N. P. Honcharuk 50

UROLOGY

Serological testing for specific antibodies to SARS-CoV-2 in patients in a urological hospital

S. O. Vozianov, T. V. Poroshina, V. E. Driyanska,
A. M. Romanenko, O. S. Vozianov,
O. O. Shevchuk, M. O. Kosiukhno,
V. S. Savchenko, N. A. Kalinina, O. P. Petryna,
N. M. Malashevska, O. G. Yanishevska,
H. O. Hrymova, V. I. Savchuk, R. Y. Ladniuk,
M. M. Akimova, K. R. Nurimanov 54

Comparative characterization of risk factors for biochemical recurrence in patients with prostate cancer after radical prostatectomy

I. K. Kholokharenko, R. O. Danylets..... 62

Retrospective analysis of surgical treatment of localized and locally advanced prostate cancer: assessment of complications in the early postoperative period

S. M. Shamrayev, A. P. Kondratenko 72

Comprehensive urodynamic examination of female patients with squamous metaplasia of the bladder mucosa

A. I. Boiko, O. L. Shchyryn 79

SEXOLOGY AND ANDROLOGY

Bladder decompensation with underlying benign prostatic hyperplasia: 10 years of clinical experience

S. A. Sukhomlyn, R. B. Savchenko,
L. P. Sarychev, Y. V. Sarychev,
S. M. Suprunenko, H. L. Pustovoit,
V. V. Talash, M. O. Mys 84

Analysis of early postoperative complications in patients with benign prostatic hyperplasia and a large volume depending on the method of surgical correction of infravesical obstruction

S. M. Shamrayev, Y. M. Melnychuk 93

FOR PRACTICING PHYSICIANS

Clinical case of penis abscess after intracavernosal vasoactive drug injection

R. V. Savchuk, P. V. Aksonov,
M. G. Romaniuk, S. V. Vozianova,
K. R. Nurimanov 99

Acute kidney injury in patients with severe and critical course of COVID-19

S. O. Sereda 103

АКТУАЛЬНІ ТЕМИ

The internal health picture and coping strategies of Ukrainian men under wartime conditions: a neuropsychological and metacognitive model

V. Ye. Lunov, L. M. Lohvynovska,
Z. L. Stanovskykh, M. L. Didukh,
B. M. Tkach, Yu. M. Udovenko,
M. V. Ilin..... 11

Динаміка антибіотикорезистентності *Escherichia coli* при інфекціях сечовивідних шляхів: 20-річний аналіз та перспективи подолання

A. B. Руденко, С. О. Возіанов,
В. С. Федорченко, В. В. Третьак..... 31

Сучасні методи верифікації раку передміхурової залози: порівняльний аналіз значення fusion-біопсії та мультифокальної пункційної біопсії

С. О. Возіанов, М. Д. Соснін,
В. О. Шапринський, В. І. Горовий,
В. В. Данилко, М. А. Верба,
В. М. Григоренко, Р. О. Данилець,
Є. І. Афанас'єв 43

Вплив клінічних досліджень на систему охорони здоров'я України під час війни: регуляторні зміни, організаційні інновації

В. М. Михальчук, Н. П. Гончарук 50

УРОЛОГІЯ

Серологічне тестування на специфічні антитіла до SARS-CoV-2 у хворих урологічного стаціонару

С. О. Возіанов, Т. В. Порошина,
В. Є. Дріянська, А. М. Романенко,
О. С. Возіанов, О. О. Шевчук,
М. О. Косюхно, В. С. Савченко,
Н. А. Калініна, О. П. Петрина,
Н. М. Малашевська, О. Г. Янішевська,
Г. О. Гримова, В. Й. Савчук, Р. Є. Ладнюк,
М. М. Акімова, К. Р. Нуріманов 54

Порівняльна характеристика факторів ризику біохімічного рецидиву у хворих на рак передміхурової залози після радикальної простатектомії

І. К. Холохаренко, Р. О. Данилець 62

Ретроспективний аналіз хірургічного лікування локалізованого та місцево-поширеного раку передміхурової залози: оцінка ускладнень раннього післяопераційного періоду

С. М. Шамраєв, А. П. Кондратенко..... 72

Комплексне уродинамічне обстеження пацієнток зі сквамозною метаплазією слизової оболонки сечового міхура

А. І. Бойко, О. Л. Щирін 79

СЕКСОЛОГІЯ ТА АНДРОЛОГІЯ

Декомпенсований сечовий міхур на тлі доброякісної гіперплазії передміхурової залози: 10 років клінічного досвіду

С. А. Сухомлин, Р. Б. Савченко,
Л. П. Саричев, Я. В. Саричев,
С. М. Супруненко, Г. Л. Пустовойт,
В. В. Талаш, М. О. Мись 84

Аналіз ранніх післяопераційних ускладнень у пацієнтів із доброякісною гіперплазією передміхурової залози і великим її об'ємом залежно від методу хірургічної корекції інфравезикальної обструкції

С. М. Шамраєв, Я. М. Мельничук..... 93

НА ДОПОМОГУ ЛІКАРЮ-ПРАКТИКУ

Клінічний випадок абсцесу статевого члена після інтракавернозної ін'єкції вазоактивного препарату

Р. В. Савчук, П. В. Аксьонов, М. Г. Романюк,
С. В. Возіанова, К. Р. Нуріманов 99

Acute kidney injury in patients with severe and critical course of COVID-19

S. O. Sereda 103

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 посиланням: www.icmje.org/recommendations/.

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-man.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 – А4, 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; реєстр суб'єктів освітньої діяльності – <https://registry.edbo.gov.ua>)
- 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 у науковій літературі. Усі вимірювання подаються в системі одиниць СІ.

Абревіатури, що наводяться у статті, повинні бути розшифровані, коли згадуються вперше. Ілюстрації (таблиці, малюнки) розташовуються в тексті після першого згадування.

У тексті слід указувати 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 заголовки і послідовний порядковий номер. Усі таблиці мають згадуватися у тексті статті. Розміщувати таблиці слід в основному тексті статті одразу після абзацу, де вони згадуються. Примітки до таблиці розміщуються під таблицею.

РЕЗЮМЕ

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 та послідовним викладенням матеріалу публікації, що висвітлює зміст статті. Посилання на джерела літератури, рисунки й таблиці в 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

Оформлення списку літератури здійснюється англійською мовою відповідно до стилю Vancouver: джерела українською мовою наводяться в тому вигляді, в якому вони зазначені на англійських сторінках відповідних журналів; якщо англійський переклад назви відсутній, вони подаються латинською транслітерацією згідно з усталеними нормами.

Посилання в тексті – у квадратних дужках, повний бібліографічний опис джерела – у списку літератури (у порядку згадування в 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 онлайн-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 закордонних 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 <https://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:

- Прізвище, ім'я, по батькові (повністю)
- Назва установи, де працює автор за основним місцем роботи (реєстр суб'єктів освітньої діяльності – <https://registry.edbo.gov.ua>)
- Службовий номер телефону (за бажанням – особистий)
- Адреси 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.

PREPARATION OF ARTICLES

These guidelines for authors are developed in accordance with Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals formulated by the International Committee of Medical Journal Editors: www.icmje.org/recommendations/.

The Editorial Board of the Journal «Health of man» accepts manuscripts on the condition that they have not been submitted for publication to other journals and meet the design requirements for scientific articles. Manuscripts in English and Ukrainian are accepted. Articles in English are published without Ukrainian translation.

In order to send a submission, the author (a representative from a group of authors) should register at <https://health-man.com.ua>.

Manuscripts should be submitted as a Microsoft Word (.docx) file, attached to the email sent to the editorial office. Preferably the last name of the author (the first author) in the file title should be written in Latin characters. Text pages should be in A4 format with a 2 cm margin on the left, top and bottom sides and 1 cm margin on the right. The font type should be Times New Roman, font size – 14, line spacing – 1.5. Text alignment – to page width; text emphasis – bold or italics. Correct use of dashes (–) and hyphens (–) is encouraged.

Manuscripts should be accompanied by a free-form application letter signed by the authors. Authors should sign the last page of the manuscript and indicate the contribution of each author to the manuscript.

An article should consist of the following elements: title, text, abstract in Ukrainian and English with a list of keywords, references, information about the authors.

TITLE

The following information should be provided:

- UDC (Universal Decimal Classification)
- Full name of the authors
- Title (titles of scientific articles should be informative, convey the main premise of the article (no more than 150 characters))
- Full name of the organization (including legal address, without abbreviations)
- ORCID (<https://orcid.org>).

TEXT

The text of the article should correspond in structure and content to the chosen type of scientific publication (original article, review article, description of clinical cases, materials of scientific medical forums).

No abbreviations are allowed in the article, except those commonly accepted in scientific literature.

All measurements should be given in the SI unit system. Abbreviations used in the article should be numbered after the first occurrence. Illustrations (tables, figures) should be placed in the text after the first mention.

Bibliographical references should have numbers in square brackets, which correspond to the numbers in the reference list of cited literature.

All tables, illustrations, and references used should be added to the article.

Tables should be given a title and a sequential number. All tables should be mentioned in the article. Tables should be placed in the body of the article immediately after the paragraph where they are mentioned. Notes to the table should be placed under it.

ABSTRACT

Abstracts should be attached to the article in Ukrainian and English. Abstracts in all languages must contain the title of the article, names of the authors (initials and last name), names of the organizations (full name, without abbreviations), city, country and a list of keywords. Abstracts should be at least 1,800 characters long.

The text of the abstract is an independent and full-fledged source of information with a brief and coherent summary of the publication, highlighting the content of the article. References to literature sources, figures and tables in the abstract are not allowed.

Abstracts of original articles should be structured and include the following sections (subheadings): Purpose of research, Materials and Methods, Results, Conclusions and Keywords. Abstracts of review articles do not need to be structured. Abstracts of articles describing clinical cases can be structured with the following subheadings: Introduction, Clinical case, Conclusions and Keywords.

REFERENCES

The list of references is written in Latin characters according to the standards of the National Library of Medicine (NLM). Sources in Ukrainian are given in the same spelling as listed and registered on the English-language pages of the journal websites. If a source does not have a name in English, it should be transliterated.

The list of references needs to be formatted in accordance with the Vancouver style in English.

References in the text should be put in square brackets, full bibliographic description of the source should be given in the list of references (in order of mention in the text).

Only peer-reviewed sources (articles of scientific journals and monographs) used in the text of the article should be added to the list of references. If it is necessary to refer to an article in the media or text from an online source, information about the source should be included in the reference.

The list of references should include at least 25 sources in research papers and 40–50 sources in theoretical papers or reviews.

It is preferable to cite sources published not earlier than 5–10 years ago. At least half of the sources on the list should be articles by foreign authors. Use of materials published by journals which are indexed in international scientometric bases such as Scopus, Web of Science and bibliographic database MEDLINE is welcomed. It is obligatory to specify DOI of all cited sources, which can be found at www.crossref.org. If the author or the year of publication can't be identified, it is better to avoid citing such a source due to its unreliability.

Authors should read and follow Elsevier's guidelines for manuscript and references at this link. The following sources will also be useful: Bookshelf Citing Medicine and Recommendations on Bibliographic References in Research Papers. It is convenient to form a list of sources using such software products as reference managers: Web of Science (EndNote), Scopus (Mendeley) and Zotero.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Information about the authors should be given at the end of the manuscript in Ukrainian and English without abbreviations:

- Last name, first name, patronymic (in full).
- Academic degree, academic rank, name of the institution where the author works by main place of work.
- Work address including postal code, office telephone number (personal, if desired).
- E-mail address of every author.
- ORCID identifier (<https://orcid.org>).

The editorial office uses the information provided by the author about himself, which he does not edit or clarify, and is not responsible for incorrectly specified information about the author.

Сергію Петровичу Пасєчнікову – 75!

Вітаємо ювіляра!

Завідувач відділу запальних захворювань ДУ «Інститут урології імені академіка О. Ф. Возіанова НАМН України», професор кафедри урології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, доктор медичних наук, професор, член правління Асоціації урологів України, член Європейської асоціації та Всесвітнього товариства урологів.

Сергій Петрович Пасєчніков народився 24 вересня 1950 року в столиці Литви – Вільнюсі.

У 1973 р. з відзнакою закінчив Київський медичний інститут імені академіка О. О. Богомольця за спеціальністю «Лікувальна справа».

Розпочавши свій трудовий шлях на кафедрі урології рідного інституту, пройшов усі ланки професійної майстерності – від старшого лаборанта до професора й завідувача кафедри урології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, якою він успішно керував із 2011 до 2021 року, а сьогодні продовжує активно працювати на посаді професора. З 1988 р. дотепер працює на посаді завідувача відділу запальних захворювань ДУ «Інститут урології імені академіка О. Ф. Возіанова НАМН України».

Багаторічна плідна діяльність по праву забезпечила йому чільне місце в когорті найяскравіших учених нашої країни та заслуговує належної оцінки. У 1978 р. захистив кандидатську дисертацію, а в 1990 р. – докторську. У 1994 р. отримав звання професора.

Високий рівень компетентності та здатність до генерації ідей, блискуча ерудиція, широта думки, енергійність, сприйнятливість до нового, талант дослідника і водночас розумний консерватизм, що виявляється у збереженні накопиченого попередниками цінного досвіду – це ті якості, що характеризують Сергія Петровича як вченого й педагога.

С. П. Пасєчніков – високоерудований клініцист із великим досвідом. З 1973 р. його клінічна практика проходить на базі урологічних відділень нині КНП «Свято-Михайлівська клінічна лікарня м. Києва». За його особистою участю впроваджено нові прогресивні методи діагностики та лікування хворих на гострий пієлонефрит, екстракорпоральна ударно-хвильова літотрипсія, уретероскопія, контактна уретеролітотрипсія, застосування лазерного випромінювання для ендоскопічного лікування захворювань сечовивідних шляхів і передміхурової залози, інші малоінвазивні методи лікування сечокам'яної хвороби в умовах сечової інфекції. Він є одним із засновників першої в Україні лабораторії термодіагностики, досконало володіє усіма видами оперативних втручань на органах



Професор С. П. Пасєчніков

сечової та чоловічої статеві системи, включно з методами ендоскопічної урології.

Професора С. П. Пасєчнікова вирізняє дивовижна працездатність. Він виконує велику педагогічну роботу: читає лекції та проводить практичні заняття зі студентами. Під його керівництвом підготовлено і захищено 26 кандидатських і докторських дисертацій, пройшла навчання та підвищила свою кваліфікацію велика кількість студентів, викладачів та фахівців-урологів, які згодом стали завідувачами кафедр, клінік та відділень, викладачами медичних вишів і науковцями дослідних установ, працюють у різних регіонах України та поза її межами.

Високий рівень професіоналізму, клінічної ерудиції та життєвої мудрості в поєднанні з цілеспрямованістю, працездатністю й організаторськими здібностями дає йому можливість обирати найбільш перспективні та пріоритетні напрямки досліджень, результати яких відповідають сучасним вимогам світової науки щодо новизни, оригінальності, науково-методичного рівня виконання та принципам доказової медицини.

Результати наукових досліджень ученого викладені у понад 620 наукових працях, у тому числі в закордонних виданнях, 10 монографіях, 18 підручниках, 34 винаходах; представлені у вигляді доповідей на численних вітчизняних і закордонних наукових форумах, конгресах Європейської асоціації урології та Всесвітнього товариства урологів. Науково-дослідні роботи, виконані під його керівництвом, відзначено дипломами НАМН України (2007, 2010), Почесним сертифікатом Європейської асоціації урології (2011).

С. П. Пасечніков – член правління Асоціації урологів України (з 1998 р.), член Європейської асоціації (з 1994 р.) та Всесвітнього товариства (з 1997 р.) урологів. Він входить до складу редакційних рад журналів «Здоров'я чоловіка», «Нирки», «Український журнал урології», успішно працює у складі спеціалізованих вчених рад по захисту дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора філософії Національного медичного університету імені О. О. Богомольця. За його редакцією у 2013 р. видано перший національний підручник «Урологія», підготовлений колективом провідних вітчизняних фахівців відповідно до сучасної навчальної програми для студентів медичних факультетів вишів IV рівня акредитації. Знайшовши широке схвалення урологічної спільноти, викладачів і студентів, підручник тричі видавався також англійською мовою (2016, 2019, 2020), а з 2015 року, оновлюючись, регулярно перевидається українською (2015, 2019, 2025).

У 1993–2005 та у 2007–2011 рр. професор С. П. Пасечніков – головний позаштатний спеціаліст МОЗ України за фахом «Урологія». На цій посаді він ефективно координував роботу головних спеціалістів усіх регіонів України, вміло керуючись основними принципами охорони здоров'я та соціальної медицини. Протягом багатьох років був членом атестаційної комісії МОЗ України зі спеціальності «Хірургія». У 1998–2004 та у 2008–2010 рр. успішно працював у складі експертної ради ВАК України зі спеціальності «Хірургія».

За досягнення у розвитку медичної освіти й науки та високий професіоналізм С. П. Пасечнікова нагороджено Подякою (2001) та Почесною грамотою Київського міського голови (2003), Почесною грамотою НАМН України (2005), Почесною грамотою МОЗ України (2010), грамотою і відзнакою Комітету Верховної Ради України з питань охорони здоров'я (2011). У 2010 р. С. П. Пасечніков був нагороджений Українською православною церквою Київського Патріархату орденом «Христа Спасителя». З 2011 р. – Заслужений діяч науки і техніки України.

Свій ювілей Сергій Петрович зустрічає сповненим сил та енергії, нових ідей і задумів, безліччю різних планів на майбутнє і почуттям абсолютної впевненості у виконанні всіх поставлених перед ним завдань. Усі його учні, колеги, співробітники й друзі сердечно вітають ювіляра та бажають міцного здоров'я, добра й достатку, нестримної творчої енергії та здійснення найзаповітніших мрій!

*Редакція журналу із задоволенням приєднується до потоку щирих поздоровлень Сергію Петровичу!
Хай завжди зігриває Вас тепло людської подяки за добрі справи, зроблені в ім'я української медичної освіти та науки!*

Юрію Миколайовичу Гурженко – 65! Вітаємо з ювілеєм!

Юрій Миколайович Гурженко – відомий український лікар-сексопатолог – відсвяткував свій 65-річний ювілей.

Професор Ю. М. Гурженко народився в с. Розважів Іванківського району Київської області 06.07.1960. У 1983 році з відзнакою закінчив лікувальний факультет Київського медичного інституту. Працював лікарем Київської обласної клінічної лікарні, а з 1984 по 1992 рік – у Медико-санітарній частині аеропорту «Київ». З 1992 року і до теперішнього часу Ю. М. Гурженко – співробітник ДУ «Інститут урології ім. акад. О. Ф. Возіанова НАМН України», де в 1996 році під керівництвом проф. І. І. Горпинченка захистив кандидатську дисертацію на тему «Використання методів рефлексотерапії в комплексному лікуванні чоловіків зі статевими розладами інтероцептивного генезу», а у 2004 році – докторську дисертацію на тему «Хвороба Пейрони: клініко-експериментальне дослідження». Тривалий час професор Ю. М. Гурженко успішно поєднував роботу в інституті та на кафедрі урології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика. З 2008 року бере участь у роботі Вченої ради із захисту докторських дисертацій за спеціальністю «Урологія».

Ю. М. Гурженко – учень професора І. І. Горпинченка, один із відомих вчених України в галузі сексопатології та андрології. Його наукові розробки присвячені проблемам статевих розладів чоловіків і жінок, запальних процесів статевих органів, безпліддя подружньої пари й інших питань сексології та андрології. У своїй практичній діяльності приділяє велику увагу науковій, лікувальній та профілактичній роботі.

Автор багатьох публікацій, у тому числі монографій «Фібропластична індурація статевого члена», «Лікування еректильної дисфункції», «Діагностика та лікування еректильної дисфункції», співавтор двох підручників із сексопатології та андрології, підручника з курортології, підручника з урології, винаходів, методичних рекомендацій, інформаційних листів.



Професор Ю. М. Гурженко часто виступає у ЗМІ, є членом редакційних колегій науково-практичних журналів «Здоров'я чоловіка», «Урологія» та «Український журнал урології».

Ю. М. Гурженко бере активну участь у роботі українських і міжнародних профільних конференцій, творчо вирішує поставлені завдання, безперервно підвищує свій професійний рівень. Він є членом Європейської асоціації урологів та Європейського товариства сексуальної медицини. Віцепрезидент Асоціації сексопатологів і андрологів України. Лауреат Міжнародного проєкту «Медицинний Олімп» (2006 р.).

Редакція журналу «Здоров'я чоловіка» приєднується до вітань співробітників і друзів професора Гурженка й щиро бажає Юрію Миколайовичу здоров'я, довголіття та благополуччя!

The internal health picture and coping strategies of Ukrainian men under wartime conditions: a neuropsychological and metacognitive model

V. Ye. Lunov¹, L. M. Lohvynovska¹, Z. L. Stanovskykh¹, M. L. Didukh², B. M. Tkach³,
Yu. M. Udovenko⁴, M. V. Ilin⁵

¹Bogomolets National Medical University, Kyiv

²SI "South Ukrainian National Pedagogical University named after K. D. Ushynsky", Odesa

³PHEI "Pylyp Orlyk International Classical University", Mykolaiv

⁴Taras Shevchenko National University of Kyiv

⁵NAPS Of Ukraine G. S. Kostiyk Institute of Psychology, Kyiv

This study explores the neuropsychological and cognitive dimensions shaping the internal health picture (IHP) of Ukrainian men under wartime conditions in Ukraine.

The objective: to elucidate the impact of wartime conditions on health perceptions and stress responses, proposing a comprehensive model integrating key psychological and cognitive factors.

Materials and methods. The study involved 342 men from the Kyiv region. Psychodiagnostic tools were applied to assess health-related quality of life, cognitive appraisal of stress, irrational belief systems, and socio-psychological personality traits. Factor analysis using IBM SPSS Statistics 28 was conducted to extract the principal components underlying the IHP and coping strategies under wartime conditions.

Results. The analysis revealed five key components of IHP for men with Constructive and Transformative Coping Strategies: Situational Awareness and Coping Mechanisms, Constructive Self-Perception and Social Functioning, Cognitive Flexibility and Problem-Solving, Resilience and Emotional Stability, and Health Perception and Stress Vulnerability. For men with Constructive and Adaptive Strategies, three components were identified: Cognitive and Situational Challenges, Emotional and Physical Health Interactions, and Health Perception and Resilience Factors. Men with Non-Constructive Strategies exhibited components centered around Negative Cognitive and Personality Traits, Emotional and Cognitive Difficulties, and Physical and Neurocognitive Health.

The findings highlight the multifaceted impact of chronic stress and war on men's health, emphasizing the need for targeted interventions that address both psychological and physical dimensions. The study underscores the importance of enhancing cognitive skills, promoting emotional and social support, and improving physical health management to foster resilience and well-being.

Conclusions. This comprehensive model provides a robust framework for understanding the IHP of Ukrainian men in war conditions. The research advocates for integrated healthcare approaches that address cognitive, emotional, and physical health, aiming to support the overall well-being and resilience of individuals during prolonged stress and wartime.

Keywords: internal health picture, men's health, wartime legal regime, full-scale russian invasion of Ukraine, irrational beliefs, attributional styles, personality functions, coping strategies, neurocognitive activity.

Внутрішня картина здоров'я та копінг-стратегії в українських чоловіків в умовах воєнного стану: нейропсихологічна та метакогнітивна модель

В. Є. Луньов, Л. М. Логвиновська, З. Л. Становських, М. Л. Дідух, Б. М. Ткач,
Ю. М. Удовенко, М. В. Ільїн

Дослідження презентує нейропсихологічні та когнітивні виміри, що формують внутрішню картину здоров'я українських чоловіків в умовах воєнного стану в Україні.

Мета дослідження: з'ясувати вплив воєнного стану на сприйняття і репрезентації здоров'я та реакції на стрес, пропонуючи комплексну модель психологічних і когнітивних факторів цього явища.

Матеріали та методи. У дослідженні взяли участь 342 чоловіки з Київської області. Було застосовано психодіагностичні методики для оцінювання якості життя, пов'язаної зі здоров'ям, когнітивного оцінювання стресу, ірраціональних переконань та соціально-психологічних рис особистості. Для виокремлення провідних компонентів, що лежать в основі моделі внутрішньої картини здоров'я та стратегій подолання в умовах воєнного часу, проведено факторний аналіз із використанням IBM SPSS Statistics 28.

Результати. Під час аналізу виявлено п'ять ключових компонентів внутрішньої картини здоров'я у чоловіків із конструктивно-трансформативними копінг-стратегіями: ситуаційна обізнаність і механізми подолання, конструктивне самосприйняття та соціальне функціонування, когнітивна гнучкість і розв'язання проблем, життєстійкість та емоційна стабільність, а також сприйняття здоров'я і вразливість до стресу. Для чоловіків із конструктивно-адаптивними стратегіями було виділено три компоненти: когнітивні та ситуативні виклики, взаємозв'язок емоційного й фізичного здоров'я, а також фактори сприйняття здоров'я та життєстійкості. Чоловіки з неконструктивними стратегіями демонстрували

компоненти, зосереджені на негативних когнітивних і особистісних рисах, емоційних та когнітивних труднощах, а також фізичному і нейрокогнітивному здоров'ї.

Отримані дані свідчать про багатогранний вплив хронічного стресу та війни на здоров'я чоловіків, наголошуючи на необхідності цілеспрямованих утручань, які охоплюють як психологічні, так і фізичні аспекти. У дослідженні акцентовано на важливості розвитку когнітивних навичок, емоційної та соціальної підтримки, а також на покращенні управління фізичним здоров'ям для зміцнення стійкості й благополуччя.

Висновки. Комплексна модель забезпечує надійну основу для розуміння внутрішньої картини здоров'я українських чоловіків в умовах воєнного стану. Дослідження виступає за інтегровані підходи до охорони здоров'я, які стосуються когнітивного, емоційного та фізичного здоров'я, спрямовані на підтримку загального благополуччя і життєстійкості громадян під час тривалого стресу в умовах воєнного стану.

Ключові слова: внутрішня картина здоров'я, чоловіче здоров'я, правовий режим воєнного стану, повномасштабне російське вторгнення в Україну, ірраціональні переконання, атрибутивні стилі, особистісні функції, копінг-стратегії, нейрокогнітивна активність.

The concept of the internal health picture (IHP) transcends mere somatic and psychological health indicators, representing a complex interplay of neuropsychological and cognitive factors. For Ukrainian men, the protracted and unpredictable full-scale Russian invasion has created unique environmental and psychological conditions that deeply influence their IHP.

Based on a review of key health behavior theories [1], four factors potentially influencing individual behavioral intentions and actions were analyzed: perceived susceptibility to illness or infection; individual attitudes towards specific behaviors; behavioral norms influenced by close social and environmental factors; and self-efficacy, or confidence in performing and maintaining certain behaviors. The impact of media campaigns promoting healthy behaviors and preventing unhealthy ones is also emphasized. Research on subjective health evaluation and perception has traditionally focused on clinical and pathological signs, primarily of illness. These concepts are explored in various frameworks such as: internal picture of illness, awareness of illness, attitudes towards illness, autogenous representation of illness, somatognosia, illness experience, reaction to illness, personal stance towards illness, and self-image of disease [2]. The concept of the "internal health picture" remains underexplored and necessitates a positivist approach to fully understand its implications.

In the pursuit of precision medicine, integrating advanced imaging techniques with computational tools has proven transformative, as exemplified by Arnaout's work in applying machine learning to cardiac ultrasound [3]. This fusion of medicine and data science not only enhances diagnostic accuracy but also offers a model for understanding complex health phenomena such as the IHP. By leveraging similar interdisciplinary approaches, we can better comprehend how chronic stress and prolonged wartime impact neuropsychological and cognitive processes in individuals, particularly Ukrainian men.

In understanding the complex interplay between mental and physical health, recent studies have highlighted the importance of comprehensive care across both domains. Koomson, Shotton, Docherty, and Srivastava [4] underscore the need for integrated physical healthcare within mental health inpatient settings to improve patient outcomes. Their review, conducted by the National Confidential Enquiry into Patient Outcome and Death, reveals systemic barriers and suggests clinical and organizational changes to enhance care quality [4]. This integrated approach resonates with the concept of the IHP, where

neuropsychological and cognitive processes are crucial for managing health, particularly under prolonged stress.

In examining the nuanced relationship between mental and physical health, Molloy, Brand, Munro, and Pope [5] provide a critical look at the phenomenon of diagnostic overshadowing, where physical symptoms of mental health consumers are often misattributed to their mental disorders by healthcare professionals. Their systematic review highlights the multifaceted nature of this issue, including systemic healthcare flaws, limited mental health expertise among professionals, and the stigmatization faced by mental health consumers [5]. This understanding is crucial for developing a comprehensive IHP, which integrates neuropsychological and cognitive processes to improve healthcare delivery for those under chronic stress, such as Ukrainian men in war zones.

Our previous research underscores the necessity of viewing the IHP of men, particularly in the context of the ongoing armed aggression, as a multifaceted phenomenon. We explored the intricate connections between health perceptions, personality adaptation, and psychosomatic responses in men living under prolonged stress [6]. Similarly, studies on the psychological impact of military aggression on Ukrainian youth [7] and the psychological underpinnings of terror awareness [8] further highlight the complex interplay between mental health, stress, and physical health in war zones.

Drawing on these insights, this article delves into the neuropsychological and cognitive dimensions of the IHP for Ukrainian men affected by the ongoing wartime. It examines how chronic stress alters brain function, impacting key regions such as the prefrontal cortex (PFC), amygdala, hippocampus, and anterior cingulate cortex. Additionally, it explores the role of metacognitive processes, including self-monitoring, cognitive reappraisal, and adaptive coping, in shaping health perceptions and responses. By integrating these neuropsychological and cognitive factors, we aim to provide a comprehensive understanding of the IHP and propose targeted interventions to support the mental and physical well-being of men in war-affected regions.

The primary objective of this study is to develop a comprehensive neuropsychological and metacognitive model of the IHP for Ukrainian men amidst prolonged wartime. By examining the interplay of key factors such as irrational beliefs, attributional styles, situational assessment and response, personality functions, coping strategies, neurocognitive functioning and personality traits, this research aims to elucidate how chronic stress and wartime impact mental and physical health perceptions.

Theoretical Framework

Neuropsychological and Metacognitive Nature of the IHP

Chronic stress and illness significantly impact brain function, leading to alterations in both structure and activity. The brain's response to these persistent stressors involves several key regions, each contributing to different aspects of cognition and emotional regulation, ultimately influencing the IHP.

The PFC plays a crucial role in executive functions, decision-making, and rational thought processes. It is essential for planning, regulating behavior, and solving problems. Chronic stress, however, can impair the function of the PFC, leading to difficulties in handling everyday challenges and increasing vulnerability to irrational beliefs. Prolonged stress diminishes the PFC's ability to exert top-down control over emotional responses, which can result in heightened emotional reactivity and poor decision-making. This is particularly important in the context of the IHP, as it undermines the individual's capacity for logical reasoning and effective problem-solving, leading to a distorted perception of health and well-being.

The PFC is central to the uniqueness of human experience and is often involved in mental health disorders. Noninvasive neuromodulation techniques, such as electroconvulsive therapy (ECT), repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS), and transcranial direct current stimulation (tDCS), can directly target the PFC and its neural circuits, unlike pharmacotherapy [9]. Neuroimaging studies have consistently shown abnormal activity patterns in the PFC and connected circuits in obsessive-compulsive disorder (OCD) during symptom provocation and neurocognitive tasks. Advances in technology now allow these findings to inform the development of novel targeted interventions [10].

The amygdala plays a crucial role in emotional regulation and threat detection. It is the brain's alarm system, activating in response to perceived dangers. Prolonged stress can result in hyperactivity of the amygdala, which heightens anxiety and fear responses. This heightened state of emotional arousal contributes to an exaggerated perception of threats to health and well-being, thereby distorting the IHP. An overactive amygdala can lead to persistent feelings of fear and anxiety, making it difficult for individuals to accurately assess their health status and manage stress effectively.

Anxiety is experienced in response to threats that are distal or uncertain, involving changes in one's subjective state, autonomic responses, and behavior. Defensive and physiological responses to threats that involve the amygdala and brainstem are conserved across species. While anxiety responses typically serve an adaptive purpose, when excessive, unregulated, and generalized, they can become maladaptive, leading to distress and avoidance of potentially threatening situations. In primates, anxiety can be regulated by the PFC, which has expanded in evolution. This prefrontal expansion is thought to underlie primates' increased capacity to engage high-level regulatory strategies aimed at coping with and modifying the experience of anxiety.

The specialized primate lateral, medial, and orbital PFC sectors are connected with association and limbic

cortices, the latter of which are connected with the amygdala and brainstem autonomic structures that underlie emotional and physiological arousal. PFC pathways that interface with distinct inhibitory systems within the cortex, the amygdala, or the thalamus can regulate responses by modulating neuronal output. Within the PFC, pathways connecting cortical regions are poised to reduce noise and enhance signals for cognitive operations that regulate anxiety processing and autonomic drive. Specialized PFC pathways to the inhibitory thalamic reticular nucleus suggest a mechanism to allow passage of relevant signals from thalamus to cortex, and in the amygdala to modulate the output to autonomic structures.

Disruption of specific nodes within the PFC that interface with inhibitory systems can affect the negative bias, failure to regulate autonomic arousal, and avoidance that characterize anxiety disorders [11].

The hippocampus is essential for memory formation and learning. It allows individuals to process and retrieve health-related information accurately. Chronic stress, however, can cause hippocampal atrophy, resulting in impaired cognitive processing and the inability to form accurate health perceptions. When the hippocampus is compromised, individuals may struggle with memory and learning, leading to skewed interpretations of their health status based on incomplete or inaccurate information. This can further distort the IHP, as the ability to recall past health experiences and apply that knowledge to current situations is impaired.

The human hippocampal-dentate complex and the adjacent entorhinal cortex undergo a sequence of histological changes during aging and senescence. These alterations loosely correlate with the individual's age and more precisely fit with the degree of clinical and psychosocial deterioration demonstrated before death. Structural changes in these areas include the loss of dendrite spines, distortion and swelling of the cell-body dendrite complex, and progressive destruction of the dendrite domain. Since a significant fraction of archicortical neurons may be involved, many synaptic connections are lost, reducing the computational power of these areas. Psychophysiological studies strongly suggest a relationship between the human hippocampus-entorhinal complex and memory formation and retrieval. Animal studies indicate that the hippocampus may act as a cognitive mapping system, generating working models of the environment, which facilitate context-dependent behavior in changing settings. Thus, progressive alteration of hippocampal function with aging and senescence could significantly contribute to the increasing confusion and disorientation common in senile individuals [12].

Anxiety disorders are currently a major psychiatric and social problem, with mechanisms that are only partially understood. The hippocampus is a major target of stress mediators and is closely related to anxiety modulation. However, its complex anatomy has posed challenges for research into anxiety regulation mechanisms. Recent advances in imaging, virus tracking, and optogenetics/chemogenetics have elucidated the activity, connectivity, and function of specific cell types within the hippocampus and its connected brain regions, providing mechanistic insights into the hippocampal circuitry underlying anxiety.

Studies of hippocampal neurotransmitter systems, including glutamatergic, GABAergic, cholinergic, dopaminergic, and serotonergic systems, have contributed to understanding the neural mechanisms of anxiety. Neuropeptides and neuroinflammatory factors are also involved in anxiety modulation. This comprehensive review of hippocampal mechanisms associated with anxiety modulation provides tailored targets for future anxiety treatment [13].

The Anterior Cingulate Cortex (ACC) is involved in emotional regulation and error detection. It helps individuals manage their emotional responses and adapt to new information. Dysfunction in the ACC, often a consequence of chronic stress, can lead to heightened emotional responses and difficulties in adapting to changing circumstances. This dysfunction is significant in the context of the IHP, as it affects the ability to regulate emotions effectively and respond to health-related stressors with appropriate coping mechanisms. An impaired ACC can result in persistent emotional turmoil and a distorted view of one's health, making it challenging to maintain a balanced and accurate IHP.

Convergent studies have highlighted the amygdala-based and dorsal ACC (dACC)-based circuit or network dysfunction in post-traumatic stress disorder (PTSD). Previous research often faced complications due to the diversity of trauma types, psychiatric comorbidities, chronic illness duration, and medication effects on brain function. Notably, the functional integration between the amygdala and dACC is often disrupted in PTSD. Studies investigating the effective connectivity (EC) between these regions using resting-state functional magnetic resonance imaging (fMRI) data from drug-naïve PTSD patients reveal distinct interaction patterns compared to trauma-exposed controls without PTSD. These differences, characterized by positive EC in PTSD patients and negative EC in controls, highlight the altered communication between the amygdala-dACC and other brain regions such as the PFC and inferior parietal lobule. This dysconnectivity could serve as an early diagnostic biomarker for PTSD, reflecting the pathophysiology of the disorder and its impact on emotional regulation and stress response [14]. This impaired regulation could further distort an individual's health perception and their ability to cope with stress effectively, emphasizing the need for targeted interventions to enhance ACC function [15].

These neuropsychological factors collectively influence the IHP, shaping how individuals perceive and respond to their health amid chronic stress and illness. Understanding the role of these brain regions provides insight into the complexities of the IHP and highlights the need for targeted interventions to support mental and physical well-being in individuals experiencing prolonged stress.

Metacognition and IHP

Metacognition refers to the awareness and regulation of one's cognitive processes, playing a crucial role in how individuals perceive and manage their health and well-being [16, 17]. In the context of the IHP, metacognitive processes are essential for maintaining an accurate and adaptive understanding of one's health status. These processes include self-monitoring, cognitive reappraisal, and adaptive coping strategies.

Self-monitoring is the ability to observe and evaluate one's health status. It involves being attuned to bodily sensations, symptoms, and overall health indicators. Effective self-monitoring enables individuals to detect early signs of health issues and respond appropriately. This metacognitive skill is vital for maintaining an accurate IHP, as it ensures that health perceptions are based on current and reliable information. Without effective self-monitoring, individuals may either overlook significant health problems or misinterpret normal bodily sensations as pathological, leading to unnecessary anxiety and distorted health perceptions.

Koriat [18] emphasizes the importance of metacognitive processes in decision-making and self-regulation. Effective self-monitoring involves judgments of learning (JOLs), feeling-of-knowing (FOK) judgments, and confidence judgments, which are critical in ensuring accurate self-assessments and decision-making processes related to health. These judgments help individuals evaluate their knowledge about their health and recognize when they need to seek medical advice or adjust their health behaviors. In the context of the prolonged war in Ukraine, where stress levels are high, the ability to self-monitor accurately can be compromised, leading to distorted health perceptions and inappropriate health behaviors.

In addition to self-monitoring, self-regulation encompasses a broader range of processes including motivation, behavioral strategies, and a sense of self-efficacy. Zimmerman [19] argues that self-regulation involves more than just metacognitive skills; it also includes an underlying sense of personal agency and the motivation to put self-beliefs into action. In the war-torn context, maintaining motivation and a sense of control over one's health can be particularly challenging, yet they are crucial for effective self-regulation. The social cognitive perspective highlights the interaction between metacognitive skills and motivational processes, suggesting that failures in self-regulation often stem from a lack of confidence and motivation rather than a lack of knowledge.

For Ukrainian men facing prolonged war, the stress and trauma associated with their experiences can significantly impact their metacognitive and self-regulatory processes. Chronic stress can impair cognitive functions, including memory and attention, making it difficult to accurately monitor health status and respond to health-related stressors. An integrated approach that includes both neuropsychological and cognitive models is necessary to understand and support their health perceptions and behaviors. Interventions should aim to enhance metacognitive skills, such as self-monitoring and cognitive reappraisal, while also addressing motivational and emotional factors that influence self-regulation.

Cognitive reappraisal is the process of reinterpreting negative health-related thoughts into more positive or realistic ones. This metacognitive strategy involves challenging irrational beliefs and reframing them in a way that reduces their emotional impact. For example, instead of catastrophizing a minor health symptom, cognitive reappraisal allows an individual to view it as a manageable issue. This process is crucial for maintaining a balanced IHP, as it helps individuals regulate their emotional responses to health-related stressors and fosters a more realistic and constructive

outlook on their health. Effective cognitive reappraisal can mitigate the impact of chronic stress on health perceptions, promoting psychological resilience and well-being.

Mindfulness plays a significant role in positive reappraisal. According to Garland, Gaylord, and Park [20], mindfulness meditation enables individuals to engage in positive reappraisal by fostering a metacognitive awareness that helps in decentering, or stepping back from, one's thoughts and emotions. This shift in cognitive perspective allows individuals to reinterpret stressful health-related thoughts more constructively. Mindfulness facilitates a nonjudgmental awareness of present experiences, enabling individuals to detach from their initial stress appraisals and engage in more adaptive reappraisal processes. This ability to positively reappraise stressful health situations is critical in maintaining an accurate and balanced IHP, especially under prolonged stress conditions such as those experienced by Ukrainian men amid war.

Further supporting the effectiveness of cognitive reappraisal, Troy et al. [21] found that cognitive reappraisal and acceptance are both beneficial strategies for regulating emotions. Their research indicates that while cognitive reappraisal is particularly effective in reducing negative emotions and increasing positive emotions in the short term, acceptance may be less cognitively demanding and effective in managing physiological stress responses. These findings suggest that integrating both reappraisal and acceptance strategies can enhance emotional regulation and resilience, crucial for individuals facing continuous stress and health threats.

The ability to accurately monitor and reinterpret health-related thoughts is essential for maintaining a realistic IHP. Koriati [18] emphasizes the role of metacognitive processes in self-monitoring and self-regulation, highlighting that accurate JOLs and confidence assessments are crucial in decision-making. Effective self-monitoring, as described by Koriati, ensures that health perceptions are based on reliable information, enabling individuals to respond appropriately to health concerns. In the context of prolonged war, where stress levels are heightened, the ability to engage in cognitive reappraisal and maintain effective self-monitoring becomes even more critical.

Additionally, Zimmerman [19] underscores the importance of self-efficacy and personal agency in self-regulation. Beyond metacognitive skills, the motivation and confidence to apply these skills are crucial for effective health management. In war-torn environments, fostering a sense of control and agency can significantly impact an individual's ability to cope with health-related stressors. Interventions that enhance both metacognitive strategies and self-efficacy are likely to be more effective in supporting the mental health and well-being of Ukrainian men during prolonged war.

In summary, cognitive reappraisal and mindfulness are integral to maintaining an accurate and adaptive IHP. These strategies help individuals manage their emotional responses to health-related stressors, fostering resilience and well-being. By integrating cognitive reappraisal with mindfulness practices and enhancing self-efficacy, interventions can better support individuals facing prolonged stress, such as those in war-torn regions.

Adaptive coping involves implementing strategies to manage stress and maintain well-being. Metacognitive awareness plays a key role in selecting and applying appropriate coping mechanisms in response to health-related challenges. Adaptive coping strategies may include problem-solving, seeking social support, and engaging in health-promoting behaviors. These strategies help individuals navigate the complexities of their health status, reducing the impact of stress and promoting a more positive IHP. Conversely, maladaptive coping strategies, such as avoidance or denial, can exacerbate stress and lead to distorted health perceptions. Metacognitive regulation ensures that coping strategies are effective and aligned with the individual's health goals.

Fischer, Scheunemann, and Moritz [22] highlight the context-dependent functionality of coping strategies, indicating that the effectiveness of these strategies can vary depending on the circumstances. Their study found significant associations between adaptive coping and positive outcomes, such as subjective well-being and lower levels of depression. Specifically, adaptive coping strategies, such as problem-solving and seeking social support, were linked to higher scores on the Scale of Positive and Negative Affect (SPANE) and the Temporal Satisfaction with Life Scale (TSWLS), as well as lower scores on the Patient Health Questionnaire (PHQ-9), indicating reduced depressive symptoms. On the other hand, maladaptive coping strategies, including avoidance and expressive suppression, were associated with negative outcomes, such as increased depression and lower subjective well-being. These findings underscore the importance of context in determining the functionality of coping strategies and the necessity of fostering adaptive coping mechanisms to enhance well-being [22].

In the context of prolonged war, such as the situation faced by Ukrainian men, coping resources like social support and self-efficacy become even more critical. Schwarzer [23] emphasizes the significant role of self-efficacy and social support in fostering resilience amidst trauma resulting from military war. High levels of self-efficacy enable individuals to employ adaptive coping mechanisms effectively, such as seeking social support and utilizing problem-solving skills. This can mitigate the emotional and psychological impact of trauma, promoting a more resilient response. Conversely, low self-efficacy can hinder effective coping, increasing the risk of mental health issues like PTSD.

Social support also plays a pivotal role in the psychological well-being of individuals exposed to war-related stressors. The presence of a robust social network can provide emotional comfort, practical assistance, and a sense of belonging, all of which are crucial for coping with the challenges posed by trauma. However, it is important to acknowledge that social support can have adverse effects in certain circumstances, such as the "war stress sharing deterioration effect", where sharing stress with others in similar situations can exacerbate stress levels [23].

The concept of collective efficacy within communities affected by military war is another crucial factor. Communities that share a collective belief in their ability to cope, recover, and rebuild demonstrate higher levels

of resilience and social cohesion. This collective efficacy fosters a supportive environment that enhances individual coping mechanisms, contributing to the overall well-being of the community.

In conclusion, adaptive coping strategies, supported by metacognitive awareness, play a vital role in maintaining a balanced and positive IHP. The context in which these strategies are applied significantly impacts their effectiveness. For Ukrainian men enduring prolonged war, enhancing self-efficacy, fostering social support, and promoting collective efficacy are essential components of adaptive coping. These elements not only aid in managing stress but also contribute to the resilience and psychological well-being necessary to navigate the complexities of their health status in such challenging circumstances.

In summary, metacognitive processes are integral to the IHP, influencing how individuals monitor, interpret, and respond to their health. By enhancing self-monitoring, cognitive reappraisal, and adaptive coping, individuals can develop a more accurate and resilient IHP, better equipped to handle the challenges of chronic stress and illness. Understanding and leveraging these metacognitive processes is essential for supporting mental and physical well-being, particularly in populations facing prolonged and intense stressors, such as Ukrainian men in the context of ongoing war.

A Comprehensive Framework for Analyzing the IHP amid Wartime

In examining these factors, it is crucial to understand how chronic stress and prolonged war impact neuropsychological and cognitive processes. By leveraging interdisciplinary approaches that combine advanced imaging techniques and computational tools, we can better comprehend the intricate ways in which stress affects brain function and behavior. This understanding forms the foundation for the seven key factors that shape the IHP, providing a framework to explore how irrational beliefs, attributional styles, situational assessment and response, personality functions, coping strategies, personality traits, and neurocognitive activity collectively influence health perceptions and responses in war-affected individuals.

The proposed model of the IHP for Ukrainian men amidst prolonged war integrates the aforementioned factors into a cohesive framework. This model posits that:

Irrational Beliefs create a foundational lens through which experiences are interpreted, often leading to heightened stress and maladaptive responses. These beliefs can manifest as catastrophizing, rigid expectations, low frustration tolerance, and contingent self-worth, distorting the perception of health and well-being.

Attributional Styles further color these interpretations, determining whether events are viewed with optimism or pessimism. Positive attributional styles (e.g., seeing challenges as temporary and specific) can foster resilience, while negative styles (e.g., viewing challenges as permanent and pervasive) can exacerbate feelings of helplessness and despair.

Situational Assessment and Response capabilities allow for real-time evaluations of threats and challenges, influencing immediate coping decisions. Accurate situational assessments enable effective responses, crucial for preserving mental health in a war-ridden environment.

Constructiveness, Destructiveness, and Deficit in Personality Functions shape overall self-perception and behavioral tendencies. Constructive personality functions promote positive self-perception and proactive behaviors, while destructive functions and perceived deficits can hinder effective coping and exacerbate stress responses, negatively impacting the IHP.

Coping Strategies employed in response to stressors dictate the effectiveness of managing ongoing challenges and maintaining mental equilibrium. Constructive and transformative and constructive and adaptive strategies promote resilience and positive health perceptions, whereas non-constructive strategies can lead to increased psychological distress.

Personality Traits underpin the stability and adaptability of the IHP, contributing to sustained health perceptions and responses. Traits such as resilience, social competence, and self-regulation are particularly relevant in the context of prolonged war, fostering adaptive responses and positive health perceptions.

Neurocognitive Activity involves both active and passive states of brain function critical to executive functions and overall cognitive health. This includes sustained attention, complex problem-solving, working memory, goal-directed behavior, and decision-making. Understanding neurocognitive activity helps to identify how chronic stress and war impact executive functions and mental health, influencing how individuals process information, make decisions, and regulate emotions.

This integrated model highlights the need for targeted interventions that address both neuropsychological and cognitive dimensions to support the mental and physical well-being of individuals in war-affected regions. By considering these interconnected factors, we can develop more effective strategies to enhance the IHP of Ukrainian men facing prolonged war. This comprehensive model provides a framework for future research and interventions aimed at supporting the mental and physical health of individuals in war zones.

MATERIALS AND METHODS

This cross-sectional study was conducted from December 2023 through March 2024 and included 342 Ukrainian men, aged 32 to 46 years. All participants were conscription-age Ukrainian citizens, a factor contributing to macro-level stress due to the high likelihood of being mobilized for military service. Considering that coping strategies are generally regarded as stable patterns of stress-management behavior, it was hypothesized that these strategies would reflect the intensity and impact of stress among participants – a premise consistent with the conceptual definition of coping.

The respondents were classified into three groups according to their results on the Cognitive-Behavioral Coping Strategies Detection Method (I. Syzova, S. Filippchenkova):

- first group (n = 159): men characterized by constructive transformative coping strategies;
- second group (n = 77): men characterized by constructive and adaptive coping strategies;
- third group (n = 106): men characterized by non-constructive coping strategies.

The aim was to investigate the IHP of Ukrainian men in wartime, based on neuropsychological and metacognitive points.

The research utilized the following methodologies:

- Cognitive-Behavioral Coping Strategies Detection Method (I. Syzova, S. Filippchenkova) – to identify the primary coping strategies of the participants, categorized into Constructive Transformative, Constructive Adaptive, and Non-Constructive strategies [2];
- Survey of Personal Beliefs (SPB) – to diagnose irrational beliefs based on aspects such as Awfulizing, Self-Directed Shoulds, Other-Directed Shoulds, Low Frustration Tolerance, and Self-Worth [24];
- Attributional Styles Test (L. Rudina) – to assess how individuals attribute causes to events, focusing on dimensions like Permanent Bad, Permanent Good, Pervasiveness Bad, Pervasiveness Good, Personalization of Bad, and Personalization of Good [25, 26];
- Short Form Health Survey (MOS SF-36) – to evaluate overall well-being and satisfaction with life aspects affected by health, covering Physical Functioning, Physical Role, Bodily Pain, General Health, Vitality, Social Functioning, Emotional Role, and Mental Health [27];
- Situational Difficulty and Uncertainty Scale (SDUS) (N. Vodopyanova) – to assess cognitive appraisal of stressful situations, including threat, loss, challenge, control, and understanding [25];
- I-Structural Test of Ammon – to assess personality functions, including constructive values, destructive values, and perceived deficits [28];
- California Psychological Inventory (CPI) – to empirically verify social-psychological properties such as Dominance, Sociability, Self-Acceptance, Empathy, Responsibility, Socialization, Self-Control, and others [29];
- Scale of Cognitive Assessment of Executive Network Activity (S. Sereda, V. Lunov, 2023) – to assess critical cognitive domains related to executive functions, including Sustained Attention, Complex Problem-Solving, Working Memory, Goal-Directed Behavior, and Decision-Making [30];
- Scale of Assessment of Passive Neurocognitive Activity (S. Sereda, V. Lunov, 2023) – to evaluate passive brain function across seven factors, providing insights into attention maintenance, cognitive flexibility, deep connections with self and the world, social connection circuits, temporal integration, creative abilities, and memory recall [31];
- Scale of Psychological Assessment of Ability for Objective Cognitive Evaluation (S. Sereda, V. Lunov, 2023) – to measure activities involved in detecting and integrating emotional and sensory stimuli, modulating attention shifts between internal and external cognition, facilitating communication and social behavior, and enhancing self-awareness and information integration [32].

Each methodology provided valuable insights into the cognitive, emotional, and behavioral aspects shaping the IHP of Ukrainian men under prolonged stress, contri-

buting to a comprehensive understanding of their health perceptions and responses.

RESULTS AND DISCUSSION

Component analysis for men with constructive and transformative coping strategies

Now, we specifically present the results of the IHP analysis for men experiencing psychosomatic disorders and complaints, who are characterized by Constructive and Transformative Strategies in their coping behavior (Fig. 1). Through the application of factor analysis, we aim to uncover the core components that define the IHP of Ukrainian men amidst prolonged wartime. This analysis not only provides a deeper understanding of the factors influencing their health but also informs the development of tailored interventions to support their well-being in the face of ongoing the period of active hostilities. The results of this factor analysis are detailed in the subsequent sections, highlighting the key dimensions that emerged from our study.

Component 1: Situational Awareness and Coping Mechanisms

This component encapsulates the ability of individuals to perceive and manage stressful situations through effective situational awareness and coping strategies. High loadings on several variables suggest that individuals significantly rely on recognizing patterns, striving for independence, and utilizing intellectual capabilities to navigate stress.

Repetitiveness (SDUS), with a loading of 0.813, indicates that individuals are highly aware of the repetitive nature of stressful situations, which can influence their stress response mechanisms by providing a framework for recognizing and anticipating recurring challenges. *Achievement through Independence* (CPI Ai), with a loading of 0.777, reflects a strong tendency to achieve goals independently. This independence is crucial for effective coping in unpredictable environments, where relying on one's own capabilities becomes essential. *Intellectual Efficiency* (CPI Ie), with a loading of 0.738, denotes the ability to process information and solve problems efficiently. This intellectual capability is essential for managing stress, as it allows individuals to analyze situations, devise solutions, and implement them effectively. *Sociability* (CPI So), with a loading of 0.660, highlights the importance of maintaining social interactions. Social support is a critical buffer against stress, providing emotional and practical assistance that can mitigate the impact of stressors. *Degree of Threat* (SDUS), with a loading of -0.628, indicates that a lower perception of threat levels contributes to a more balanced stress response. Individuals who perceive less threat are likely to experience lower levels of stress and anxiety, enabling them to maintain psychological stability. *Attributional Style – Pervasiveness of Bad*, with a loading of -0.543, suggests a lesser tendency to view negative events as pervasive. This perception enhances resilience, as individuals are more likely to see challenges as isolated incidents rather than as reflective of their overall situation. *Emotional Role* (SF-36), with a loading of 0.532, implies that emotional well-being significantly impacts role functioning. High emotional well-being allows individuals to fulfill their roles and responsibilities effectively, even in stressful contexts.

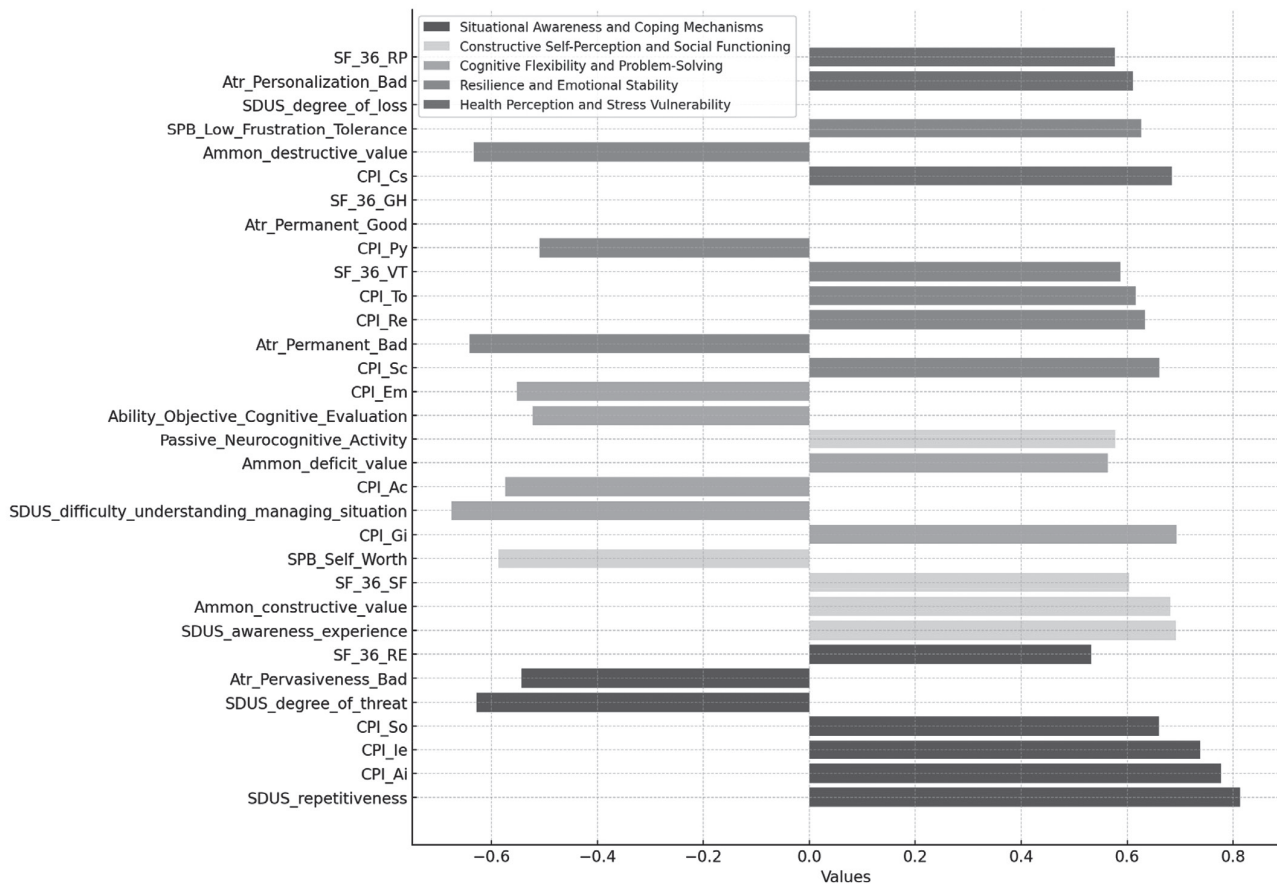


Fig. 1. IHP for men characterized by constructive transformative strategies in their coping behavior

Notes: SF_36_RP – Role limitations due to physical health; Atr_Personalization_Bad (Attributional Style – Pervasiveness of Bad) – Negative events perceived as pervasive; SDUS_degree_of_loss – Perceived degree of loss due to stress; SPB_Low_Frustration_Tolerance – Tolerance level towards frustration; Ammon_destructive_value – Destructive personality traits; CPI_Cs – Capacity for status; SF_36_GH – General health perception; Atr_Permanent_Good (Attributional Style – Permanent Good) – Positive events seen as lasting; CPI_Py – Psychological mindedness; SF_36_VT – Vitality; CPI_To – Tolerance; CPI_Re – Responsibility; Atr_Permanent_Bad (Attributional Style – Permanent Bad) – Negative events seen as lasting; CPI_Sc – Self-control; CPI_Em – Empathy; Ability_Objective_Cognitive_Evaluation – The ability to objectively evaluate cognitive functions; Passive_Neurocognitive_Activity – Engagement in passive cognitive tasks like reflection; Ammon_deficit_value – Deficits in personality functions; CPI_Ac – ; SDUS_difficulty_understanding_managing_situation – Challenges in understanding and managing stressors; CPI_Gi – Good impression; SPB_Self_Worth – Beliefs about self-worth; SF_36_SF – Social functioning; Ammon_constructive_value – Constructive personality traits; SDUS_awareness_experience – Awareness of personal experiences; SF_36_RE – Role limitations due to emotional health; Atr_Pervasiveness_Bad – Attributional style indicating a tendency to view negative events as pervasive; SDUS_degree_of_threat – Perceived threat levels in stressful situations; CPI_So – Sociability; CPI_Ie – Intellectual efficiency; CPI_Ai – Achievement through independence; SDUS_repetitiveness – Awareness of repetitive stressors.

This component reveals a comprehensive picture of how situational awareness and coping mechanisms shape the internal health landscape for Ukrainian men under prolonged stress. The high awareness of repetitive stressors (SDUS Repetitiveness) suggests that these men can recognize and anticipate ongoing challenges, providing a foundation for adaptive coping. Their achievement through independence (CPI Ai) and intellectual efficiency (CPI Ie) indicate a robust internal resource for problem-solving and stress management, essential for navigating the complexities of war.

The importance of sociability (CPI So) underscores the role of social networks in buffering stress, while a lower perceived degree of threat (SDUS Degree of Threat) highlights a more balanced approach to stress appraisal. The reduced tendency to view negative events as pervasive (Attributional Style – Pervasiveness Bad) fosters resilience, enabling individuals to compartmentalize stressors and maintain a positive outlook.

Finally, the impact of emotional well-being on role functioning (SF-36 RE) demonstrates the critical interplay between emotional health and practical life management. Together, these factors paint a detailed picture of how cognitive, emotional, and social resources converge to support the mental health of Ukrainian men facing prolonged war, providing valuable insights for designing targeted interventions.

Component 2: Constructive Self-Perception and Social Functioning

This component emphasizes the critical role of constructive self-perception and effective social functioning in preserving mental health. The variables with high loadings in this component highlight the importance of awareness, constructive personality traits, and social interactions.

Experience of Awareness (SDUS), with a loading of 0.692, indicates a high level of awareness of personal experience.

riences. This heightened awareness enables individuals to assess situations more accurately, leading to more effective coping strategies. *Constructive Value of self-functioning* (Ammon), with a loading of 0.682, signifies a strong presence of constructive personality functions. These functions support a positive self-perception and encourage proactive behaviors, which are essential for maintaining mental health. *Social Functioning* (SF-36), with a loading of 0.604, underscores the significance of social interactions in shaping health perceptions. Positive social interactions provide emotional support and enhance overall well-being. *Self-Worth* (SPB), with a loading of -0.587 , reflects fewer irrational beliefs regarding self-worth. This reduction in irrational beliefs is associated with lower stress levels and improved mental health, as individuals maintain a more balanced and realistic self-view. *Passive Neurocognitive Activity*, with a loading of 0.578, denotes engagement in passive cognitive activities. These activities, such as relaxation and reflection, play a supportive role in managing stress and promoting mental health.

This component provides a detailed understanding of how constructive self-perception and social functioning contribute to the IHP of Ukrainian men facing prolonged war. The strong awareness of personal experiences (SDUS Awareness Experience) enables these individuals to navigate stressful situations with greater precision and efficacy. The presence of constructive personality traits (Ammon Constructive Value) fosters a positive self-image and encourages behaviors that support mental health. The importance of social interactions (SF-36 SF) highlights the role of community and relationships in providing emotional support and enhancing health perceptions. Fewer irrational beliefs about self-worth (SPB Self-Worth) lead to reduced stress and a more stable mental state. Engagement in passive neurocognitive activities further supports this stability by allowing for periods of mental rest and reflection.

Collectively, these factors illustrate how a combination of self-awareness, constructive personality traits, and social support mechanisms work together to maintain mental health in the face of ongoing stress. This insight is crucial for developing interventions that strengthen these areas, ultimately aiding the well-being of individuals living in war zones.

Component 3: Cognitive Flexibility and Problem-Solving

This component underscores the importance of cognitive flexibility and effective problem-solving skills in maintaining mental health under stress. Key variables in this component highlight the capacity to manage situations effectively and make favorable impressions, which in turn bolster social support and resilience against stress.

Good Impression (CPI Gi), with a loading of 0.693, reflects an individual's tendency to create positive impressions on others. This ability is crucial for gaining social support, which serves as a buffer against stress and enhances overall resilience. *Difficulty Understanding Managing Situation* (SDUS), with a loading of -0.675 , signifies a better grasp and management of challenging situations. Effective situational understanding and management reduce stress by fostering a sense of control and competency. *Achievement through Conformity* (CPI Ac), with a

loading of -0.574 , suggests a preference for independent problem-solving over conformist approaches. This independence in addressing issues contributes to more effective and personalized coping strategies. *Deficit Value of self-functioning* (Ammon) with a loading of 0.564, highlights areas of deficiency in personality functions. Recognizing these deficits is critical for identifying areas that require development to enhance coping mechanisms and overall mental health. *Empathy* (CPI Em), with a loading of -0.552 , indicates lower empathy scores. While empathy is generally beneficial, lower scores may reduce emotional involvement, potentially allowing individuals to maintain emotional stability in high-stress environments.

This component elucidates the crucial role of cognitive flexibility and problem-solving abilities in shaping the IHP of Ukrainian men under prolonged stress. The capacity to make good impressions (CPI Gi) is linked with increased social support, which is vital for resilience. Better understanding and managing difficult situations (SDUS Difficulty Understanding Managing Situation) empower individuals to handle stress more effectively by fostering a sense of control. The inclination towards independent problem-solving (CPI Ac) underscores the importance of self-reliance in developing effective coping strategies. Identifying personality deficits (Ammon Deficit Value) is essential for targeted interventions that aim to bolster deficient areas, thereby improving overall coping capacity. Lower empathy scores (CPI Em) suggest a potential strategy for maintaining emotional distance, which can be protective in extremely stressful conditions.

Overall, this component reveals how cognitive flexibility and adept problem-solving are pivotal for managing stress and maintaining mental health. By enhancing these skills and addressing identified deficits, interventions can significantly improve the psychological resilience of individuals in war-affected regions.

Component 4: Resilience and Emotional Stability

This component embodies resilience and emotional stability, essential for sustaining mental health under prolonged stress. The significant loadings on variables such as self-control, tolerance, and vitality highlight the importance of these traits in effective stress management and psychological well-being.

Self-Control (CPI Sc), with a loading of 0.661, indicates a strong capacity to regulate emotions and behavior. This self-regulation is vital for maintaining composure and effectively managing stress. *Attributional Style – Permanent Bad*, with a loading of -0.641 , suggests a lower tendency to perceive negative events as permanent. This attributional style fosters resilience by promoting a more flexible and hopeful outlook on challenging situations. *Responsibility* (CPI Re), with a loading of 0.634, reflects a pronounced sense of duty and reliability. This sense of responsibility enhances coping mechanisms by encouraging proactive problem-solving and accountability. *Tolerance* (CPI To), with a loading of 0.616, denotes an acceptance of others' behaviors and opinions. High tolerance reduces interpersonal stress and fosters a more harmonious social environment. *Vitality* (SF-36), with a loading of 0.587, suggests overall energy and liveliness. High vitality

contributes to better mental health by providing the physical and psychological energy needed to face stressors. *Psychological Mindedness* (CPI Py), with a loading of -0.509 , indicates lower levels of introspective thinking. Reduced introspection might mitigate the tendency to over-analyze situations, thereby decreasing stress levels.

This component reveals the critical role of resilience and emotional stability in the IHP of Ukrainian men enduring prolonged war. Self-control (CPI Sc) is a key trait, allowing individuals to manage their emotions and behaviors effectively, which is essential for maintaining mental stability in stressful environments. The lower tendency to view negative events as permanent (Attributional Style – Permanent Bad) supports a resilient mindset, helping individuals to adapt and recover from setbacks. A strong sense of responsibility (CPI Re) underpins proactive coping strategies, as individuals feel a duty to address and manage their challenges. Tolerance (CPI To) plays a crucial role in reducing social friction and enhancing interpersonal relationships, which can be a significant source of support during difficult times. Vitality (SF-36 VT) reflects the overall energy levels that are necessary for enduring prolonged stress. High vitality ensures that individuals have the physical and mental resources to cope effectively. Finally, lower psychological mindedness (CPI Py) suggests a tendency to avoid excessive introspection, which can prevent the over-analysis that often exacerbates stress.

Together, these factors illustrate a comprehensive model of resilience and emotional stability, highlighting the traits that support mental health under sustained stress. By fostering these attributes, interventions can enhance the psychological resilience and well-being of individuals in war-affected areas.

Component 5: Health Perception and Stress Vulnerability

This component highlights the influence of health perception and susceptibility to stress on the overall IHP. The key variables here reflect elements such as social status, destructive personality traits, and frustration tolerance, which together shape how individuals perceive their health and respond to stress.

Capacity for Status (CPI Cs), with a loading of 0.684 , signifies an individual's ability to navigate social hierarchies and maintain social standing. This ability is crucial as it can affect one's self-esteem and overall health perception, especially in social contexts where status is important. *Destructive Value of self-functioning* (Ammon), with a loading of -0.633 , indicates the presence of destructive personality traits. These traits can negatively impact health perceptions by fostering maladaptive behaviors and thought patterns that increase stress and reduce overall well-being. *Low Frustration Tolerance* (SPB), with a loading of 0.627 , points to a low tolerance for frustration. This trait can exacerbate stress and contribute to a negative perception of health, as individuals with low frustration tolerance are less able to cope with challenges effectively. *Attributional Style – Personalization of Bad*, with a loading of 0.611 , reflects a tendency to personalize negative events. This tendency increases vulnerability to stress by making individuals feel personally responsible for adverse outcomes, thereby intensifying their stress responses

and negatively affecting their health perception. *Physical Role* (SF-36), with a loading of 0.577 , underscores the significant impact of physical health on role functioning. This suggests that physical health issues can profoundly influence how individuals perceive their ability to fulfill their roles and responsibilities, affecting their overall health perception.

This component elucidates how perceptions of health and vulnerability to stress interconnect to shape the IHP of Ukrainian men enduring prolonged war. The capacity for social status (CPI Cs) plays a significant role in self-esteem and social acceptance, which are critical for positive health perceptions. Conversely, the presence of destructive personality traits (Ammon Destructive Value) undermines these positive perceptions, promoting behaviors and thoughts that are detrimental to health. Low frustration tolerance (SPB Low Frustration Tolerance) further compounds stress, as individuals struggle to manage everyday frustrations and challenges. This exacerbates negative health perceptions and increases stress vulnerability. The personalization of negative events (Attributional Style – Personalization of Bad) adds another layer of stress by making individuals feel personally accountable for adverse circumstances, thereby intensifying their stress and negatively impacting their mental health. Finally, the impact of physical health on role functioning (SF-36 RP) highlights how physical health problems can limit individuals' ability to perform their duties, leading to a diminished sense of capability and overall well-being.

Together, these factors present a comprehensive view of how health perception and stress vulnerability interplay to influence the IHP. Understanding these dynamics is essential for developing interventions that address both the psychological and physical aspects of health, ultimately improving the resilience and well-being of individuals living in war-affected regions.

These five components offer a comprehensive neuropsychological and cognitive model of the IHP for Ukrainian men amidst prolonged war. By integrating factors such as situational awareness, self-perception, cognitive flexibility, resilience, and health perception, this model provides valuable insights for targeted interventions aimed at supporting mental and physical well-being in war-affected populations.

By integrating these components, this model offers a detailed understanding of the neuropsychological and cognitive factors influencing the IHP of Ukrainian men amidst prolonged war. This comprehensive framework informs the development of tailored interventions that address both psychological and physical aspects of health. Such interventions can enhance resilience, improve mental and physical well-being, and provide crucial support to individuals living in war-affected regions.

Component Analysis for Men with Constructive and Adaptive Coping Strategies

For the second group of men, characterized by somatic and psychosomatic complaints and employing Constructive and Adaptive Coping Strategies, we have identified three key components that define their IHP (Fig. 2). These components are derived from factor analysis and reflect various cognitive, emotional, and behavioral aspects that contribute to their health perceptions and stress responses.

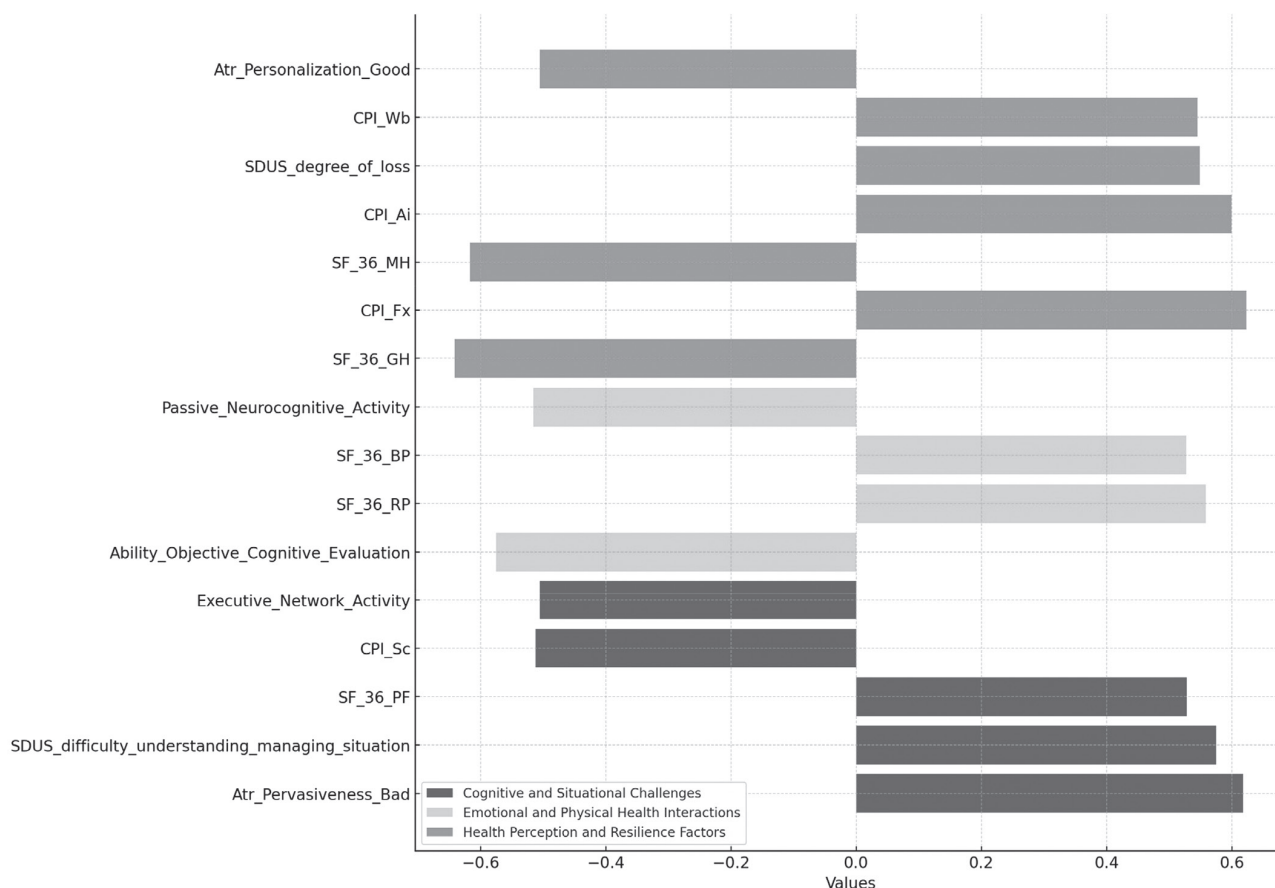


Fig. 2. IHP for men characterized by constructive and adaptive coping strategies

Notes: Atr_Personalization_Good – Attributional style indicating positive personalization of events; CPI_Wb – Well-being as measured by the California Psychological Inventory; SDUS_degree_of_loss – Perceived degree of loss due to stress; CPI_Ai – Achievement through independence; SF_36_MH – Mental health status; CPI_Fx – Flexibility, indicating cognitive and behavioral adaptability; SF_36_GH – General health perception; Passive_Neurocognitive_Activity – Engagement in passive cognitive tasks, such as reflection or rumination; SF_36_BP – Bodily pain and its impact on health perception; SF_36_RP – Role limitations due to physical health problems; Ability_Objective_Cognitive_Evaluation – Assessment of cognitive ability and accuracy in evaluating situations; Executive_Network_Activity – Activity within the brain's executive network, essential for decision-making and problem-solving; CPI_Sc – Self-control, indicating the ability to regulate emotions and behavior; SF_36_PF – Physical functioning and its impact on daily activities; SDUS_difficulty_understanding_managing_situation – Difficulty in understanding and managing stressors; Atr_Pervasiveness_Bad – Attributional style indicating a tendency to view negative events as pervasive.

Component 1: Cognitive and Situational Challenges

This component highlights the cognitive and situational challenges that influence the IHP of Ukrainian men characterized by Constructive and Adaptive Coping Strategies. The high loadings on variables such as the pervasiveness of bad events, difficulty in understanding and managing situations, and physical functioning underscore the significant impact of cognitive and situational appraisals on health perceptions.

Attributional Style – Pervasiveness of Bad, with a loading of 0.618, indicates a strong tendency among individuals to perceive negative events as pervasive and widespread. This cognitive bias can lead to a generalized sense of hopelessness, making it difficult for individuals to see beyond their current challenges. When negative events are seen as affecting many areas of life, it can significantly deteriorate one's mental health by fostering a sense of inescapability and overwhelming distress. This pervasive negativity can also lower motivation to engage in positive health behaviors, further impacting physical and mental health. *Difficulty Understanding Mana-*

ging Situation (SDUS), with a loading of 0.575, points to significant challenges in comprehending and managing stressful situations. When individuals find it difficult to understand the nature of their stressors or how to address them, it leads to increased anxiety and a feeling of being overwhelmed. This cognitive strain can manifest as difficulty concentrating, making decisions, and taking effective action, thereby exacerbating stress and potentially leading to chronic health complaints. *Physical Functioning* (SF-36), with a loading of 0.528, reflects the profound impact of physical health limitations on overall health perception. Physical functioning is a critical aspect of health, and when it is compromised, it affects an individual's ability to perform daily activities and maintain independence. Poor physical functioning can lead to frustration, a sense of helplessness, and decreased life satisfaction. This negative self-assessment of physical capability often translates into a broader negative view of one's overall health. *Self-Control* (CPI Sc), with a loading of -0.512, signifies lower self-control, which can impair effective stress management and coping abilities. Self-control is essential for regulating

emotions and behaviors, especially in stressful situations. Low self-control can result in impulsive reactions, difficulty adhering to health-promoting behaviors, and increased vulnerability to stress. Without adequate self-regulation, individuals may struggle to maintain healthy routines and manage stress effectively, leading to a deterioration in both mental and physical health. *Executive Network Activity*, with a loading of -0.505 , indicates reduced executive functioning, which is crucial for effective decision-making and problem-solving. Executive functions, such as planning, attention, and working memory, are essential for managing complex and stressful situations. When these cognitive processes are impaired, individuals may find it challenging to organize their thoughts, develop strategies to deal with stressors, and follow through with plans. This cognitive impairment can lead to a cycle of ineffective coping and increased stress, further affecting their overall health.

Component 1 provides a detailed picture of the cognitive and situational challenges that shape the internal health landscape for Ukrainian men utilizing Constructive and Adaptive Coping Strategies. The tendency to view negative events as pervasive (Atr Pervasiveness Bad) contributes to a generalized sense of hopelessness, making it difficult for these individuals to maintain a positive outlook on their health and future. This cognitive distortion is compounded by significant challenges in understanding and managing stressful situations (SDUS Difficulty Understanding Managing Situation), which heightens anxiety and stress. The impact of poor physical functioning (SF-36 PF) on health perception is profound, as physical limitations not only hinder daily activities but also contribute to a negative self-assessment of overall health. Lower self-control (CPI Sc) further exacerbates these challenges by impairing emotional regulation and stress management, leading to impulsive behaviors and difficulty maintaining health-promoting routines. Reduced executive functioning (Executive Network Activity) hampers decision-making and problem-solving, essential skills for effective stress management. Overall, this component reveals a complex interplay between cognitive biases, situational appraisals, and physical health, highlighting the need for interventions that address both cognitive and physical aspects of health. Enhancing cognitive flexibility, improving situational understanding, and strengthening self-control and executive functions can help these individuals better manage stress and improve their overall health perceptions.

Component 2: Emotional and Physical Health Interactions

This component underscores the intricate interplay between emotional and physical health, demonstrating how these dimensions collectively shape health perceptions and stress responses in individuals. High loadings on variables related to role limitations due to physical problems, bodily pain, and cognitive engagement emphasize the profound impact of these factors on the IHP.

Ability Objective Cognitive Evaluation, with a loading of -0.575 , indicates significant challenges in accurately assessing and executing cognitive tasks. This difficulty can impair coping strategies and stress management by limi-

ting the individual's ability to process information effectively, make sound decisions, and apply appropriate coping mechanisms. When cognitive evaluation is compromised, individuals may struggle to understand their stressors and formulate effective responses, leading to increased anxiety and reduced confidence in handling stress.

Physical Role (SF-36), with a loading of 0.558 , highlights the impact of physical health limitations on role performance. Physical health problems can restrict an individual's ability to perform daily roles and responsibilities, both at work and home. This limitation can lead to frustration, a diminished sense of purpose, and increased stress, as individuals may feel inadequate or unable to fulfill their expected roles. Consequently, these physical constraints contribute to a negative perception of overall health and well-being. *Bodily Pain* (SF-36), with a loading of 0.527 , illustrates the significant impact of pain on overall health perception and well-being. Chronic pain can be debilitating, affecting not only physical functioning but also emotional health. Persistent pain can lead to emotional distress, depression, and anxiety, further complicating the individual's ability to manage stress. The presence of bodily pain often serves as a constant reminder of health issues, thereby reinforcing negative health perceptions. *Passive Neurocognitive Activity*, with a loading of -0.516 , denotes engagement in passive cognitive processes. This might reflect reduced cognitive engagement, which can be indicative of higher stress levels and a tendency to withdraw from active problem-solving. Passive cognitive activities, such as rumination or daydreaming, can often exacerbate feelings of helplessness and anxiety, as individuals may become preoccupied with their stressors without actively seeking solutions. This reduced cognitive engagement can hinder effective coping and lead to a cycle of increased stress and negative health perceptions.

Component 2 provides a detailed understanding of how emotional and physical health interactions influence the IHP of Ukrainian men using Constructive and Adaptive Coping Strategies. The challenges in objective cognitive evaluation (Ability Objective Cognitive Evaluation) highlight the need for improved cognitive processing and problem-solving skills to enhance coping strategies and stress management. Effective cognitive engagement is crucial for accurately assessing stressors and implementing appropriate responses. The significant impact of physical health limitations on role performance (SF-36 RP) underscores the importance of maintaining physical health to fulfill daily responsibilities. Role limitations due to physical health problems can lead to increased stress and negative health perceptions, emphasizing the need for interventions that address physical health and its influence on emotional well-being. The profound effect of bodily pain (SF-36 BP) on overall health perception and well-being highlights the necessity of pain management strategies to improve quality of life. Chronic pain can significantly impair both physical and emotional health, reinforcing negative health perceptions and increasing stress levels. Lastly, the engagement in passive neurocognitive activities (Passive Neurocognitive Activity) indicates a tendency towards reduced cognitive engagement, which can exacerbate stress and hinder effective coping.

Encouraging active cognitive engagement and problem-solving can help break the cycle of stress and negative health perceptions, promoting a more proactive approach to managing stressors.

Overall, this component emphasizes the need for holistic interventions that address both emotional and physical health to improve the overall well-being and health perceptions of individuals. By enhancing cognitive skills, managing physical health limitations, and reducing chronic pain, individuals can better cope with stress and maintain a more positive IHP.

Component 3: Health Perception and Resilience Factors

This component focuses on health perception and resilience factors that are crucial in shaping the IHP of individuals. The key variables include general health, mental health, and personality traits associated with flexibility and achievement, which collectively influence how individuals perceive their health and manage stress.

General Health (SF-36), with a loading of -0.641 , signifies a negative perception of general health. This negative self-assessment can profoundly impact overall well-being and stress levels. When individuals view their general health as poor, it can lead to feelings of vulnerability and helplessness, thereby increasing psychological distress and reducing the ability to cope effectively with stressors. *Flexibility* (CPI Fx), with a loading of 0.623 , highlights the importance of cognitive and behavioral flexibility in managing stress and maintaining mental health. Flexibility allows individuals to adapt to changing circumstances and stressors, find alternative solutions to problems, and recover more quickly from setbacks. This trait is essential for resilience, as it enables a proactive and adaptive approach to managing life's challenges. *Mental Health* (SF-36 MH), with a loading of -0.617 , reflects a lower mental health status. Poor mental health can exacerbate stress and negatively affect health perception, creating a feedback loop where psychological distress further impairs mental and physical health. Lower mental health status can hinder an individual's ability to engage in positive health behaviors and effectively manage stress. *Achievement through Independence* (CPI Ai), with a loading of 0.599 , underscores the role of independence in achieving goals. This trait contributes to positive health perceptions and resilience by fostering a sense of self-efficacy and personal achievement. Individuals who feel capable of achieving their goals independently are likely to experience higher levels of satisfaction and lower levels of stress. *Degree of Loss* (SDUS), with a loading of 0.549 , highlights the perception of loss, which can significantly impact stress levels and health perception. Perceiving a high degree of loss can lead to feelings of grief and helplessness, intensifying psychological distress and negatively affecting overall health. *Well-being* (CPI Wb), with a loading of 0.545 , reflects overall well-being, which is crucial for positive health perceptions and effective stress management. A high sense of well-being is associated with lower stress levels, better health outcomes, and greater resilience in the face of adversity. *Attributional Style – Personaliza-*

tion of Good, with a loading of -0.505 , indicates a lower tendency to attribute positive events to personal actions. This might reduce positive reinforcement and resilience, as individuals may not fully recognize or internalize their role in achieving positive outcomes, thereby missing opportunities to build self-efficacy and confidence.

Component 3 provides insight into how health perception and resilience factors interplay to shape the IHP of Ukrainian men using Constructive and Adaptive Coping Strategies. The negative perception of general health (SF-36 GH) highlights the need for interventions that improve self-assessment of health to foster better overall well-being. Cognitive and behavioral flexibility (CPI Fx) is crucial for adapting to stressors and maintaining mental health, suggesting that enhancing flexibility could improve resilience. The lower mental health status (SF-36 MH) underscores the importance of mental health support to mitigate stress and improve health perceptions. Independence in achieving goals (CPI Ai) fosters a sense of self-efficacy and resilience, indicating that empowering individuals to achieve their goals can positively influence their health perception and stress management. The perception of loss (SDUS Degree of Loss) significantly impacts stress levels and health perception, highlighting the need for coping strategies that address feelings of loss and grief. Overall well-being (CPI Wb) is a critical factor for positive health perceptions and effective stress management, suggesting that interventions aimed at improving well-being can have broad benefits for mental and physical health. Finally, a lower tendency to attribute positive events to personal actions (Atr Personalization Good) suggests the need for strategies that help individuals recognize and internalize their achievements, thereby enhancing positive reinforcement and resilience.

By understanding these factors, targeted interventions can be developed to improve health perceptions and resilience, ultimately supporting the mental and physical well-being of individuals in war-affected regions.

For this group of men with somatic and psychosomatic complaints who utilize Constructive and Adaptive Coping Strategies, the factor analysis reveals a complex interplay of cognitive, emotional, and physical health factors.

Component 1 focuses on the cognitive and situational challenges that exacerbate stress and negatively impact health perceptions. These include a pervasive view of negative events, difficulty managing stressful situations, and physical health limitations.

Component 2 highlights the interaction between emotional and physical health, showing how physical pain and limitations can affect overall health perception and stress levels. Reduced cognitive engagement also plays a role in heightening stress.

Component 3 emphasizes the importance of health perception and resilience factors, such as flexibility, independence, and overall well-being, in shaping the IHP. Negative perceptions of general and mental health significantly contribute to stress and hinder effective coping.

By understanding these components, targeted interventions can be developed to address the specific needs of this population, enhancing their coping strategies and overall mental and physical well-being amidst prolonged stress.

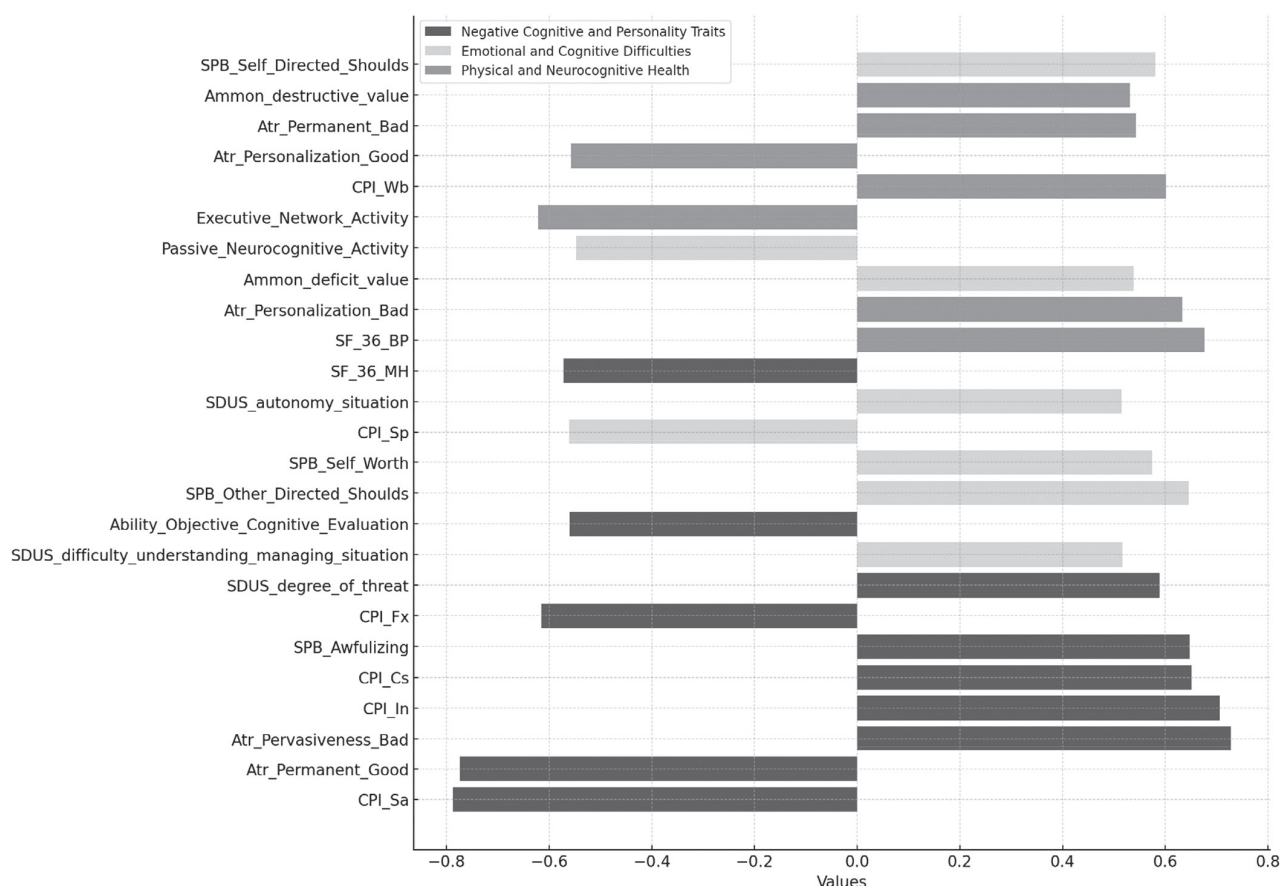


Fig. 3. IHP for men characterized by non-constructive coping strategies

Notes: SPB_Self_Directed_Shoulds – Internal pressures and unrealistic self-expectations; Ammon_destructive_value – Destructive personality traits; Atr_Permanent_Bad – Attributional style indicating negative events are seen as lasting; Atr_Personalization_Good – Attributional style indicating positive personalization of events; CPI_Wb – Overall well-being as measured by the California Psychological Inventory; Executive_Network_Activity – Activity within the brain's executive network, crucial for decision-making and problem-solving; Passive_Neurocognitive_Activity – Engagement in passive cognitive tasks, such as reflection or rumination; Ammon_deficit_value – Deficits in personality functioning; Atr_Personalization_Bad – Attributional style indicating negative personalization of events; SF_36_BP – Bodily pain and its impact on health perception; SF_36_MH – Mental health status; SDUS_autonomy_situation – Perceived autonomy in situations; CPI_Sp – Social presence, reflecting ease in social interactions; SPB_Self_Worth – Beliefs about self-worth; SPB_Other_Directed_Shoulds – External pressures and expectations; Ability_Objective_Cognitive_Evaluation – Assessment of cognitive ability and accuracy in evaluating situations; SDUS_difficulty_understanding_managing_situation – Difficulty in understanding and managing stressors; SDUS_degree_of_threat – Perceived threat levels in stressful situations; CPI_Fx – Flexibility, indicating cognitive and behavioral adaptability; SPB_Awfulizing – Tendency to catastrophize situations; CPI-Cs – Capacity for social status; CPI_In – Independence as a personal trait; Atr_Pervasiveness_Bad – Attributional style indicating a tendency to view negative events as widespread; Atr_Permanent_Good – Attributional style indicating positive events are seen as lasting; CPI-Sa – Self-acceptance, reflecting acceptance of personal traits and behaviors.

Component analysis for men with non-constructive coping strategies

For the third group of men, characterized by psychosomatic disorders and employing Non-Constructive Coping Strategies, the factor analysis identifies three key components that elucidate their IHP (Fig. 3). These components reflect various cognitive, emotional, and behavioral dimensions impacting their health perceptions and responses to stress.

Component 1: Negative Cognitive and Personality Traits

This component highlights the significant influence of negative cognitive and personality traits on health perception and stress responses among men characterized by non-constructive coping strategies. The high loadings on variables such as self-acceptance, attributional styles, and personality traits underscore their pivotal role in shaping the internal health landscape.

Self-Acceptance (CPI Sa), with a loading of -0.788 , signifies low self-acceptance. Individuals with low self-acceptance often grapple with issues of self-esteem and self-worth, which can lead to heightened stress and poor health perceptions. This lack of self-acceptance fosters negative self-evaluations and a persistent sense of inadequacy, exacerbating psychological distress. Low self-acceptance can create a cycle of negative thinking that undermines efforts to maintain or improve health, leading to further emotional and physical deterioration. *Attributional Style – Permanent Good*, with a loading of -0.774 , indicates a lower tendency to perceive positive events as lasting. This negative bias diminishes optimism and resilience, leading to a more pessimistic outlook on life and health. When individuals do not see positive events as enduring, they are less likely to draw strength and encouragement from them, making it harder to build resilience against stress. *Attributional Style – Pervasiveness*

of *Bad*, with a loading of 0.728, reflects a tendency to view negative events as widespread and pervasive. This cognitive distortion can create a sense of helplessness and chronic stress, adversely affecting mental and physical health. Viewing problems as all-encompassing and insurmountable can lead to feelings of overwhelm, reducing an individual's motivation to engage in health-promoting behaviors. *Independence* (CPI In), with a loading of 0.706, highlights a trait of independence. While independence is generally positive, in the context of non-constructive coping strategies, it may reflect a reluctance to seek support. This can exacerbate stress and health issues, as individuals may feel isolated and overwhelmed by their challenges. Independence, in this negative context, can mean that individuals are less likely to reach out for social support, which is crucial for managing stress and maintaining mental health. *Capacity for Status* (CPI Cs), with a loading of 0.651, suggests that individuals place high value on social status. This emphasis on status can lead to significant stress if individuals feel they are not meeting social expectations or achieving desired status. The pressure to attain and maintain a certain social standing can lead to chronic stress and anxiety, negatively impacting both mental and physical health. *Awfulizing* (SPB), with a loading of 0.647, indicates a tendency to catastrophize situations. Awfulizing can significantly increase stress and negatively impact health perceptions by making individuals feel overwhelmed and hopeless. This form of cognitive distortion amplifies the perceived severity of stressors, making it difficult to manage them effectively and leading to greater psychological and physiological strain. *Flexibility* (CPI Fx), with a loading of -0.615, reflects low flexibility. Lack of cognitive and behavioral flexibility can hinder effective stress management and adaptation to changing circumstances. This rigidity can lead to increased stress and poor health outcomes, as individuals may struggle to adjust their coping strategies in response to new or escalating stressors. *Degree of Threat* (SDUS), with a loading of 0.589, signifies a high perception of threat. This heightened sense of threat can lead to chronic stress and anxiety, impacting overall health. Perceiving situations as highly threatening can trigger persistent anxiety and fear responses, which over time can lead to serious mental and physical health problems.

Component 1 provides a comprehensive understanding of how negative cognitive and personality traits shape the IHP of men with non-constructive coping strategies. Low self-acceptance (CPI Sa) and the tendency to see positive events as fleeting (Attributional Style – Permanent Good) contribute to a pervasive sense of inadequacy and hopelessness, which undermine mental health. Viewing negative events as widespread (Attributional Style – Pervasiveness Bad) and catastrophic thinking (SPB Awfulizing) further exacerbate stress and hinder effective coping. Independence (CPI In) and the emphasis on social status (CPI Cs) indicate potential social isolation and pressure to meet external expectations, which can lead to chronic stress. Low cognitive flexibility (CPI Fx) and a high perception of threat (SDUS Degree of Threat) suggest difficulties in adapting to stressors and heightened anxiety, which negatively impact overall health. By ad-

ressing these cognitive distortions and personality traits through targeted interventions, it is possible to improve health perceptions and stress responses. Enhancing self-acceptance, fostering a more balanced attributional style, promoting flexibility, and reducing the emphasis on social status can help these individuals develop more constructive coping strategies and improve their overall well-being.

Component 2: Emotional and Cognitive Difficulties

This component underscores the complex interaction between emotional difficulties and cognitive challenges, highlighting their collective impact on health perception and stress management. The high loadings on variables such as difficulties in situational management, self-worth, and external expectations reflect the significant role these factors play in shaping the IHP.

Difficulty Understanding Managing Situation (SDUS), with a loading of 0.517, indicates significant challenges in comprehending and managing stressful situations. Individuals who struggle to understand and navigate complex or stressful scenarios are more likely to experience heightened stress and anxiety. This cognitive difficulty can lead to a sense of being overwhelmed and unable to cope, exacerbating health complaints and negatively impacting overall well-being. *Ability Objective Cognitive Evaluation*, with a loading of -0.560, reflects challenges in accurately evaluating cognitive tasks. Impaired cognitive evaluation can hinder effective stress management and coping strategies, as individuals may struggle to assess situations accurately and develop appropriate responses. This impairment can lead to repeated mistakes, frustration, and a sense of helplessness, further compounding stress levels. *Other-Directed Shoulds* (SPB), with a loading of 0.646, denotes the influence of external pressures and expectations. When individuals feel compelled to meet unrealistic or demanding expectations from others, it can lead to significant stress and negative health perceptions. The pressure to conform to others' standards can diminish personal autonomy and self-worth, resulting in chronic stress and health issues. *Self-Worth* (SPB), with a loading of 0.574, indicates low self-worth. Low self-worth is a critical factor contributing to negative health perceptions and increased stress. Individuals with low self-worth may feel inadequate or undeserving of good health, which can lead to self-neglect and a lack of motivation to engage in health-promoting behaviors. *Social Presence* (CPI Sp), with a loading of -0.561, reflects low social presence. This indicates difficulties in social interactions and obtaining social support, which are crucial for managing stress and maintaining mental health. Low social presence can lead to feelings of isolation and loneliness, exacerbating stress and contributing to negative health outcomes. *Autonomy Situation* (SDUS), with a loading of 0.515, highlights perceived autonomy in situations. While autonomy is generally seen as positive, in this context, it might reflect a sense of isolation or lack of support. When individuals feel they must handle challenges alone, without sufficient social or emotional support, it can increase stress and negatively impact health.

Component 2 reveals how emotional difficulties and cognitive challenges interplay to influence the IHP of men with non-constructive coping strategies. Signifi-

cant challenges in understanding and managing stressful situations (SDUS Difficulty Understanding Managing Situation) lead to increased stress and exacerbate health complaints. Impaired cognitive evaluation (Ability Objective Cognitive Evaluation) further hinders effective stress management and coping, creating a cycle of stress and poor health outcomes. The influence of external pressures (SPB Other-Directed Shoulds) and low self-worth (SPB Self-Worth) highlights the detrimental effects of unrealistic expectations and a negative self-view on health perception. These factors can lead to chronic stress, as individuals strive to meet external standards while feeling internally inadequate. Low social presence (CPI Sp) and perceived autonomy (SDUS Autonomy Situation) suggest difficulties in obtaining social support and a sense of isolation, which are crucial for effective stress management. The lack of social interactions and support can lead to increased feelings of loneliness and stress, negatively impacting overall health. Addressing these emotional and cognitive difficulties through targeted interventions can significantly improve health perceptions and stress management. Enhancing cognitive evaluation skills, fostering realistic self-worth, reducing external pressures, and improving social support can help individuals develop more effective coping strategies and improve their overall well-being.

Component 3: Physical and Neurocognitive Health

This component examines the interplay between physical health, neurocognitive functioning, and overall well-being. It highlights how these factors collectively influence health perception and stress responses, particularly in men characterized by non-constructive coping strategies. High loadings on variables related to bodily pain, neurocognitive activity, and cognitive biases underscore their significant impact on internal health perceptions.

Bodily Pain (SF-36), with a loading of 0.676, underscores the significant impact of bodily pain on health perception and overall well-being. Chronic pain can severely affect both physical and mental health by limiting mobility, disrupting sleep, and contributing to ongoing stress. The persistent discomfort associated with chronic pain can lead to frustration, irritability, and a reduced quality of life, which in turn negatively affects mental health and stress levels. *Attributional Style – Personalization of Bad*, with a loading of 0.633, reflects a tendency to personalize negative events. This cognitive bias leads individuals to attribute negative outcomes to their own actions or characteristics, resulting in increased stress and feelings of personal failure. Such personalization can diminish self-esteem and exacerbate feelings of guilt and inadequacy, further harming mental health and health perceptions. *Deficit Value of self-functioning* (Ammon), with a loading of 0.538, indicates deficits in personality functions. These deficits can impair effective coping and stress management, making individuals more vulnerable to stress and less capable of maintaining positive health behaviors. Deficits in key personality functions can lead to ineffective responses to stress, increasing the likelihood of negative health outcomes. *Passive Neurocognitive Activity*, with a loading of -0.548, suggests reduced cognitive engagement. Low

levels of active cognitive processing and engagement can result in higher stress levels and impaired problem-solving abilities. When individuals are less cognitively engaged, they may be more prone to passive rumination, which can exacerbate feelings of helplessness and stress. *Executive Network Activity*, with a loading of -0.622, reflects reduced executive functioning. Impaired executive functions, such as planning, decision-making, and cognitive flexibility, hinder effective stress management and lead to poor health perceptions. Reduced executive functioning can make it difficult to navigate complex situations and stressors, leading to increased frustration and anxiety. *Well-being* (CPI Wb), with a loading of 0.601, highlights the importance of overall well-being in health perception. High levels of well-being are crucial for effective stress management and positive health outcomes. Individuals with a strong sense of well-being are better equipped to handle stress and maintain a positive outlook on their health. *Attributional Style – Personalization of Good*, with a loading of -0.558, indicates a lower tendency to attribute positive events to personal actions. This can reduce positive reinforcement and resilience, as individuals may not fully recognize or internalize their role in achieving positive outcomes. Underappreciating one's contributions to positive events can undermine self-efficacy and confidence. *Attributional Style – Permanent Bad*, with a loading of 0.543, suggests a tendency to view negative events as permanent. This cognitive bias can lead to a sense of hopelessness and chronic stress, adversely affecting health. Viewing negative events as unchangeable can discourage efforts to improve one's situation, fostering a cycle of negative health perceptions and stress. *Destructive Value of self-functioning* (Ammon), with a loading of 0.531, reflects the presence of destructive personality traits. These traits can undermine effective coping strategies and contribute to negative health perceptions. Destructive personality traits may lead to maladaptive behaviors that exacerbate stress and health problems. *Self-Directed Shoulds* (SPB), with a loading of 0.581, indicates internal pressures and unrealistic self-expectations. These self-imposed pressures can increase stress and negatively impact health perceptions by creating a constant sense of inadequacy and failure to meet one's own high standards.

Component 3 elucidates the critical role that physical health and neurocognitive functioning play in shaping the IHP of men with non-constructive coping strategies. Chronic bodily pain (SF-36 BP) significantly undermines both physical and mental health, leading to increased stress and reduced quality of life. The tendency to personalize negative events (Attributional Style – Personalization of Bad) and view negative outcomes as permanent (Attributional Style – Permanent Bad) further exacerbates stress and diminishes health perceptions. Deficits in personality functions (Ammon Deficit Value) and reduced cognitive engagement (Passive Neurocognitive Activity) hinder effective stress management and problem-solving, leading to negative health outcomes. Impaired executive functioning (Executive Network Activity) complicates decision-making and stress navigation, contributing to poor health perceptions. High well-being (CPI Wb) is essential for effective stress management and positive health

outcomes, indicating that interventions should focus on enhancing overall well-being. Conversely, a lower tendency to attribute positive events to personal actions (Attributional Style – Personalization of Good) and internal pressures from unrealistic self-expectations (SPB Self-Directed Shoulds) undermine resilience and exacerbate stress. By addressing these physical and neurocognitive challenges through targeted interventions, it is possible to improve health perceptions and stress responses. Strategies to manage chronic pain, enhance cognitive engagement, improve executive functioning, and foster realistic self-expectations can significantly enhance the well-being and health outcomes of individuals using non-constructive coping strategies.

For men with psychosomatic disorders characterized by Non-Constructive Coping Strategies, the factor analysis reveals a complex interplay of negative cognitive, emotional, and physical health factors.

Component 1 highlights the influence of negative cognitive and personality traits on health perception and stress responses. Low self-acceptance, a tendency to perceive negative events as permanent and pervasive, and high value placed on social status can contribute to chronic stress and poor health perceptions. Catastrophizing and low cognitive flexibility further exacerbate these challenges.

Component 2 underscores the interaction between emotional difficulties and cognitive challenges. Issues with understanding and managing stressful situations, low self-worth, and external pressures can heighten stress and negatively impact health perceptions. Low social presence and perceived autonomy suggest difficulties in seeking and utilizing social support, crucial for effective stress management.

Component 3 focuses on the impact of physical and neurocognitive health on overall well-being. Chronic pain, reduced neurocognitive engagement, and impaired executive functioning can lead to higher stress levels and poor health outcomes. Negative attributional styles and destructive personality traits further undermine effective coping strategies, while unrealistic self-expectations increase stress.

Overall, these components highlight the need for interventions that address negative cognitive biases, enhance emotional and social support, and improve physical and neurocognitive health to support the well-being of individuals with non-constructive coping strategies. By targeting these areas, interventions can help reduce stress, improve health perceptions, and enhance overall quality of life for this population.

The factor analysis conducted across three distinct groups of Ukrainian men with varying coping strategies – Constructive and Transformative, Constructive and Adaptive, and Non-Constructive – reveals significant insights into the interplay of cognitive, emotional, and physical health factors shaping their IHP. This discussion integrates the empirical findings with the theoretical framework outlined in this study, elucidating how these components align with or challenge existing theories and research.

Group 1: Constructive and Transformative Coping Strategies

The first component “*Situational Awareness and Coping Mechanisms*” for men utilizing Constructive and Transformative Coping Strategies emphasizes situational awareness and effective coping mechanisms. High situational awareness (SDUS Repetitiveness) and strong intellectual capabilities (CPI Ie) align with theories suggesting that cognitive engagement and problem-solving skills are crucial for managing stress [19]. The emphasis on independence (CPI Ai) and sociability (CPI So) further supports the role of personal agency and social support in fostering resilience (Schwarzer, 2024). These findings are consistent with research highlighting the importance of self-efficacy and social networks in stress management [20].

Constructive Self-Perception and Social Functioning component underscores the significance of constructive personality functions (Ammon Constructive Value) and social interactions (SF-36 SF) in maintaining mental health. High self-worth (SPB Self-Worth) and engagement in passive cognitive activities (Passive Neurocognitive Activity) align with Koriati's [18] emphasis on self-monitoring and self-regulation as critical for accurate health perceptions. The importance of social functioning resonates with theories that highlight the buffering effect of social support on stress [4].

The “*Cognitive Flexibility and Problem-Solving*” component highlights cognitive flexibility and effective problem-solving as essential for mental health. The ability to create positive impressions (CPI Gi) and manage challenging situations (SDUS Difficulty Understanding Managing Situation) supports the role of cognitive flexibility and executive functions in adaptive coping [10]. The focus on independent problem-solving (CPI Ac) aligns with the emphasis on personal agency in self-regulation [19].

The fourth component “*Resilience and Emotional Stability*” emphasizes resilience and emotional stability, with high self-control (CPI Sc) and lower perceptions of threat (Attributional Style – Permanent Bad) indicating strong emotional regulation. This aligns with research on the role of the PFC in regulating stress responses [9]. The significance of responsibility (CPI Re) and vitality (SF-36 VT) further supports theories on the interplay of cognitive and emotional resilience in health perceptions [11].

Health Perception and Stress Vulnerability component highlights the impact of social status (CPI Cs), destructive personality traits (Ammon Destructive Value), and frustration tolerance (SPB Low Frustration Tolerance) on health perceptions. The emphasis on social hierarchies and destructive traits aligns with the need to address maladaptive cognitive and personality factors in interventions [22]. This component also underscores the importance of physical health (SF-36 RP) in role functioning, consistent with theories on the holistic nature of health [5].

Group 2: Constructive and Adaptive Coping Strategies

For men with Constructive and Adaptive Coping Strategies, the first component “*Cognitive and Situational Challenges*” emphasizes cognitive and situational challenges. The tendency to view negative events as

pervasive (Atr Pervasiveness Bad) and difficulties in managing stressful situations (SDUS Difficulty Understanding Managing Situation) highlight the role of cognitive distortions in health perceptions [21]. Poor physical functioning (SF-36 PF) further exacerbates stress, aligning with findings on the impact of physical health on mental well-being [13].

Emotional and Physical Health Interactions component underscores the interplay between emotional and physical health, with significant impacts of pain (SF-36 BP) and cognitive engagement (Passive Neurocognitive Activity) on health perceptions. Challenges in cognitive evaluation (Ability Objective Cognitive Evaluation) align with research on the impact of chronic stress on cognitive functions [18]. The emphasis on role limitations due to physical problems (SF-36 RP) supports the holistic approach to health [5].

The third “*Health Perception and Resilience Factors*” component highlights the importance of general health perception (SF-36 GH), flexibility (CPI Fx), and independence in achievement (CPI Ai) for resilience. Negative self-assessments of health and mental health (SF-36 MH) align with findings on the detrimental effects of low self-efficacy on health perceptions [19]. The emphasis on well-being (CPI Wb) and the need to recognize positive contributions (Atr Personalization of Good) supports theories on self-regulation and resilience [23].

Group 3: Non-Constructive Coping Strategies

For men with Non-Constructive Coping Strategies, the first component “*Negative Cognitive and Personality Traits*” highlights negative cognitive and personality traits. Low self-acceptance (CPI Sa) and a tendency to perceive negative events as permanent and pervasive (Atr Permanent Good, Atr Pervasiveness Bad) are consistent with cognitive distortions linked to poor mental health [18]. The emphasis on social status (CPI Cs) and catastrophizing (SPB Awfulizing) underscores the need for interventions targeting cognitive and personality factors [10].

Emotional and Cognitive Difficulties component underscores the interaction between emotional difficulties and cognitive challenges, with significant impacts from external pressures (SPB Other-Directed Shoulds) and low self-worth (SPB Self-Worth). The challenges in managing stressful situations (SDUS Difficulty Understanding Managing Situation) align with research on the effects of chronic stress on cognitive functions [20]. The importance of social support and perceived autonomy highlights the role of social interactions in stress management [23].

The third component “*Physical and Neurocognitive Health*” focuses on physical and neurocognitive health, highlighting the impact of chronic pain (SF-36 BP) and reduced executive functioning (Executive Network Activity) on stress and health perceptions. The tendency to personalize negative events (Atr Personalization of Bad) and destructive personality traits (Ammon Destructive Value) further underscore the need for targeted cognitive and personality interventions [13]. High well-being (CPI Wb) is crucial for effective stress management, consistent with theories on resilience [23].

The factor analysis reveals distinct yet overlapping components across the three groups of Ukrainian men, highlighting the complex interplay of cognitive, emotional, and physical health factors in shaping their IHP. The findings align with existing theories on the neuropsychological and metacognitive nature of health perceptions, emphasizing the need for targeted interventions that address cognitive distortions, enhance emotional and social support, and improve physical and neurocognitive health. By integrating these insights, we can develop comprehensive strategies to support the mental and physical well-being of individuals in war-affected regions, ultimately enhancing their resilience and quality of life.

CONCLUSIONS

This study provides a comprehensive neuropsychological and cognitive model of the IHP for Ukrainian men amidst prolonged war, offering valuable insights into the factors shaping their mental and physical health perceptions. Through rigorous factor analysis, we identified key components across three distinct groups characterized by their coping strategies: Constructive and Transformative, Constructive and Adaptive, and Non-Constructive.

For men employing Constructive and Transformative Coping Strategies, the components highlighted the importance of situational awareness, constructive self-perception, cognitive flexibility, resilience, and health perception in managing stress and maintaining well-being. These findings underscore the critical role of cognitive engagement, social support, and adaptive problem-solving in fostering resilience and positive health outcomes.

In the group characterized by Constructive and Adaptive Coping Strategies, the analysis revealed the significant interplay between cognitive and situational challenges, emotional and physical health interactions, and resilience factors. Addressing cognitive distortions, enhancing mental health support, and improving physical health management emerged as crucial for improving health perceptions and stress responses in this population.

For men with Non-Constructive Coping Strategies, the components underscored the detrimental impact of negative cognitive and personality traits, emotional difficulties, and impaired neurocognitive functioning on health perception and stress management. Interventions targeting cognitive biases, enhancing emotional and social support, and addressing physical and neurocognitive health challenges are essential for improving their overall well-being.

The integration of neuropsychological and cognitive dimensions in this model provides a holistic understanding of the IHP, highlighting the need for targeted interventions that address both psychological and physical aspects of health. By focusing on enhancing cognitive skills, promoting resilience, and improving overall well-being, healthcare professionals and policymakers can develop more effective strategies to support the mental and physical health of individuals in war-affected regions.

In summary, this study advances our understanding of the complex interplay between chronic stress, neuropsychological factors, and health perceptions among Ukrainian men amidst prolonged war. The proposed

model offers a robust framework for future research and interventions, aiming to enhance resilience, improve health outcomes, and support the well-being of individuals living in war zones.

Acknowledgements. This article was prepared with the assistance of artificial intelligence (AI) technologies, including AI-based translation tools, which were used to

improve linguistic clarity and to facilitate cross-language editing. All final interpretations, conclusions, and responsibility for the content remain solely with the authors.

The authors acknowledge the use of AI-assisted tools (e.g., machine translation and text refinement systems) during the preparation of this manuscript. These tools were applied exclusively for language editing purposes and did not affect the scientific interpretation of the results.

Information about the authors

Lunov Vitalii Ye. – Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: +44745 814-91-11. *E-mail: lunyov_vitaliy@ukr.net*
ORCID: 0000-0002-7085-8454

Lohvynovska Liudmyla M. – Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (050) 516-60-08. *E-mail: l.logvinovska@gmail.com*
ORCID: 0009-0003-9035-2957

Stanovskyykh Zinaida L. – Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (099) 959-67-93. *E-mail: stanovskyykh.zl@gmail.com*
ORCID: 0000-0003-0078-889X

Didukh Mykola L. – SI “South Ukrainian National Pedagogical University named after K. D. Ushynsky”, Odesa; tel.: (067) 508-42-67. *E-mail: didukh@hotmail.com*
ORCID: 0000-0002-0790-0795

Tkach Bohdan M. – PHEI “Pylyp Orlyk International Classical University”, Mykolaiv; tel.: (095) 222-00-82. *E-mail: bohdan.tkach@gmail.com*
ORCID: 0000-0003-0895-7192

Udoenko Yuliia M. – Taras Shevchenko National University of Kyiv; tel.: (044) 521-32-64. *E-mail: udoenko5@knu.ua*
ORCID: 0000-0002-6672-7355

Ilin Mykhailo V. – NAPS Of Ukraine G. S. Kostiyk Institute Of Psychology, Kyiv; tel.: (067) 446-43-50. *E-mail: imv3000@gmail.com*
ORCID: 0000-0001-6841-3889

Відомості про авторів

Луньов Віталій Євгенійович – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: +44745 814-91-11. *E-mail: lunyov_vitaliy@ukr.net*
ORCID: 0000-0002-7085-8454

Логвинівська Людмила Мирославівна – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (050) 516-60-08. *E-mail: l.logvinovska@gmail.com*
ORCID: 0009-0003-9035-2957

Становських Зінаїда Ліландівна – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (099) 959-67-93. *E-mail: stanovskyykh.zl@gmail.com*
ORCID: 0000-0003-0078-889X

Дідух Микола Леонтійович – ДЗ «Південноукраїнський національний педагогічний університет імені К. Д. Ушинського», м. Одеса; тел.: (067) 508-42-67. *E-mail: didukh@hotmail.com*
ORCID: 0000-0002-0790-0795

Ткач Богдан Миколайович – ПЗВО «Міжнародний класичний університет імені Пилипа Орлика», м. Миколаїв, тел.: (095) 222-00-82. *E-mail: bohdan.tkach@gmail.com*
ORCID: 0000-0003-0895-7192

Удовенко Юлія Миколаївна – Київський національний університет імені Тараса Шевченка; тел.: (044) 521-32-64. *E-mail: udoenko5@knu.ua*
ORCID: 0000-0002-6672-7355

Ільїн Михайло Вікторович – Інститут психології імені Г. С. Костюка НАПН України, м. Київ; тел.: (067) 446-43-50. *E-mail: imv3000@gmail.com*
ORCID: 0000-0001-6841-3889

REFERENCES

1. Fishbein M, Ajzen I. Belief, attitude, intention, and behavior: An introduction to theory and research. Reading, MA: Addison-Wesley; 1975. 573 p.
2. Gudkin LM. Attributive-stylistic determination of the internal picture of health [dissertation]. Odessa: Odessa Mechnikov National University; 2021. 243 p.
3. Arnaout R. Toward a clearer picture of health. *Nat Med*. 2019;25(1):12. doi: 10.1038/s41591-018-0318-x.
4. Koomson D, Shotton H, Docherty M, Srivastava V. A picture of health? The quality of physical healthcare provided to adult patients admitted to a mental health inpatient setting. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2024;85(3):1-4. doi: 10.12968/hmed.2023.0440.
5. Molloy R, Brand G, Munro I, Pope N. Seeing the complete picture: A systematic review of mental health consumer and health professional experiences of diagnostic overshadowing. *J Clin Nurs*. 2023;32(9-10):1662-73. doi: 10.1111/jocn.16151.
6. Lunov Ye, Matias MM, Abdriakhimova TB, Pavlov AI, Dzeruzhynska NO. Integrated Health and Personality Adaptation Model (IHPAM) for Men Amidst Russia-Ukraine War: Navigating Psychosomatic Health. *Health Man*. 2024;2024(1):49-57. doi: 10.30841/2786-7323.1.2024.303827.
7. Lunov V, Lytvynenko O, Maltsev O, Zlatova L. The impact of Russian military aggression on the psychological health of Ukrainian youth. *Am Behav Sci*. 2023;67(3):426-48. doi: 10.1177/00027642221144846.
8. Lunov V, Maltsev O, Matias M, Mosiichuk V, Tkach B. Psychological underpinnings of terror awareness: A comprehensive dive into Ukrainians' perception of terrorist threats amidst war tensions. *Am Behav Sci*. 2023;69(11):1378-403. doi: 10.1177/00027642231214083.
9. Regenold WT, Deng ZD, Lisanby SH. Noninvasive neuromodulation of the prefrontal cortex in mental

- health disorders. *Neuropsychopharmacology*. 2022;47(1):361-72. doi: 10.1038/s41386-021-01094-3.
10. Ahmari SE, Rauch SL. The prefrontal cortex and OCD. *Neuropsychopharmacology*. 2022;47(1):211-24. doi: 10.1038/s41386-021-01130-2.
11. Kenwood MM, Kalin NH, Barbas H. Correction: The prefrontal cortex, pathological anxiety, and anxiety disorders. *Neuropsychopharmacology*. 2022;47(5):1141. doi: 10.1038/s41386-021-01216-x.
12. Scheibel AB. The hippocampus: organizational patterns in health and senescence. *Mech Ageing Dev*. 1979;9(1-2):89-102. doi: 10.1016/0047-6374(79)90123-4.
13. Shi HJ, Wang S, Wang XP, Zhang RX, Zhu LJ. Hippocampus: Molecular, Cellular, and Circuit Features in Anxiety. *Neurosci Bull*. 2023;39(6):1009-26. doi: 10.1007/s12264-023-01020-1.
14. Li L, Xu Z, Chen L, Suo X, Fu S, Wang S, et al. Dysconnectivity of the amygdala and dorsal anterior cingulate cortex in drug-naive post-traumatic stress disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2021;52:84-93. doi: 10.1016/j.euroneuro.2021.06.010.
15. Van Leeuwen W, van der Straten A, Bögemann SA, Denys D, van Marle H, van Wingen G. Psychological distress modulates dorsal anterior cingulate cortex responses to salient stimuli in obsessive-compulsive disorder. *J Affect Disord*. 2023;325:185-93. doi: 10.1016/j.jad.2022.12.145.
16. Yevdokymova N. The rise of online psychological support: Transforming mental health care [Internet]. 2024. 16 p. doi: 10.2139/ssrn.4733023.
17. Dovgan N. Integrating physical exercise into digital mental health: Enhancing overall well-being with Metacognition [Internet]. 2024. 15 p. doi: 10.2139/ssrn.4734030.
18. Koriat A. Metacognition: Decision making Processes in self-monitoring and self-regulation. In: Wiley Blackwell handbook of judgment and decision making. 2015, p. 356-79. doi: 10.1002/9781118468333.ch12.
19. Zimmerman BJ. Self-regulation involves more than metacognition: A social cognitive perspective. *Educ Psychol*. 1995;30(4):217-21. doi: 10.1207/s15326985ep3004_8.
20. Garland E, Gaylord S, Park J. The role of mindfulness in positive reappraisal. *Explore (NY)*. 2009;5(1):37-44. doi: 10.1016/j.explore.2008.10.001.
21. Troy AS, Shallcross AJ, Brunner A, Friedman R, Jones MC. Cognitive reappraisal and acceptance: Effects on emotion, physiology, and perceived cognitive costs. *Emotion*. 2018;18(1):58-74. doi: 10.1037/emo0000371.
22. Fischer R, Scheunemann J, Moritz S. Coping Strategies and Subjective Well-being: Context Matters. *J Happiness Stud*. 2021;22(8):3413-34. doi: 10.1007/s10902-021-00372-7.
23. Schwarzer R. Stress, resilience, and coping resources in the context of war, terror, and migration. *Curr Opin Behav Sci*. 2024;57:101393. doi: 10.1016/j.cobeha.2024.101393.
24. Nottingham EJ. Use of the survey of personal beliefs scale: Further validation of a measure of irrational beliefs with psychiatric inpatients. *J Rational-Emot Cogn-Behav Ther*. 1992;10:207-17. doi: 10.1007/BF01062375.
25. Yevlanova EM. Psychological features of the attribute-style determination of the hardness of the individual [dissertation]. Odessa: Odessa Mechnikov National University; 2021. 180 p.
26. Peterson C, Semmel A, von Baeyer C, Abramson LY, Metalsky GI, Seligman ME. The attributional Style Questionnaire. *Cogn Ther Res*. 1982;6(2):287-99. doi: 10.1007/BF01173577.
27. Bornstein N, Mureşanu DF. Brochure of scales and tests for assessing the patient's condition: Basic clinical assessment scales – from acute stroke to neurorehabilitation [Internet]. EVER Pharma; 2021. 136 p.
28. Voitovych HV. In-depth psychological determinants of a person's resourcefulness in the psychological health continuum [dissertation]. Odessa: Odessa Mechnikov National University; 2021. 200 p.
29. Barko V, Barko V, Makarenko P, Bondarenko V. Ukrainian language adaptation of the California Psychological Inventory for use in work with staff of the mia of Ukraine. *Bull National Defense Uni Ukr*. 2022;65(1):5-23. doi: 10.33099/2617-6858-2022-65-1-5-23.
30. Sereda S, Lunov V. Scale of cognitive assessment of executive network activity. In: Matyash M, Maksimenko S, Lunov V, Pavlov A, Tkach B, Sereda S, editors. Integrative foundations of medical psychology: Normogenesis, neuroscience, and health behavior: Textbook. Kyiv: Bogomolets National Medical University; 2024, p. 69-70.
31. Sereda S, Lunov V. Scale of assessment of passive neurocognitive activity. In: Matyash M, Maksimenko S, Lunov V, Pavlov A, Tkach B, Sereda S, editors. Integrative foundations of medical psychology: Normogenesis, neuroscience, and health behavior: Textbook. Kyiv: Bogomolets National Medical University; 2024, p. 70.
32. Sereda S, Lunov V. Scale of psychological assessment of ability for objective cognitive evaluation. In: Matyash M, Maksimenko S, Lunov V, Pavlov A, Tkach B, Sereda S, editors. Integrative foundations of medical psychology: Normogenesis, Neuroscience, and health behavior: Textbook. Kyiv: Bogomolets National Medical University; 2024, p. 71.

Стаття надійшла до редакції 18.07.2025. – Дата першого рішення 05.08.2025. – Стаття подана до друку 01.09.2025

Dynamics of antibiotic resistance in *Escherichia coli* in urinary tract infections: a 20-year analysis and prospects for overcoming

A. V. Rudenko, S. O. Vozianov, V. S. Fedorchenko, V. V. Tretyak

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

The objective: to investigate the dynamics of antimicrobial susceptibility changes in *Escherichia coli* (*E. coli*) from upper and lower urinary tract (UT) and assess the current level of antibiotic resistance for optimization of UT infection (UTI) therapy. **Materials and methods.** Archival material from microbiological studies from 2004 to 2024 was analyzed based on examination data from 7,230 patients with inflammation of the upper and lower UT. Of these patients, causative agents were identified in 2,686 (37.15%); and *E. coli* was isolated from 1,535 (57.14%) of these patients, and its antibiotic susceptibility profile was established. Susceptibility determination was performed using the disc-diffusion method according to EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) and CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) recommendations. Statistical data processing was performed using Microsoft Excel 2019.

Results. *E. coli* remained the dominant UTI pathogen throughout the observation period (45% of all isolated microorganisms), but its relative proportion decreased slightly from 56% in 2004 to 50% in 2024 ($\chi^2 = 9.8$, $p < 0.01$). Meanwhile, the proportion of *Klebsiella pneumoniae* significantly increased from 4% in 2004 to 25% in 2024 ($\chi^2 = 156.4$, $p < 0.001$). Among *E. coli* strains, 69.9% were susceptible to antibiotics, 22.7% were resistant, and 7.4% were intermediate. Resistance increased from 26.1% in 2004 to 38% in 2020 ($\chi^2 = 32.7$, $p < 0.001$), with a decrease to 15.1% in 2024 ($\chi^2 = 89.2$, $p < 0.001$). The highest resistance was observed to tetracyclines (49%), β -lactam antibiotics (30.4%), and fluoroquinolones (28.1%). Aminoglycosides maintained the highest efficacy (resistance 20.4%). Among cephalosporins, ceftizoxime was most effective (resistance 8%, susceptibility 90.7%), while cephalexin was least effective (resistance 33.3%, susceptibility 48.9%).

Conclusions. The study revealed an alarming trend of increasing *E. coli* resistance to major antibiotic classes, especially II–III generation cephalosporins. These data justify the need for continuous monitoring of UTI pathogen susceptibility, development of new antibiotic therapy strategies, and implementation of alternative treatment methods to overcome antibiotic resistance.

Keywords: urinary tract infections, *Escherichia coli*, antibiotic resistance, cephalosporins, resistance monitoring.

Urinary tract infections (UTI) are among the most common bacterial infections in medical practice and constitute a significant portion of patient visits to physicians of various specialties [1, 2]. Statistical data indicate that UTI incidence among women is 4 times higher than in men, which is explained by the anatomical features of the female urinary tract (UT) [3]. The annual UTI incidence in women is approximately 12%, while approximately 50% of women by age 32 report at least one episode of UTI [4].

It is estimated that approximately 150 million cases of UTIs are registered worldwide annually [5]. *Escherichia coli* (*E. coli*) is the etiological factor in 70–95% of UTI cases, while *Proteus mirabilis* (*P. mirabilis*), *Klebsiella* spp., and *Staphylococcus saprophyticus* (*S. saprophyticus*) are significantly less common pathogens [6, 7]. These microorganisms have various pathogenicity factors that allow them to colonize the UT and cause inflammatory processes [8].

The growing antibiotic resistance of UTI pathogens is an extremely acute problem in modern medicine, complicating treatment and leading to chronic inflammatory processes [9]. There is a trend toward increasing antimicrobial resistance among pathogenic microorganisms in Europe, and these correlations are statistically significant for all classes of antimicrobial agents [10]. It has been established that the main mechanism of resistance is the ability of bacteria to produce β -lactamases, which destroy antibiotic molecules [11].

Irrational use of antibiotics creates selective pressure that promotes the development of resistance or even multidrug resistance in bacterial populations [12]. This fact necessitates continuous monitoring of UTI pathogen susceptibility to antibacterial agents and the search for new treatment approaches.

Microorganisms causing acute and chronic UTI. The etiological structure of UTIs is characterized by a diversity of microorganisms, but gram-negative bacteria of the *Enterobacteriaceae* family play the dominant role. *E. coli* is the most common UTI pathogen, comprising 75 to 95% of cases of uncomplicated infections according to various data [2, 7]. This is explained by the presence in *E. coli* of numerous virulence factors that ensure colonization of the uroepithelium and persistence in the UT, including adhesins (type 1 and P fimbriae), hemolysins, siderophores, and various toxins [8].

Klebsiella pneumoniae (*K. pneumoniae*) is an important opportunistic UTI pathogen, especially in patients with diabetes mellitus, immunosuppression, and after instrumental interventions [13]. A characteristic feature of *K. pneumoniae* is its ability to form biofilms and produce extended-spectrum β -lactamases (ESBL), which determines its high resistance to antibiotics [14].

P. mirabilis was found in 1–10% of UTI cases, mainly in patients with catheter-associated infections and urolithiasis. The ability of *P. mirabilis* to produce urease leads

to urine alkalization and struvite stone formation, which become reservoirs for bacterial persistence [15].

Among gram-positive microorganisms, *Enterococcus faecalis* (*E. faecalis*) and *S. saprophyticus* were the most common UTI pathogens. *E. faecalis* is characterized by natural resistance to cephalosporins and relative impermeability to aminoglycosides, requiring combination therapy to achieve bactericidal effect [16]. *S. saprophyticus* is the second most common UTI pathogen in young women after *E. coli*, causing 10–20% of cases of uncomplicated UTI [17].

Pseudomonas aeruginosa and *Acinetobacter baumannii* are important opportunistic pathogens that are more frequently found in nosocomial UTI. Risk factors for infection with these microorganisms include prolonged UT catheterization, intensive care unit stay, previous broad-spectrum antibiotic use, and immunosuppression [18]. These microorganisms are characterized by Multi-Drug Resistance (MDR) to antibiotics and the ability to form biofilms on catheter surfaces and other medical equipment [19].

The formation of chronic UT inflammatory processes is associated with pathogen persistence, their adaptation to host conditions, and the development of antibiotic resistance. Intracellular localization of bacteria, particularly *E. coli*, in uroepithelial cells protects them from antibiotic action and the immune system, creating conditions for infection recurrence [20]. The ability to form biofilms is also an important factor in bacterial persistence and chronic inflammatory process formation [21].

Susceptibility of microorganisms to antibacterial agents. The effectiveness of antibacterial therapy for UTIs largely depends on pathogen susceptibility to selected drugs. In recent decades, there has been a trend toward increasing uropathogen resistance to antibiotics, which poses a serious clinical problem [9].

E. coli resistance to the most commonly used antibiotics demonstrates significant geographical differences. Global antimicrobial resistance monitoring data show significant geographical differences in *E. coli* resistance levels to fluoroquinolones [22]. In Europe, *E. coli* resistance to fluoroquinolones is characterized by a clear north-south gradient, with the lowest rates observed in the northern parts of the European region and the highest in the southern regions [23].

The spread of ESBL producers among uropathogens is particularly concerning. ESBL-producing *E. coli* and *Klebsiella* spp. strains are characterized by resistance to most β -lactam antibiotics, including the III generation cephalosporins, and often have associated resistance to other antibiotic classes [24]. An increase in the prevalence of extended-spectrum β -lactamases among enterobacteria in hospital settings is observed [25].

Carbapenems have long remained the drugs of choice for treating patients with infections caused by ESBL-producing bacteria. However, in recent years, the spread of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* strains has been observed, significantly limiting therapeutic options [24].

Fluoroquinolones are widely used for UTI treatment, but their effectiveness is declining due to increasing resistance. The main mechanisms of fluoroquinolone re-

sistance are mutations in genes encoding DNA gyrase and topoisomerase IV, as well as efflux pump activation [26]. According to the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net), in 2021, *E. coli* resistance to fluoroquinolones below 10% was observed in only 4% of European countries, while 38% of countries reported rates of 25% and higher (17.9% in 2002) [23].

Antibiotic resistance formation mechanisms are diverse and include production of inactivating enzymes, antibiotic target modification, cell wall permeability reduction, efflux pump activation, and biofilm formation [12]. Genetic determinants of resistance can be chromosomal or plasmid-mediated, with the latter capable of horizontal transfer between bacteria, significantly accelerating resistance spread [27].

The objective: to investigate the dynamics of *E. coli* susceptibility changes from upper and lower UT to antibacterial agents during 2004–2024 and assess the current level of antibiotic resistance for UTI therapy optimization.

MATERIALS AND METHODS

Archival material from microbiological studies conducted in the Laboratory of Microbiology, Virology and Mycology of the State Institution “Academician O. F. Vozianov Institute of Urology of NAMS of Ukraine” for 2004–2024 was analyzed in 7,230 patients with upper and lower UT pathology. Of these patients, causative agents were identified in 2,686; and *E. coli* was isolated from 1,535 of these patients, and its antibiotic susceptibility profile was established.

Women predominated among patients – 86.1% (6,225 people), while the proportion of men was only 13.9% (1,005 people). The average age of patients was 43.2 ± 3.6 years.

Results interpretation was performed according to EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) criteria: microorganisms were classified into categories “susceptible” (S), “intermediate” (I), and “resistant” (R).

The chi-square test (χ^2) was used to compare proportions between different observation periods. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$. Calculations were performed using Microsoft Excel 2019.

RESULTS AND DISCUSSION

Analysis of the microbial landscape during 2004–2024 allowed tracking changes in the etiological structure of UTIs and identifying trends toward increasing the role of gram-negative microorganisms.

The percentage of microorganism isolation from patient urine was 37% (2,686 positive samples out of 7,230 examined patients). This indicates that in a significant portion of patients (63%) with clinical signs of UTI, pathogens could not be isolated using the culture method.

Analysis of the general landscape of isolated microbiota showed that the most common UTI pathogen is *E. coli*, which was detected in 45% of cases (Fig. 1). *E. faecalis* ranked second in isolation frequency – 13%. *K. pneumoniae* and *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*) tied for third place, with each of these pathogens detected in 6% of cases.

P. mirabilis and *Enterococcus faecium* (*E. faecium*) were detected in 4% of cases. *Proteus* is associated with catheter-associated infections and urolithiasis due to its ability to produce urease, which increases urine pH and promotes struvite stone formation [15].

Pseudomonas aeruginosa (*P. aeruginosa*) and *Staphylococcus haemolyticus* (*S. haemolyticus*) were isolated in 3% of cases. These pathogens typically cause nosocomial UTIs, especially in patients with prolonged bladder catheterization, immunosuppression, and after multiple antibiotic therapy [18].

In 16% of isolates, microorganisms that occurred in isolated cases and insignificant concentrations were isolated.

To understand the dynamics of microbial landscape changes in UTIs during the observation period, the isolation frequency of the most common microorganisms was analyzed (Fig. 2). *E. coli* remained the dominant pathogen throughout the observation period, but its relative proportion decreased slightly: from 56% in 2004 to 50% in 2024.

Meanwhile, the proportion of *K. pneumoniae* increased significantly – from 4% in 2004 to 25% in 2024. This trend indicates the growing role of *K. pneumoniae*, an important pathogen in UTI etiology, which requires special attention when choosing empirical antibiotic therapy.

The isolation frequency of *E. faecalis* also underwent changes: a gradual decrease in isolation frequency was observed from 20% in 2004 to 4.2% in 2024. This may reflect changes in antibacterial therapy, including wider use of antibiotics active against enterococci.

P. aeruginosa bacteria showed fluctuations in isolation frequency within 2–5% during 2004–2021, while in 2024 this indicator was 0%. However, the high resistance of this pathogen to antimicrobial agents should be considered, making it clinically significant even at relatively low detection frequency.

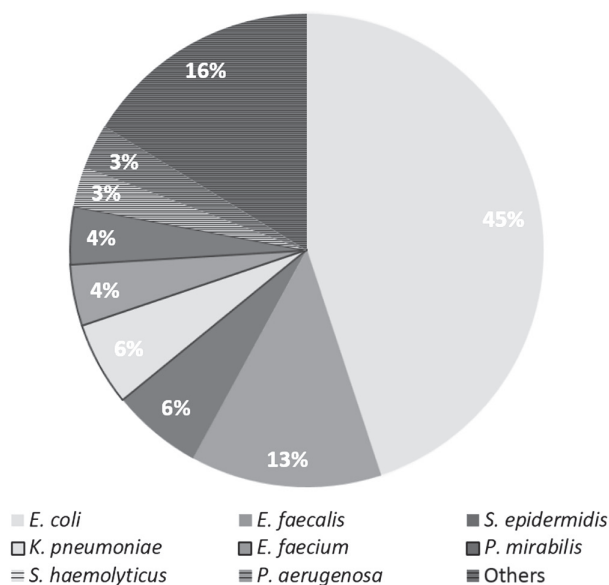


Fig. 1. Spectrum of UTI pathogens registered during 2004–2024

The concerning trend of increasing *Proteus* spp. isolation frequency from 4% in 2004 to 17% in 2024 is noteworthy (Fig. 2).

When analyzing the dynamics of *E. coli* antibiotic resistance during the specified period, it was established that among detected isolates, 69.9% were susceptible to antibiotics, 22.7% were resistant, and 7.4% were intermediate. Overall, the last two categories (resistant and intermediate) comprise 30.1%, which is a significant portion of the total number of strains.

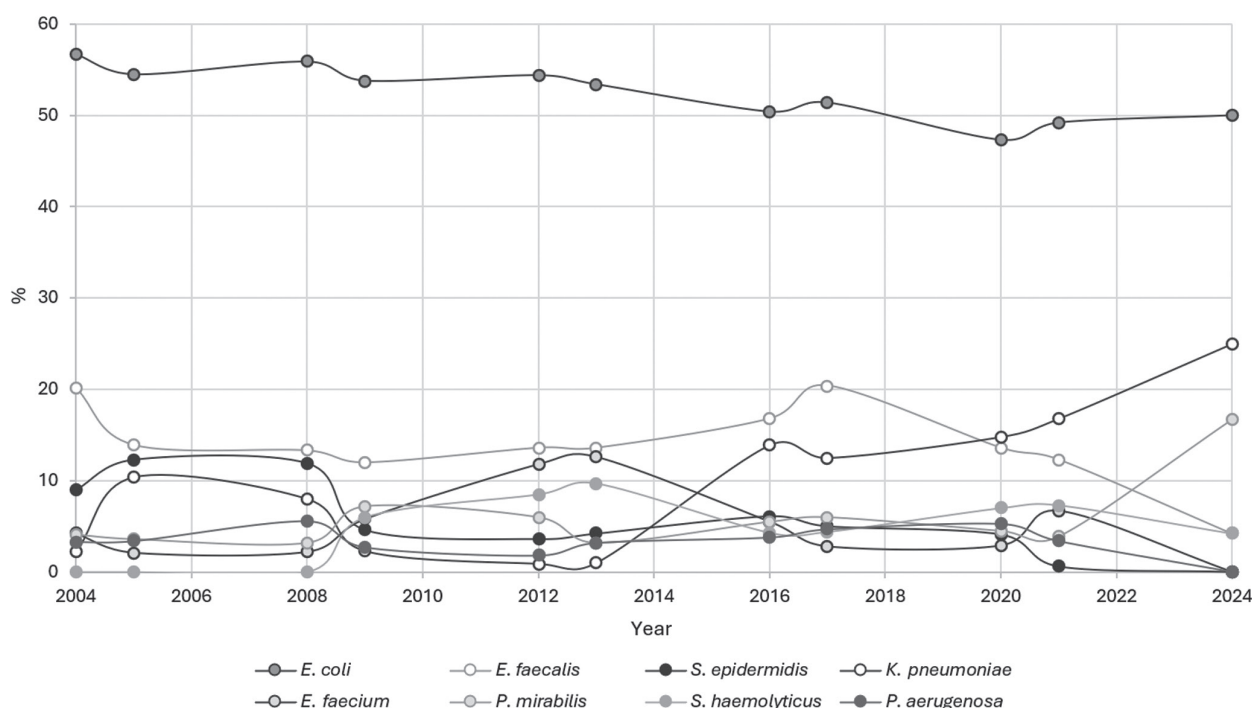


Fig. 2. Dynamics of UTI pathogens detection during 2004–2024

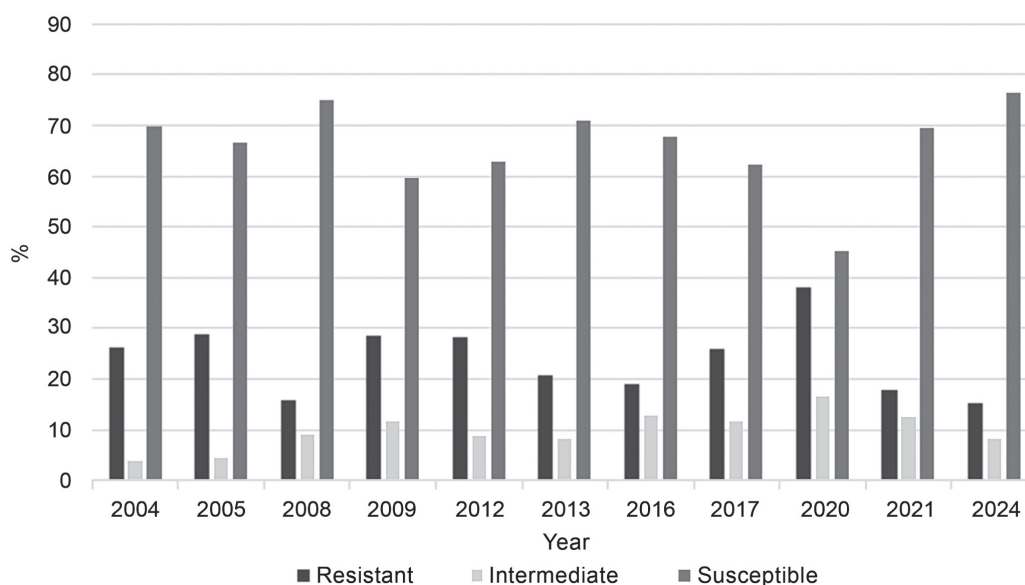


Fig. 3. *E. coli* antibiotic susceptibility levels during 2004–2024

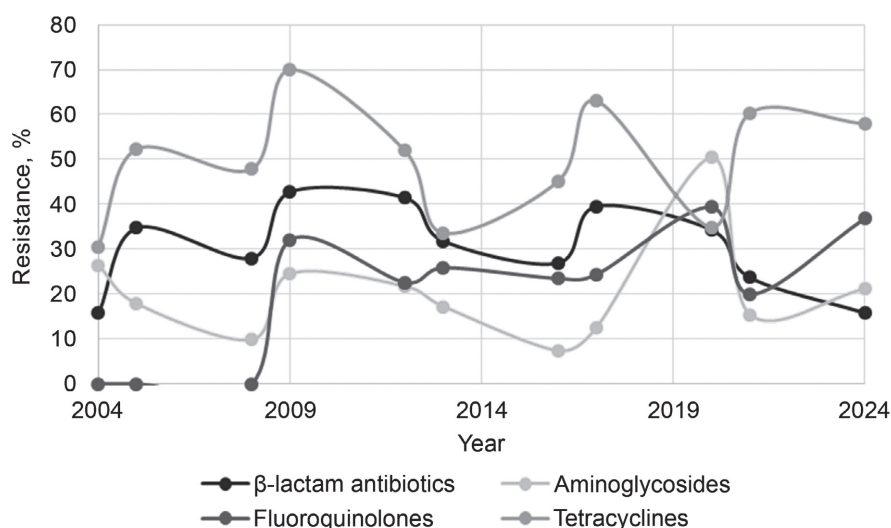


Fig. 4. *E. coli* isolate resistance to different antibiotic groups

E. coli antibiotic resistance from 2004 (26.1%) increased moderately, reaching its maximum in 2020 (38%), as did intermediate strains from 4.1% to 16.8%. From 2021 to 2024, a decrease in the number of resistant strains is observed, which is explained by the use of combination therapy (Fig. 3).

E. coli susceptibility levels to 4 main antibiotic classes during the observation period (2004–2024) were analyzed (Fig. 4). The worst results were obtained with tetracyclines – 49% of isolates were resistant, which statistically significantly exceeded resistance to β-lactam antibiotics ($\chi^2 = 58.3$, $p < 0.001$), fluoroquinolones ($\chi^2 = 71.2$, $p < 0.001$), and aminoglycosides ($\chi^2 = 138.7$, $p < 0.001$). β-lactam antibiotics ranked second in ineffectiveness with 30.4% strain resistance. Fluoroquinolones ranked third with 28.1% strain resistance. Aminoglycosides proved most effective with 20.4%

strain resistance, which statistically significantly differed from all other classes ($p < 0.001$).

Effectiveness of different generations of cephalosporins. Cephalosporin drugs are currently widely used in Ukraine. This is related to their relatively high effectiveness and low cost, as they are produced in Ukraine [28] (Table).

Ceftizoxime is the most effective with only 8% resistance and 90.7% susceptibility, which statistically significantly differs from all other cephalosporins ($\chi^2 = 67.4$, $p < 0.001$, when compared to ceftazidime). It belongs to the III generation cephalosporins and has a relatively short application period (2016–2024). In contrast, cephalexin with 33.3% resistance and 48.9% susceptibility statistically significantly lags in effectiveness ($\chi^2 = 1051.2$, $p < 0.001$, when compared to ceftizoxime). This antibiotic belongs to the I generation drugs and has not been used since 2013.

***E. coli* isolate susceptibility to cephalosporin antibiotics**

Antibiotic	Data Period	Resistant, %	Intermediate, %	Susceptible, %
Ceftizoxime	2016–2024	8.0	1.2	90.7
Ceftazidime	2016–2024	9.5	3.4	87.1
Cefoperazone	2012–2024	7.2	9.9	82.8
Cefotaxime	2004–2024	16.77	1.05	82.53
Cefobid	2004–2009	17.4	4.5	78.2
Ceftriaxone	2004–2024	8.7	13.2	78.1
Cefepime	2008–2021	15.1	9.5	75.4
Cefuroxime	2008–2024	20.85	7.45	71.75
Cefpodoxime	2016–2024	22.9	13.2	63.9
Cephalexin	2004–2013	33.3	17.8	48.9

Analysis of different cephalosporin generation effectiveness showed that overall, all generations are quite effective (Fig. 5). However, the I generation is least effective, as it does not reach 50% susceptibility to these antibiotics. Meanwhile, II, III, and IV generation antibiotics range in effectiveness between 64% and 90%, indicating prospects for their use. With increasing generation, antibiotic effectiveness increases.

Among the most popular drugs, cefotaxime (the III generation cephalosporin) showed resistance that increased from 14% to 17% over the years, while susceptibility decreased from 83% to 82%.

Ceftriaxone demonstrates a more pronounced trend: susceptibility to it fell from 92% to 78% in 2024. At the same time, resistance increased from 7% to 9%, and intermediate strains by 12%.

Cefuroxime (the II generation cephalosporin) showed decreased susceptibility from 79% to 72% and increased resistance from 15% to 21%.

The obtained results indicate a complex epidemiological situation regarding antibiotic resistance of UTI pathogens in Ukraine. The decrease in the relative pro-

portion of *E. coli* with simultaneous growth in the role of *K. pneumoniae* may reflect changes in antibiotic therapy practice and selective pressure that promotes the development of more resistant strains.

High resistance to tetracyclines (49%) and β -lactam antibiotics (30.4%) limits their clinical use for UTI treatment. Meanwhile, maintaining relatively high susceptibility to aminoglycosides makes them drugs of choice for treating patients infected with resistant pathogens.

Particular attention is drawn to the growing role of capsule-forming microorganisms, particularly *K. pneumoniae*, which is confirmed by regional studies. S. Sova et al. in a study of the Kyiv region also noted a trend toward increasing the proportion of *Klebsiella* spp. among hospitalized patients from 14.8% in 2013 to 37% in 2022, indicating the nationwide nature of this problem [29]. The authors emphasize that this reflects the evolutionary success of the protective capsule formation mechanism associated with quorum sensing and biofilm formation.

The trend toward decreased susceptibility to II–III generation cephalosporins is particularly concerning, as

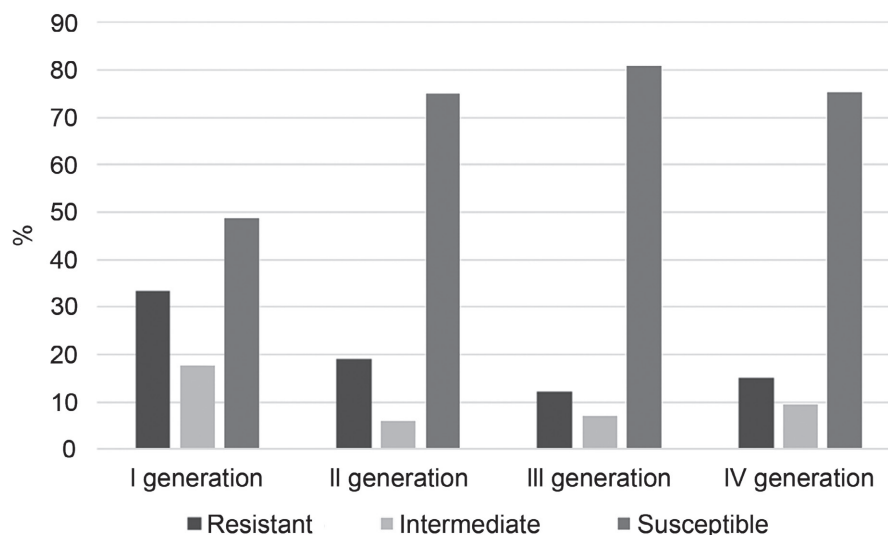


Fig. 5. Average effectiveness indicators of I–IV generation cephalosporins against *E. coli*

these drugs are widely used in current clinical practice. The emergence and spread of ESBL-producing strains may explain this trend. Kyiv region data demonstrate that among hospitalized patients, *E. coli* and *Klebsiella* spp. remain susceptible practically only to fosfomycin and carbapenems [29], emphasizing the critical nature of the situation in urbanized medical centers.

The study results emphasize the need to implement antibiotic stewardship programs, which include: regular monitoring of local resistance profiles, development of local guidelines for empirical therapy, restriction of broad-spectrum antibiotic use, implementation of rapid diagnostic methods for early detection of resistant strains.

Increasing cephalosporin resistance requires searching for alternative treatment strategies. Promising directions include combination therapy with β -lactamase inhibitors, use of fosfomycin and nitrofurantoin, which maintain high activity against uropathogens [30].

Non-pharmacological methods for UTI prevention and treatment are gaining importance. The use of probiotics, phytotherapeutics, bacteriophages, and immunomodulators may become an effective complement to traditional antibiotic therapy [30, 31].

CONCLUSIONS

1. *E. coli* remains the dominant UTI pathogen (45% of all isolated microorganisms), but a decrease in its relative proportion from 56% in 2004 to 50% in 2024 is observed against the background of increasing *K. pneumoniae* role from 4% to 25%.

2. Among *E. coli* strains, 30.1% are resistant or intermediate to antibiotics, which constitutes a significant clinical problem.

3. The maximum resistance level was observed in 2020 (38%) with subsequent decline.

4. *E. coli* demonstrates the highest resistance to tetracyclines (49%), β -lactam antibiotics (30.4%), and fluoroquinolones (28.1%). Aminoglycosides maintain the highest effectiveness (resistance 20.4%).

5. Among cephalosporins, ceftizoxime is the most effective with 8% resistance and 90.7% susceptibility, while cephalexin is the least effective with 33.3% resistance and 48.9% susceptibility. A concerning trend toward decreased susceptibility to II–III generation cephalosporins is observed.

Conflict of interest. The authors declare no conflicts of interest.

Information about the authors

Rudenko Adel V. – SI “Academician O. F. Vozianov Institute of Urology of NAMS of Ukraine”, Kyiv; tel.: (097) 369-13-87
ORCID: 0000-0002-5823-6556

Vozianov Sergiy O. – SI “Academician O. F. Vozianov Institute of Urology of NAMS of Ukraine”, Kyiv; tel.: (044) 486-99-84
ORCID: 0000-0002-0981-4807

Fedorchenko Volodymyr S. – SI “Academician O. F. Vozianov Institute of Urology of NAMS of Ukraine”, Kyiv; tel.: (098) 893-37-26. E-mail: vladimirs.fedorchenko@gmail.com

Tretyak Vira V. – SI “Academician O. F. Vozianov Institute of Urology of NAMS of Ukraine”, Kyiv; tel.: (096) 876-59-46

Динаміка антибіотикорезистентності *Escherichia coli* при інфекціях сечовивідних шляхів: 20-річний аналіз та перспективи подолання

А. В. Руденко, С. О. Возіанов, В. С. Федорченко, В. В. Третяк

ДУ «Інститут урології ім. акад. О. Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ

Мета дослідження: аналіз динаміки зміни чутливості *Escherichia coli* (*E. coli*), виділеної з верхніх та нижніх сечовивідних шляхів (СШ), до антибактеріальних препаратів, а також оцінка актуального рівня антибіотикорезистентності з метою оптимізації терапії інфекцій СШ (ІСШ).

Матеріали та методи. Проаналізовано архівні матеріали мікробіологічних досліджень за період 2004–2024 рр. на основі даних обстеження 7230 пацієнтів із запаленням верхніх та нижніх СШ. У 2686 пацієнтів (37,15%) виявлено збудників інфекції; у 1535 (57,14%) із них ідентифіковано *E. coli* й встановлено рівень чутливості до антибіотиків. Визначення чутливості проводили диско-дифузійним методом згідно з рекомендаціями EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) та CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute). Статистичну обробку даних здійснювали за допомогою Microsoft Excel 2019.

Результати. *E. coli* залишалася основним збудником ІСШ протягом усього періоду спостереження (45% від усіх виділених мікроорганізмів), проте її відносна частка статистично значуще знизилася – з 56% у 2004 р. до 50% у 2024 р. ($\chi^2 = 9,8$, $p < 0,01$). Натомість частка *Klebsiella pneumoniae* статистично значуще зросла – з 4% у 2004 р. до 25% у 2024 р. ($\chi^2 = 156,4$, $p < 0,001$). Серед штамів *E. coli* 69,9% були чутливими до антибіотиків, 22,7% – стійкими, 7,4% – помірно чутливими. Рівень резистентності статистично значуще зростав – з 26,1% у 2004 р. до 38% у 2020 р. ($\chi^2 = 32,7$, $p < 0,001$), з подальшим значущим зниженням до 15,1% у 2024 р. ($\chi^2 = 89,2$, $p < 0,001$). Найвищий рівень резистентності відзначено до тетрациклінів (49%), β -лактамних антибіотиків (30,4%) та фторхінолонів (28,1%).

Найбільшу ефективність зберігали аміноглікозиди (рівень резистентності – 20,4%). Серед цефалоспоринів найефективнішим виявився цефтізоксим (резистентність – 8%, чутливість – 90,7%), найменш ефективним – цефалексин (резистентність – 33,3%, чутливість – 48,9%).

Висновки. Дослідження виявило тривожну тенденцію до зростання резистентності *E. coli* до основних класів антибіотиків, особливо до цефалоспоринів II–III поколінь. Отримані дані обґрунтовують необхідність постійного моніторингу резистентності збудників ІСШ, розробки нових стратегій антибіотикотерапії та впровадження альтернативних методів лікування для подолання проблеми антибіотикорезистентності.

Ключові слова: інфекції сечовивідних шляхів, *Escherichia coli*, антибіотикорезистентність, цефалоспоринони, моніторинг резистентності.

Інфекції сечовивідних шляхів (ІСШ) належать до найпоширеніших бактеріальних інфекцій у медичній практиці та становлять значну частину звернень пацієнтів до лікарів різних спеціальностей [1, 2]. Статистичні дані свідчать, що захворюваність на ІСШ серед жінок у 4 рази вища, ніж серед чоловіків, що пояснюється анатомічними особливостями жіночих сечовивідних шляхів (СШ) [3]. Щорічна захворюваність на ІСШ у жінок становить близько 12%, при цьому приблизно 50% жінок до 32 років повідомляють про щонайменше один епізод ІСШ [4].

За оцінками, щорічно у світі реєструється близько 150 млн випадків ІСШ [5]. Етіологічним чинником ІСШ у 70–95% випадків є кишкова паличка (*Escherichia coli* (*E. coli*)), значно рідше збудниками виступають *Proteus mirabilis* (*P. mirabilis*), *Klebsiella* spp. та *Staphylococcus saprophyticus* (*S. saprophyticus*) [6, 7]. Ці мікроорганізми мають різноманітні фактори патогенності, що дозволяють їм колонізувати СШ та спричиняти запальні процеси [8].

Надзвичайно гострою проблемою сучасної медицини є зростання антибіотикорезистентності збудників ІСШ, що ускладнює лікування та призводить до хронізації запальних процесів [9]. Спостерігається тенденція до зростання антимікробної резистентності серед патогенних мікроорганізмів в Європі, причому ці кореляції є статистично значущими для всіх класів протимікробних засобів [10]. Встановлено, що основним механізмом резистентності є здатність бактерій продукувати β -лактамази, які руйнують молекули антибіотиків [11].

Нераціональне застосування антибіотиків створює селективний тиск, який зумовлює розвиток резистентності або навіть мультирезистентності в бактеріальних популяціях [12]. Цей факт обумовлює необхідність постійного моніторингу чутливості збудників ІСШ до антибактеріальних препаратів і пошуку нових підходів до лікування.

Мікроорганізми, які викликають гострі та хронічні ІСШ. Етіологічна структура ІСШ характеризується різноманітністю мікроорганізмів, проте основну роль відіграють грамнегативні бактерії родини *Enterobacteriaceae*. *E. coli* є найпоширенішим збудником ІСШ, спричиняючи, за різними даними, від 75 до 95% випадків неускладнених інфекцій [2, 7]. Це пояснюється наявністю в *E. coli* численних факторів вірулентності, що забезпечують колонізацію уроепітелію та персистенцію в СШ, зокрема адгезинів (фібрії типу 1 та Р), гемолизинів, сидерофорів і різноманітних токсинів [8].

Klebsiella pneumoniae (*K. pneumoniae*) є важливим опортуністичним збудником ІСШ, особливо у пацієнтів із цукровим діабетом, імуносупресією та після інструментальних втручань [13]. Характерною особливістю *K. pneumoniae* є здатність до утворення біоплівки

та продукції β -лактамаз розширеного спектра (ESBL – Extended-Spectrum β -Lactamases), що обумовлює її високу резистентність до антибіотиків [14].

P. mirabilis виявлявся в 1–10% випадків ІСШ, переважно у пацієнтів із катетер-асоційованими інфекціями та сечокам'яною хворобою. Здатність *P. mirabilis* продукувати уреазу призводить до алкалізації сечі та формування струв'їтних каменів, які стають резервуаром для персистенції бактерій [15].

Серед грампозитивних мікроорганізмів найчастішими збудниками ІСШ є *Enterococcus faecalis* (*E. faecalis*) та *S. saprophyticus*. *E. faecalis* характеризується природною резистентністю до цефалоспоринів та відносною непроникністю для аміноглікозидів, що потребує комбінованої терапії для досягнення бактерицидного ефекту [16]. *S. saprophyticus* є другим за частотою збудником ІСШ у молодих жінок після *E. coli*, спричиняючи 10–20% випадків неускладнених ІСШ [17].

Pseudomonas aeruginosa та *Acinetobacter baumannii* є важливими опортуністичними патогенами, які частіше виявляються при нозокоміальних ІСШ. Факторами ризику для інфікування цими мікроорганізмами є тривала катетеризація СШ, перебування у відділенні інтенсивної терапії, попереднє застосування антибіотиків широкого спектра дії та імуносупресія [18]. Ці мікроорганізми характеризуються множинною стійкістю (MDR – Multi-Drug Resistance) до антибіотиків і здатністю до формування біоплівки на поверхні катетерів та іншого медичного обладнання [19].

Формування хронічних запальних процесів СШ пов'язано з персистенцією збудників, їхньою адаптацією до умов макроорганізму та розвитком антибіотикорезистентності. Внутрішньоклітинна локалізація бактерій, зокрема *E. coli*, у клітинах уроепітелію захищає їх від дії антибіотиків та імунної системи, створюючи умови для рецидивування інфекції [20]. Здатність до утворення біоплівки також є важливим фактором персистенції бактерій та формування хронічного запального процесу [21].

Чутливість мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів. Ефективність антибактеріальної терапії ІСШ значною мірою залежить від чутливості збудників до обраних препаратів. Останніми десятиліттями спостерігається тенденція до зростання резистентності уropатогенів до антибіотиків, що становить серйозну клінічну проблему [9].

Резистентність *E. coli* до найчастіше застосовуваних антибіотиків демонструє значні географічні відмінності. Дані глобального моніторингу антимікробної резистентності вказують на значні географічні відмінності в рівнях резистентності *E. coli* до фторхінолонів [22]. В Європі резистентність *E. coli* до фторхінолонів ха-

рактизується чітким північно-південним градієнтом, при якому найнижчі показники спостерігаються в північних частинах Європейського регіону, а найвищі – у південних регіонах [23].

Особливе занепокоєння викликає поширення продуцентів β -лактамаз розширеного спектра (ESBL) серед уропатогенів. Штами *E. coli* та *Klebsiella* spp., що продукують ESBL, характеризуються резистентністю до більшості β -лактамних антибіотиків, зокрема цефалоспоринів III покоління, і часто мають асоційовану резистентність до інших класів антибіотиків [24]. Спостерігається зростання поширеності β -лактамаз розширеного спектра серед ентеробактерій у госпітальних умовах [25].

Карбапенеми тривалий час залишалися препаратами вибору для лікування хворих з інфекціями, спричиненими бактеріями, що продукують ESBL. Проте останніми роками спостерігається поширення штамів *Enterobacteriaceae*, які продукують карбапенемази, що значно обмежує терапевтичні можливості [24].

Фторхінолони широко застосовуються для лікування ІСШ, проте їхня ефективність знижується через зростання резистентності. Основними механізмами резистентності до фторхінолонів є мутації в генах, що кодують ДНК-гіразу та топоізомеразу IV, а також активація ефлюксних помп [26]. За даними Європейської мережі нагляду за антимікробною резистентністю (EARS-Net – European Antimicrobial Resistance Surveillance Network), у 2021 р. рівень резистентності *E. coli* до фторхінолонів нижче 10% фіксувався лише у 4% європейських країн, тоді як 38% країн повідомили про показники 25% і вище (у 2022 р. цей показник становив 17,9%) [23].

Механізми формування антибіотикорезистентності різноманітні та включають продукцію інактивуючих ферментів, модифікацію мішені дії антибіотика, зниження проникності клітинної стінки, активацію ефлюксних помп і утворення біоплівки [12]. Генетичні детермінанти резистентності можуть бути хромосомними або плазмідними, причому останні здатні до горизонтального переносу між бактеріями, що значно прискорює поширення резистентності [27].

Мета дослідження: аналіз динаміки зміни чутливості *E. coli*, виділеної з верхніх та нижніх СШ, до антибактеріальних препаратів, а також оцінка актуального рівня антибіотикорезистентності з метою оптимізації терапії ІСШ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проаналізовано архівний матеріал мікробіологічних досліджень, проведених у лабораторії мікробіології, вірусології та мікології Державної установи «Інститут урології ім. акад. О. Ф. Возіанова НАМН України» в період 2004–2024 рр. У дослідження включено 7230 пацієнтів із патологією верхніх і нижніх СШ. У 2686 пацієнтів виявлено збудників, асоційованих із відповідною патологією. У 1535 з них зафіксовано наявність *E. coli* в сечі та встановлено рівні чутливості штамів до антибіотиків.

Серед пацієнтів переважали жінки – 86,1% (6225 осіб), тоді як частка чоловіків становила лише 13,9% (1005 осіб). Середній вік пацієнтів – $43,2 \pm 3,6$ року.

Інтерпретацію результатів проводили відповідно до критеріїв EUCAST (European Committee on Antimicro-

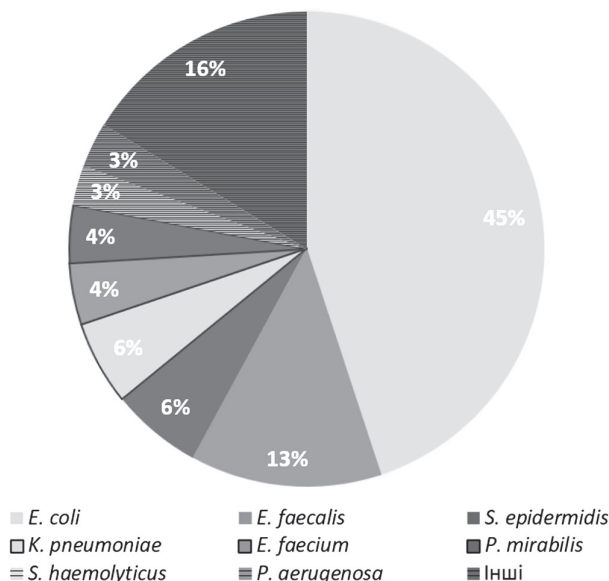


Рис. 1. Спектр збудників ІСШ, зареєстрованих упродовж 2004–2024 рр.

bial Susceptibility Testing): мікроорганізми розподіляли на категорії «чутливий» (S – susceptible), «помірно чутливий» (I – intermediate) та «резистентний» (R – resistant).

Для порівняння пропорцій між різними періодами спостереження використовували критерій χ^2 -квдрат. Статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$. Розрахунки проводили за допомогою програми Microsoft Excel 2019.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз мікробного пейзажу протягом 2004–2024 рр. дозволив відстежити зміни в етіологічній структурі ІСШ та виявити тенденції до зростання ролі грамнегативних мікроорганізмів.

Виділення мікроорганізмів із сечі відзначено у 37% хворих (2686 позитивних зразків із 7230 обстежених пацієнтів). Це свідчить про те, що у значній частини пацієнтів (63%) із клінічними ознаками ІСШ не вдалося виділити збудників культуральним методом.

Аналіз загального спектра мікроорганізмів продемонстрував, що найчастішим збудником ІСШ є *E. coli*, яку виявлено в 45% випадків (рис. 1). На другому місці – *E. faecalis* (13%), на третьому – *K. pneumoniae* та *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*) (по 6% випадків кожної).

P. mirabilis та *Enterococcus faecium* (*E. faecium*) виявляли у 4% випадків. *P. mirabilis* асоціюється з катетер-асоційованими інфекціями й сечокам'яною хворобою через здатність продукувати уреазу, яка підвищує рН сечі та спричиняє утворення струв'яних каменів [15].

Pseudomonas aeruginosa (*P. aeruginosa*) (синьогнійна паличка) та *Staphylococcus haemolyticus* (*S. haemolyticus*) виділені у 3% випадків. Ці патогени переважно зумовлюють нозокоміальні ІСШ, особливо у пацієнтів із тривалою катетеризацією сечового міхура, імуносупресією та після багаторазової антибіотикотерапії [18].

У 16% зразків ізолятів виявлено мікроорганізми, що фіксувались у поодиноких випадках і незначних концентраціях.

Для оцінки динаміки змін мікробного профілю ІСШ протягом періоду спостереження проаналізовано частоту виділення найпоширеніших мікроорганізмів (рис. 2). *E. coli* залишалася основним збудником упродовж усього періоду спостереження, проте її відносна частка дещо знизилася – з 56% у 2004 р. до 50% у 2024 р. Водночас частка *K. pneumoniae* суттєво зросла – з 4% у 2004 р. до 25% у 2024 р. Ця тенденція свідчить про зростання значущості *K. pneumoniae* як важливого патогену в етіології ІСШ, що потребує особливої уваги при виборі емпіричної антибіотикотерапії.

Частота виявлення *E. faecalis* також зазнала змін: спостерігалася поступове зниження частоти виділення з 20% у 2004 р. до 4,2% у 2024 р. Це може відображати зміни в антибактеріальній терапії, зокрема ширше застосування антибіотиків, активних проти ентерококів.

Бактерії виду *P. aeruginosa* продемонстрували коливання частоти виділення в межах 2–5% протягом 2004–2021 рр., тоді як у 2024 р. цей показник становив 0%. Водночас слід враховувати високу резистентність цього збудника до антимікробних препаратів, що робить його клінічно значущим навіть за відносно низької частоти виявлення.

Зростання частоти виділення *Proteus* spp. (з 4% у 2004 р. до 17% у 2024 р.) викликає занепокоєння (рис. 2).

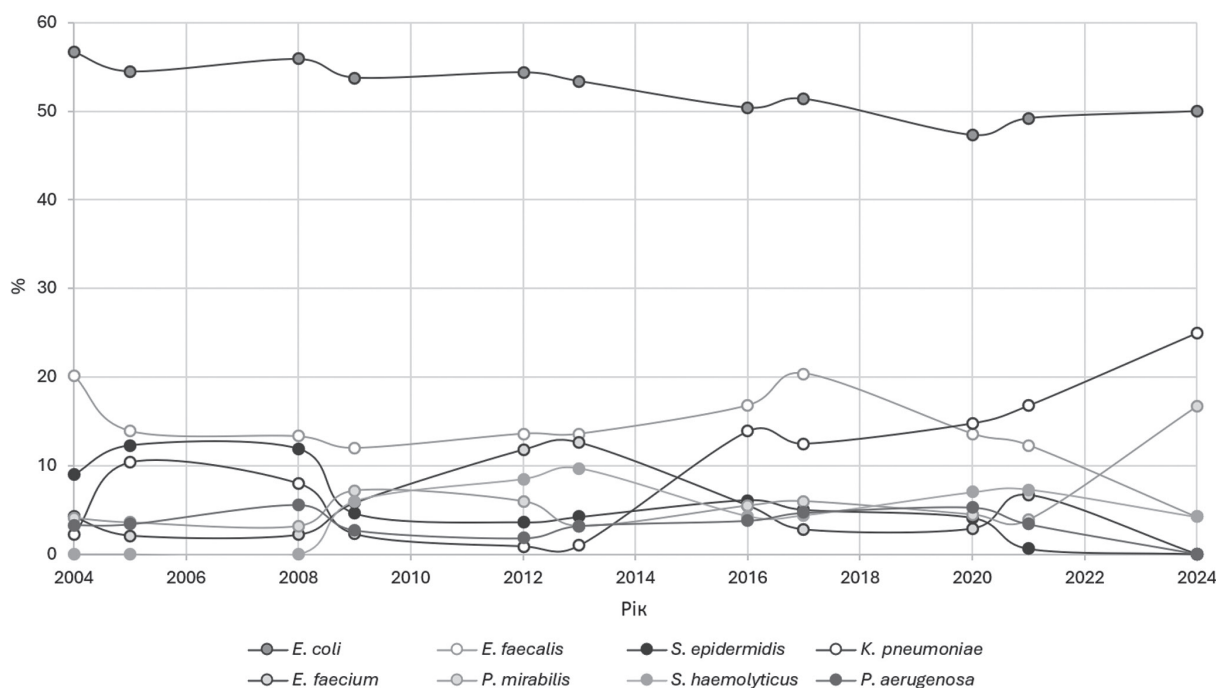


Рис. 2. Динаміка виявлення збудників ІСШ протягом 2004–2024 рр.

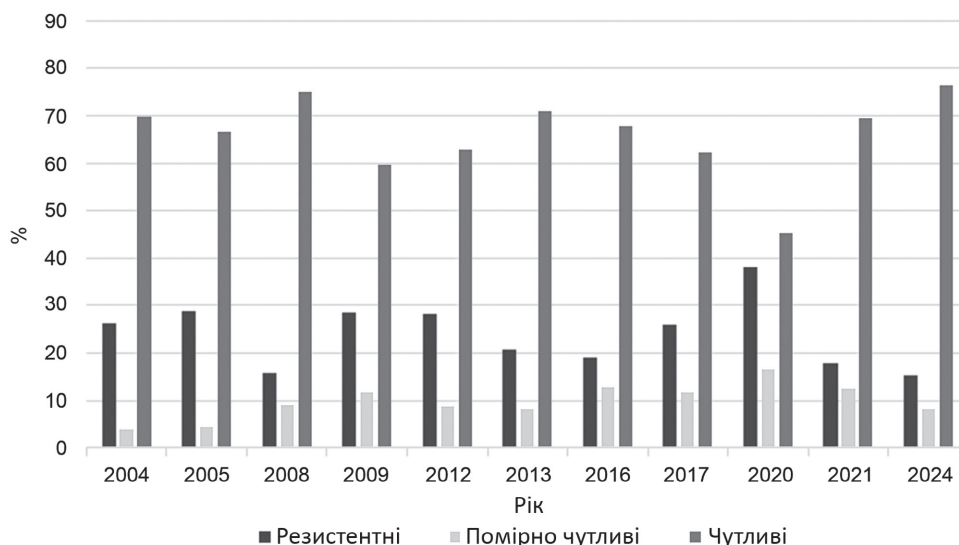


Рис. 3. Рівні антибіотикочутливості *E. coli* упродовж 2004–2024 рр.

Аналіз динаміки антибіотикорезистентності *E. coli* за вказаний період продемонстрував, що серед виявлених ізолятів 69,9% залишалися чутливими до антибіотиків, 22,7% – стійкими, а 7,4% – помірно чутливими. Загалом, останні дві категорії (стійкі й помірно чутливі) становлять 30,1%, що є значною частиною від загальної кількості штамів.

Починаючи з 2004 р., коли резистентність *E. coli* до антибіотиків становила 26,1%, спостерігалось її поступове зростання, досягаючи максимуму у 2020 р. – 38%. Частка помірно чутливих ізолятів зросла з 4,1% до 16,8%. У 2021–2024 рр. спостерігалось зменшення кількості резистентних штамів, що пояснюється застосуванням комбінованої терапії (рис. 3).

Проаналізовано рівні чутливості *E. coli* до 4 основних класів антибіотиків протягом періоду спостереження (2004–2024 рр.) (рис. 4). Найгірші результати отримані при застосуванні тетрациклінів – 49% ізолятів були стійкими, що статистично значуще перевищувало резистентність до β -лактамних антибіотиків ($\chi^2 = 58,3$, $p < 0,001$), фторхінолонів ($\chi^2 = 71,2$, $p < 0,001$) та аміноглікозидів ($\chi^2 = 138,7$, $p < 0,001$). Другою за неефективністю виявилася група β -лактамних антибіо-

тиків – 30,4% штамів були стійкими. Фторхінолони посіли третє місце з рівнем резистентності 28,1%. Найефективнішими виявилися аміноглікозиди з резистентністю 20,4% штамів, що статистично значуще відрізнялося від усіх інших класів ($p < 0,001$).

Ефективність цефалоспоринів різних поколінь. На сьогодні в Україні широко застосовуються препарати цефалоспоринового ряду [28]. Це пов'язано з їх відносно високою ефективністю та низькою вартістю, оскільки вони випускаються вітчизняними виробниками (таблиця).

Найефективнішим виявився цефтізоксим із рівнем резистентності лише 8% та чутливістю 90,7%, що статистично значуще відрізняється від усіх інших цефалоспоринів ($\chi^2 = 67,4$, $p < 0,001$, порівняно з цефтазидимом). Цей антибіотик належить до III покоління цефалоспоринів і має відносно короткий період застосування (2016–2024 рр.). Натомість цефалексин (антибіотик I покоління) з резистентністю 33,3% і чутливістю 48,9% статистично значуще поступається за ефективністю ($\chi^2 = 1051,2$, $p < 0,001$, порівняно з цефтізоксимом) та не використовується з 2013 р.

Аналіз ефективності різних поколінь цефалоспоринів показав, що загалом усі покоління демонструють

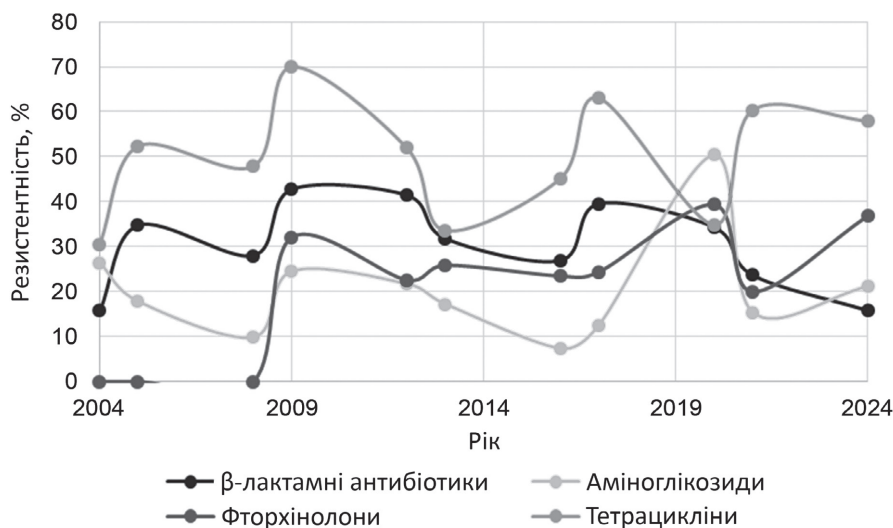


Рис. 4. Стійкість ізолятів *E. coli* до різних груп антибіотиків

Чутливість ізолятів *E. coli* до антибіотиків цефалоспоринового ряду

Антибіотик	Період даних	Стійкий, %	Помірно чутливий, %	Чутливий, %
Цефтізоксим	2016–2024	8,0	1,2	90,7
Цефтазидим	2016–2024	9,5	3,4	87,1
Цефоперазон	2012–2024	7,2	9,9	82,8
Цефотаксим	2004–2024	16,77	1,05	82,53
Цефобід	2004–2009	17,4	4,5	78,2
Цефтріаксон	2004–2024	8,7	13,2	78,1
Цефепім	2008–2021	15,1	9,5	75,4
Цефуросксим	2008–2024	20,85	7,45	71,75
Цефподоксим	2016–2024	22,9	13,2	63,9
Цефалексин	2004–2013	33,3	17,8	48,9

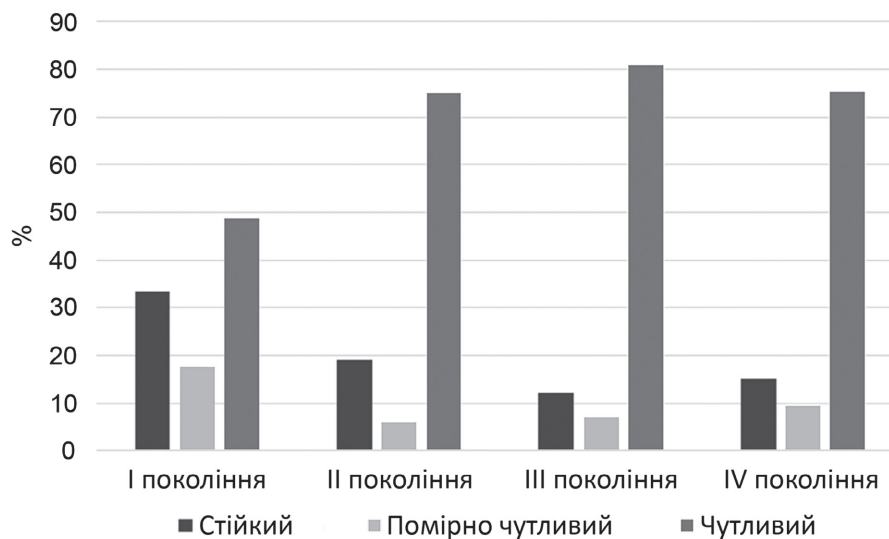


Рис. 5. Середні показники ефективності цефалоспоринов I–IV поколінь проти *E. coli*

достатню ефективність (рис. 5). Однак I покоління є найменш ефективним, оскільки рівень чутливості не перевищує 50%. Водночас антибіотики II, III та IV поколінь демонструють ефект дії на рівні 64–90%, що свідчить про перспективи їх застосування. З кожним наступним поколінням ефективність антибіотиків зростає.

Серед найбільш популярних препаратів цефотаксим (цефалоспорин III покоління) продемонстрував стійкість, яка з роками збільшилася з 14% до 17%, а чутливість знизилася з 83% до 82%.

Цефтріаксон демонструє більш виражену тенденцію: чутливість до нього зменшилася з 92% до 78% у 2024 р., резистентність зросла із 7% до 9%, а частка помірно чутливих штамів збільшилася на 12%.

Цефуроксим (цефалоспорин II покоління) показав зниження чутливості із 79% до 72%, а резистентність зросла з 15% до 21%.

Отримані результати свідчать про складну епідеміологічну ситуацію щодо антибіотикорезистентності збудників ІСШ в Україні. Зменшення відносної частки *E. coli* на тлі зростання ролі *K. pneumoniae* може відображати зміни в практиці антибіотикотерапії та селективний тиск, що зумовлює розвиток більш резистентних штамів.

Висока резистентність до тетрациклінів (49%) та β -лактамних антибіотиків (30,4%) обмежує їхнє клінічне застосування при лікуванні ІСШ. Натомість збереження відносно високої чутливості до аміноглікозидів робить їх препаратами вибору для лікування пацієнтів, інфікованих резистентними збудниками.

Особливу увагу привертає зростання ролі капсулоутворювальних мікроорганізмів, зокрема *K. pneumoniae*, що підтверджується регіональними дослідженнями. Зокрема, С. Сова та співавт. у дослідженні Київського регіону відзначили тенденцію до збільшення частки *Klebsiella* spp. серед стаціонарних хворих із 14,8% у 2013 р. до 37% у 2022 р., що свідчить про загальноукраїнський характер цієї проблеми [29]. Автори під-

креслюють, що це відображає еволюційну успішність захисного механізму капсулоутворення, пов'язаного з явищем кворум-сенсингу та формуванням біоплівки.

Тенденція до зниження чутливості до цефалоспоринов II–III покоління викликає особливе занепокоєння, оскільки наразі ці препарати широко застосовуються в клінічній практиці. Поява та поширення штамів, які продукують ESBL, може пояснювати цю тенденцію. Дані Київського регіону демонструють, що серед стаціонарних хворих *E. coli* та *Klebsiella* spp. залишаються чутливими практично лише до фосфоміцину і карбапенемів, що підкреслює критичність ситуації в міських медичних центрах [29].

Результати дослідження підкреслюють необхідність впровадження програм антибіотикального стюардшипу, які включають: регулярний моніторинг локальних профілів резистентності, розробку локальних рекомендацій щодо емпіричної терапії, обмеження використання антибіотиків широкого спектра дії, впровадження швидких методів діагностики для раннього виявлення резистентних штамів.

Зростання резистентності до цефалоспоринов потребує пошуку альтернативних стратегій лікування. Перспективними напрямками є: комбінована терапія із застосуванням інгібіторів β -лактамаз, застосування фосфоміцину та нітрофурантоїну, які зберігають високу активність проти уропатогенів [30].

Важливого значення набуває розвиток немедикаментозних методів профілактики та лікування ІСШ. Використання пробіотиків, фітопрепаратів, бактеріофагів та імуномодуляторів може стати ефективним доповненням до традиційної антибіотикотерапії [30, 31].

ВИСНОВКИ

1. *E. coli* залишається основним збудником ІСШ (45% від усіх виділених мікроорганізмів), проте спостерігається зниження її відносної частки з 56% у 2004 р. до 50% у 2024 р. на тлі зростання ролі *K. pneumoniae* – з 4% до 25%.

2. Серед штамів *E. coli* 30,1% демонструють резистентність або помірну чутливість до антибіотиків, що становить значну клінічну проблему.

3. Максимальний рівень резистентності зафіксовано у 2020 р. (38%) із подальшим зниженням.

4. Найвищу резистентність *E. coli* демонструє до тетрациклінів (49%), β -лактамних антибіотиків (30,4%) та фторхінолонів (28,1%). Найефективнішими залишаються аміноглікозиди (резистентність – 20,4%).

5. Серед цефалоспоринів найефективнішим є цефтізоксим із резистентністю 8% та чутливістю 90,7%, найменш ефективним – цефалексим із резистентністю 33,3% та чутливістю 48,9%. Спостерігається тривожна тенденція до зниження чутливості до цефалоспоринів II–III покоління.

Конфлікт інтересів. Автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів.

Відомості про авторів

Руденко Адель Вікторівна – ДУ «Інститут урології ім. акад. О. Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ; тел.: (097) 369-13-87

ORCID: 0000-0002-5823-6556

Возіанов Сергій Олександрович – ДУ «Інститут урології ім. акад. О. Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ; тел.: (044) 486-99-84

ORCID: 0000-0002-0981-4807

Федорченко Володимир Сергійович – ДУ «Інститут урології ім. акад. О. Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ; тел.: (098) 893-37-26. E-mail: vladimirsfedorchenko@gmail.com

Третяк Віра Володимирівна – ДУ «Інститут урології ім. акад. О. Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ; тел.: (096) 876-59-46

ПОСИЛАННЯ

- Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol*. 2015;13(5):269-84. doi: 10.1038/nrmicro3432.
- Hooton TM. Clinical practice. Uncomplicated urinary tract infection. *N Engl J Med*. 2012;366(11):1028-37. doi: 10.1056/NEJMc1104429.
- Foxman B. Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden. *Infect Dis Clin North Am*. 2014;28(1):1-13. doi: 10.1016/j.idc.2013.09.003.
- Geerlings SE. Clinical Presentations and Epidemiology of Urinary Tract Infections. *Microbiol Spectr*. 2016;4(5):UTI-0002-2012. doi: 10.1128/microbiolspec.UTI-0002-2012.
- Stamm WE, Norrby SR. Urinary tract infections: disease panorama and challenges. *J Infect Dis*. 2001;183(1):1-4. doi: 10.1086/318850.
- Guay DRP. Contemporary management of uncomplicated urinary tract infections. *Drugs*. 2008;68(9):1169-205. doi: 10.2165/00003495-200868090-00002.
- Tandogdu Z, Wagenlehner FM. Global epidemiology of urinary tract infections. *Curr Opin Infect Dis*. 2016;29(1):73-9. doi: 10.1097/QCO.0000000000000228.
- Terlizzi ME, Griboudo G, Maffei ME. Uropathogenic *Escherichia coli* (UPEC) Infections: Virulence Factors, Bladder Responses, Antibiotic, and Non-antibiotic Antimicrobial Strategies. *Front Microbiol*. 2017;8:1566. doi: 10.3389/fmicb.2017.01566.
- Kang CI, Kim J, Park DW, Kim BN, Ha US, Lee SJ, et al. Clinical practice guidelines for the antibiotic treatment of community-acquired urinary tract infections. *Infect Chemother*. 2018;50(1):67-100. doi: 10.3947/ic.2018.50.1.67.
- Cassini A, Högberg LD, Plachouras D, Quattrocchi A, Hoxha A, Simonsen GS, et al. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *Lancet Infect Dis*. 2019;19(1):56-66. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30605-4.
- Pitout JD, Laupland KB. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae*: an emerging public-health concern. *Lancet Infect Dis*. 2008;8(3):159-66. doi: 10.1016/S1473-3099(08)70041-0.
- Munita JM, Arias CA. Mechanisms of Antibiotic Resistance. *Microbiol Spectr*. 2016;4(2):VMBF-0016-2015. doi: 10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015.
- Martin RM, Bachman MA. Colonization, Infection, and the Accessory Genome of *Klebsiella pneumoniae*. *Front Cell Infect Microbiol*. 2018;8:4. doi: 10.3389/fcimb.2018.00004.
- Paczosa MK, Mecsas J. *Klebsiella pneumoniae*: Going on the Offense with a Strong Defense. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2016;80(3):629-61. doi: 10.1128/MMBR.00078-15.
- Schaffer JN, Pearson MM. *Proteus mirabilis* and Urinary Tract Infections. *Microbiol Spectr*. 2015;3(5):10.1128/microbiolspec.UTI-0017-2013. doi: 10.1128/microbiolspec.UTI-0017-2013.
- Murray BE. The life and times of the *Enterococcus*. *Clin Microbiol Rev*. 1990;3(1):46-65. doi: 10.1128/cmr.3.1.46.
- Lawal OU, Fraquezza MJ, Bouchami O, Worning P, Bartels MD, Gonçalves ML, et al. Foodborne Origin and Local and Global Spread of *Staphylococcus saprophyticus* Causing Human Urinary Tract Infections. *Emerg Infect Dis*. 2021;27(3):880-93. doi: 10.3201/eid2703.200852.
- Jiménez-Guerra G, Heras-Cañas V, Gutiérrez-Soto M, Del Pilar Aznarte-Padi-al M, Expósito-Ruiz M, Navarro-Marí JM, et al. Urinary tract infection by *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*: evolution of antimicrobial resistance and therapeutic alternatives. *J Med Microbiol*. 2018;67(6):790-7. doi: 10.1099/jmm.0.000742.
- Zowawi HM, Harris PN, Roberts MJ, Tambyah PA, Schembri MA, Pezzani MD, et al. The emerging threat of multi-drug-resistant Gram-negative bacteria in urology. *Nat Rev Urol*. 2015;12(10):570-84. doi: 10.1111/j.1365-2362.2008.01986.x.
- Dhakal BK, Kulesus RR, Mulvey MA. Mechanisms and consequences of bladder cell invasion by uropathogenic *Escherichia coli*. *Eur J Clin Invest*. 2008;38(2):2-11. doi: 10.1111/j.1365-2362.2008.01986.x.
- Lewis K. Multidrug tolerance of biofilms and persister cells. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2008;322:107-31. doi: 10.1007/978-3-540-75418-3_6.
- World Health Organization. Global antimicrobial resistance and use surveillance system (GLASS) report: 2022 [Internet]. Geneva: WHO; 2022. 85 p. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240062702>.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2023–2021 data [Internet]. Stockholm: ECDC; 2023. 186 p. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2023-2021-data>.
- Logan LK, Weinstein RA. The Epidemiology of Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae*: The Impact and Evolution of a Global Menace. *J Infect Dis*. 2017;215(1):28-36. doi: 10.1093/infdis/jw282.
- Castanheira M, Farrell SE, Deshpande LM, Mendes RE, Jones RN. Prevalence of β -lactamase-encoding genes among *Enterobacteriaceae* bacteremia isolates collected in 26 U.S. hospitals: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2010). *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(7):3012-20. doi: 10.1128/AAC.02252-12.
- Hooper DC, Jacoby GA. Mechanisms of drug resistance: quinolone resistance. *Ann N Y Acad Sci*. 2015;1354(1):12-31. doi: 10.1111/nyas.12830.
- Von Wintersdorff CJ, Penders J, van Niekerk JM, Mills ND, Majumder S, van Alphen LB, et al. Dissemination of Antimicrobial Resistance in Microbial Ecosystems through Horizontal Gene Transfer. *Front Microbiol*. 2016;(7):173. doi: 10.3389/fmicb.2016.00173.
- Salmanov AG, Hobzey MK, Marievsky VF. Antibiotic resistance of *Escherichia coli* clinical strains in Ukrainian surgical department in 2010. *Ukr Med Chasopys*. 2011;84(4):124-8.
- Sova S, Trilis O, Nurimanov K. Regional antibiotic resistance of the main uropathogens. *Health Man*. 2024;(1):16-25. doi: 10.30841/2786-7323.1.2024.303804.
- Huttner A, Kowalczyk A, Turjeman A, Babich T, Brossier C, Eliakim-Raz N, et al. Effect of 5-Day Nitrofurantoin vs Single-Dose Fosfomycin on Clinical Resolution of Uncomplicated Lower Urinary Tract Infection in Women: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018;319(17):1781-89. doi: 10.1001/jama.2018.3627.
- Aragón IM, Herrera-Imbroda B, Queipo-Ortuño MI, Castillo E, Del Moral JS, Gómez-Millán J, et al. The Urinary Tract Microbiome in Health and Disease. *Eur Urol Focus*. 2018;4(1):128-38. doi: 10.1016/j.euf.2016.11.001.

Стаття надійшла до редакції 11.08.2025. – Дата першого рішення 25.08.2025. – Стаття подана до друку 26.09.2025

Сучасні методи верифікації раку передміхурової залози: порівняльний аналіз значення fusion-біопсії та мультифокальної пункційної біопсії

С. О. Возіанов¹, М. Д. Соснін¹, В. О. Шапринський², В. І. Горовий², В. В. Данилко¹,
М. А. Верба², В. М. Григоренко¹, Р. О. Данилець¹, Є. І. Афанас'єв¹

¹ДУ «Інститут урології ім. акад. О. Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ

²Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова

Рак передміхурової залози (РПЗ) посідає провідні позиції у структурі захворюваності на злоякісні новоутворення серед чоловічого населення. При цьому спостерігається тенденція до збільшення як випадків захворюваності, так і смертності від цього виду раку. Мультифокальна пункційна біопсія (МФПБ) передміхурової залози з наступною гістологічною верифікацією на сьогодні є невід'ємною частиною діагностики раку, але досягнення в галузі мультипараметричної магнітно-резонансної томографії (мпМРТ) призвели до покращення виявлення пухлин передміхурової залози. Різноманіття доступних методів біопсії ставить перед клініцистом складне завдання вибору оптимальнішого з них, враховуючи клінічні дані пацієнта та можливості лікувальної установи.

Мета дослідження: порівняти частоту виявлення клінічно значущого РПЗ за даними fusion-біопсії та МФПБ передміхурової залози.

Матеріали та методи. У період із вересня 2023 по листопад 2024 року на базі ДУ «Інститут урології ім. акад. О. Ф. Возіанова НАМН України» було проведено ретроспективне рандомізоване порівняльне дослідження для оцінювання клінічної ефективності fusion-біопсії та МФПБ передміхурової залози. Відповідно до критеріїв включення в дослідження увійшли 202 пацієнти, які були розподілені на 2 групи. Досліджуваним першої (основної) групи (101 пацієнт) виконували fusion-біопсію передміхурової залози під контролем мпМРТ. Досліджуваним другої (контрольної) групи (101 пацієнт) – МФПБ передміхурової залози. Для оцінювання ефективності біопсій визначали такі показники: аналіз крові на загальний простатспецифічний антиген (ПСА) (нг/мл); об'єм передміхурової залози згідно з МРТ (см³); щільність ПСА (нг/мл/см³); локалізація вогнища ураження відповідно до МРТ; розмір вогнища ураження; доцільність виконання МРТ у виявленні РПЗ.

Результати. Основними факторами, що збільшують виявлення РПЗ за допомогою fusion-біопсії, є: загальний рівень ПСА в крові $\geq 9,44$ нг/мл ($p = 0,017$), щільність ПСА $\geq 0,16$ 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 залози. Основними факторами, що збільшують виявлення РПЗ за допомогою МФПБ, є: загальний рівень ПСА в крові $\geq 12,79$ нг/мл ($p = 0,044$), об'єм передміхурової залози $\geq 42,91$ см³ ($p = 0,019$), щільність ПСА $\geq 0,33$ нг/мл/см³ ($p = 0,027$), розмір патологічного вогнища передміхурової залози $\geq 10,74$ мм ($p = 0,045$) та розташування вогнища ураження в периферичній ділянці передміхурової залози ($p = 0,004$).

Висновки. На підставі результатів дослідження розроблено алгоритм діагностики РПЗ, згідно з яким усім пацієнтам перед біопсією необхідно виконувати мпМРТ. За наявності підозрілого вогнища потрібно проводити комбіновану біопсію, що складається з МР-прицільного методу (fusion-біопсія) та систематичного методу (МФПБ), що дає змогу збільшити виявлення клінічно значущого РПЗ на 10,9–14,5%.

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

Modern methods of prostate cancer verification: comparative analysis of the value of fusion biopsy and multifocal puncture biopsy

S. O. Vozianov, M. D. Sosnin, V. O. Shaprynskyi, V. I. Horovyi, V. V. Danylo, M. A. Verba,
V. M. Hryhorenko, R. O. Danylets, Y. I. Afanasiev

Prostate cancer (PC) occupies a leading position in the structure of the incidence of malignant neoplasms among the male population. In addition, there is a tendency to increase both the incidence and mortality from PC. Multifocal puncture biopsy (MFPB) of the prostate gland with subsequent histological verification is currently an integral part of the diagnosis of PC, but advances in the field of multiparametric magnetic resonance imaging (mpMRI) have led to improved detection of prostate tumors. The variety of available prostate biopsy methods poses a difficult task for the clinician to choose the most optimal one, taking into account the clinical data of the patient and the capabilities of the medical institution.

The objective: to compare the frequency of detection of clinically significant PC according to fusion biopsy and MFPB of the prostate.

Materials and methods. From September 2023 to November 2024, a retrospective randomized comparative study was conducted at the SI "Academician O. F. Vozianov Institute of Urology of NAMS of Ukraine" to assess the clinical effectiveness of

fusion biopsy and MFPB of the prostate gland. According to the inclusion criteria, the study included 202 patients who were divided into 2 groups. The first (main) group included 101 patients who underwent fusion biopsy of the prostate under the control of mpMRI. The second (control) group included 101 patients who underwent MFPB of the prostate. To assess the effectiveness of biopsies, the following indicators were determined: blood test for total prostate-specific antigen (PSA) (ng/mL); prostate volume according to magnetic resonance imaging (cm³); PSA density (ng/mL/cm³); localization of the lesion according to magnetic resonance imaging; size of the lesion; the need to perform of magnetic resonance imaging in detecting PC.

Results. The main factors that increase the detection of PC by fusion biopsy are: total blood PSA ≥ 9.44 ng/mL ($p = 0.017$), PSA density ≥ 0.16 ng/mL/cm³ ($p = 0.03$), prostate lesion size ≥ 9.31 mm ($p = 0.025$), and lesion location in the peripheral prostate ($p = 0.006$). Factors that do not affect the detection of PC by fusion biopsy: prostate volume and lesion location in the transitional prostate. The main factors that increase the detection of PC using MFPB are: total blood PSA ≥ 12.79 ng/mL ($p = 0.044$), prostate volume ≥ 42.91 cm³ ($p = 0.019$), PSA density ≥ 0.33 ng/mL/cm³ ($p = 0.027$), prostate lesion size ≥ 10.74 mm ($p = 0.045$), and lesion location in the peripheral prostate ($p = 0.004$).

Conclusions. Based on the results of the study, an algorithm for diagnosing PC has been developed, according to which all patients should undergo mpMRI before biopsy. In the presence of a suspicious lesion, a combined biopsy should be performed, consisting of an MR-targeted method (fusion biopsy) and a systematic method (MFPB), which allows to increase the detection of clinically significant PC by 10.9–14.5%.

Keywords: prostate cancer, magnetic resonance imaging, fusion image, multifocal puncture biopsy.

Рак передміхурової залози (РПЗ) посідає провідні позиції у структурі захворюваності на злоякісні новоутворення серед чоловічого населення віком понад 60 років [1]. При цьому спостерігається тенденція до збільшення як випадків захворюваності, так і смертності від РПЗ [1, 2]. Показник захворюваності досягає максимальних значень у вікових групах 70–74 та 80–84 роки. Починаючи з вікової категорії 50–54 роки й до 70–74 років, у кожній старшій групі рівень захворюваності зростає у 2–3 рази. Як наслідок, в Україні ця патологія посідає третє місце у структурі чоловічої захворюваності віком 55–74 роки та перше місце у віковій групі старше 75 років [3]. У 2022 р. у світі виявлено майже 1,5 млн випадків РПЗ, а летальність становила 396 792 випадки [2, 4]. За прогнозами науковців, до 2050 р. захворюваність на РПЗ зросте приблизно до 2,9 млн випадків через старіння та збільшення кількості населення планети [5]. В Україні за 2022 р. поширеність РПЗ сягала 6806 випадків. Летальність протягом року з моменту виявлення залишається значною – 2553 випадки [6]. Існує потреба в покращенні діагностичних підходів для раннього та ефективного виявлення РПЗ. Європейська асоціація урології (European Association of Urology – EAU) рекомендує розпочинати скринінг РПЗ у віці 40–45 років [7].

Відмінною рисою РПЗ, попри активне впровадження в клінічну практику алгоритмів раннього виявлення, залишається висока частка пухлин, діагнованих на пізніх стадіях [8, 9].

Основним методом діагностики РПЗ є біопсія передміхурової залози [10]. На сьогодні, згідно з рекомендаціями EAU, основними показаннями до біопсії є: підвищення рівня простатспецифічного антигену (ПСА) та/або патологічні зміни, виявлені під час пальцевого ректального дослідження (ПРД) передміхурової залози та/або за допомогою магнітно-резонансної томографії (МРТ) з використанням шкали PI-RADS v2 (Prostate Imaging Reporting and Data System) [11]. Стандартним методом гістологічної верифікації залишається мультифокальна пункційна біопсія (МФПБ) під ультразвуковим контролем [12, 13]. Водночас МРТ рекомендовано виконувати пацієнтам і з уже встановленим діагнозом РПЗ з метою оцінювання локалізації та поширеності пухлинного ураження [14, 15]. Цей алгоритм запобігає гіпер-

діагностиці клінічно незначущого РПЗ; знижує ризик гіподіагностики РПЗ, локалізованого в апікальній або передній ділянці передміхурової залози [16–18]. До того ж виконання стандартної біопсії може не забезпечувати потрібної якості гістологічного матеріалу, а також призводити до зміни тактики лікування після проведеного радикального втручання [19–22].

Впровадження у клінічну практику мультипараметричної МРТ (мпМРТ) дало змогу суттєво оптимізувати алгоритм діагностики РПЗ, який згодом назвали «шлях МРТ». Зміна показань до виконання біопсії дозволило скоротити їх виконання на 30% [23]. Таким чином, «шлях МРТ» допомагає значно зменшити кількість виконуваних «непотрібних» біопсій, знизити діагностику клінічно незначущого РПЗ, при цьому зберігаючи високі показники виявлення клінічно значущих форм РПЗ.

Подальше вдосконалення алгоритму призвело до активного впровадження в клінічну практику прицільних методів біопсії, заснованих на результатах мпМРТ [24]. Нині оптимальнішим методом МР-прицільної біопсії передміхурової залози є fusion-біопсія.

Отже, різноманіття доступних методів біопсії передміхурової залози ставить перед клініцистом складне завдання вибору оптимальнішого з них, враховуючи клінічні дані пацієнта та можливості лікувальної установи. Рішенням є вдосконалення алгоритму діагностики РПЗ за допомогою визначення чіткіших показань до виконання кожного методу біопсії, на основі результатів їх комплексного порівняння.

Мета дослідження: порівняти частоту виявлення клінічно значущого РПЗ за даними fusion-біопсії та МФПБ передміхурової залози.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У період із вересня 2023 по листопад 2024 року на базі ДУ «Інститут урології ім. акад. О. Ф. Возіанова НАМН України» було проведено ретроспективне рандомізоване порівняльне дослідження для оцінювання клінічної ефективності fusion-біопсії та МФПБ передміхурової залози. Дослідження виконано відповідно до етичних норм Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи проведення наукових досліджень за участю людини» від 2013 р.

У дослідження увійшли хворі відповідно до таких критеріїв: вік пацієнтів від 45 до 75 років; підвищений рівень ПСА (понад 4 нг/мл) та/або виявлення змін, підозрілих щодо РПЗ під час ПРД, мпМРТ та/або трансректального ультразвукового дослідження (трУЗД). Критеріями виключення були виявлені алергічні реакції або небажані ефекти, що вимагають припинення дослідження, та пацієнти, які під час дослідження за власним бажанням відмовилися від подальшої участі в ньому.

Відповідно до критеріїв включення в дослідження увійшли 202 пацієнти, які були розподілені на 2 групи. До першої (основної) групи увійшов 101 пацієнт – виконували fusion-біопсію передміхурової залози. До другої (контрольної) групи увійшов 101 хворий – виконували МФПБ передміхурової залози.

У всіх пацієнтів для оцінювання ефективності методів біопсії в діагностиці РПЗ визначали такі показники: концентрацію ПСА в крові (нг/мл); об'єм передміхурової залози згідно з МРТ (см³); щільність ПСА (відношення загального ПСА до об'єму передміхурової залози, нг/мл/см³); локалізацію вогнища ураження згідно з МРТ; розмір вогнища ураження відповідно до МРТ.

Статистична обробка матеріалів і результатів дослідження проведена за допомогою пакета прикладних програм Statistica (StatSoft Inc., США). Отримані дані подані у вигляді $M \pm \sigma$, де M – середнє значення, σ – стандартне відхилення.

Для визначення статистичної різниці показників використовували критерій Стюдента, χ^2 -критерій та точний критерій Фішера. Статистично значущою вважали різницю при $p < 0,05$.

Доведена ефективність мпМРТ у діагностиці РПЗ була використана нами як стандартний протокол. Для підвищення відтворення результатів мпМРТ викорис-

товували систему сегментації передміхурової залози PI-RADS v2 [25]. Опис локалізації підозрілого вогнища базувався на зональній анатомії передміхурової залози, що запропонована McNeal [26]. Клінічно значущим вважався РПЗ групи ISUP ≥ 3 (International Society of Urological Pathology) або з максимальною довжиною ураження (maximum cancer core length) ≥ 6 мм.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Усього в дослідження включено 202 учасники: 163 (80,7%) з них раніше не виконували біопсію, а 39 (19,3%) пацієнтів отримали негативний результат попередньої біопсії передміхурової залози. При цьому 37 (18,3%) пацієнтам була виконана МФПБ, а 2 (1%) хворим – апаратна fusion-біопсія під контролем мпМРТ.

Середній вік становив $63,7 \pm 7,6$ року; рівень ПСА – $20,98 \pm 7,87$ нг/мл; об'єм передміхурової залози – $53,87 \pm 13,89$ см³ та щільність ПСА – $0,45 \pm 0,18$ нг/мл/см³. У 14 (6,9%) пацієнтів зазначений обтяжений сімейний анамнез щодо РПЗ, у 32 (15,8%) виявлено підозріле вогнище під час проведення ПРД, а в 56 (27,7%) – під час проведення трУЗД.

Загалом вогнища ураження передміхурової залози розташовувалися таким чином: у ділянці верхівки – у 34 (16,8%), у середній третині – у 136 (67,3%), у ділянці основи – у 32 (15,9%) випадках. Вогнища переважно були локалізовані в периферичній ділянці – у 135 (66,8%), у транзиторній – у 54 (26,7%), а в 10 (5%) та 3 (1,5%) пацієнтів вогнища верифіковані в центральній ділянці та фібромускулярній стромі відповідно. Середній діаметр вогнища ураження під час проведення мпМРТ становив $18,6 \pm 8,6$ мм. Розширена характеристика пацієнтів основної та контрольної груп наведена в табл. 1.

Таблиця 1

Характеристика пацієнтів основної та контрольної груп

Параметри порівняння	Основна група (n = 101)	Контрольна група (n = 101)	p
Середній вік, роки	$62,8 \pm 7,4$	$64,6 \pm 7,8$	$> 0,05$
Середній рівень ПСА, нг/мл	$13,59 \pm 7,89$	$28,36 \pm 7,84$	$< 0,05$
Середній об'єм ПЗ, см ³	$59,44 \pm 9,25$	$55,34 \pm 9,18$	$< 0,05$
Середнє значення щільності ПСА, нг/мл/см ³	$0,28 \pm 0,17$	$0,62 \pm 0,19$	$> 0,05$
Сімейний анамнез РПЗ, n (%)	8 (7,9)	6 (5,9)	$> 0,05$
Підозріле вогнище за даними ПРД, n (%)	14 (13,9)	18 (17,8)	$> 0,05$
Підозріле вогнище за даними трУЗД, n (%)	30 (29,7)	26 (25,7)	$> 0,05$
Розмір підозрілого вогнища, мм	$17,40 \pm 8,09$	$19,83 \pm 9,10$	$< 0,05$
Локалізація патологічного вогнища в ПЗ за даними мпМРТ			
Верхівка ПЗ, n (%)	15 (14,8)	19 (18,8)	$> 0,05$
Середня третина ПЗ, n (%)	69 (68,3)	67 (66,3)	$> 0,05$
Основа ПЗ, n (%)	17 (16,8)	15 (14,8)	$> 0,05$
Периферична ділянка, n (%)	75 (74,3)	60 (59,4)	$> 0,05$
Транзиторна ділянка, n (%)	22 (21,8)	32 (31,7)	$> 0,05$
Центральна ділянка, n (%)	2 (2)	8 (7,9)	$> 0,05$
Фібромускулярна ділянка, n (%)	2 (2)	1 (1)	$> 0,05$

Примітки: ПСА – простатспецифічний антиген; ПРД – пальцеве ректальне дослідження; трУЗД – трансректальне ультразвукове дослідження; РПЗ – рак передміхурової залози; ПЗ – передміхурова залоза; мпМРТ – мультипараметрична магнітно-резонансна томографія.

Таблиця 2

Розподіл пацієнтів відповідно до патогістологічного діагнозу

Група обстежених пацієнтів	Варіанти гістологічних висновків	Кількість пацієнтів	
		абс.	%
Основна група (n = 101)	Ацинарна аденокарцинома	73	72,3
	АДАП	16	15,8
	ДГПЗ	12	11,9
Контрольна група (n = 101)	Ацинарна аденокарцинома	74	73,3
	АДАП	4	3,9
	ДГПЗ	23	22,8

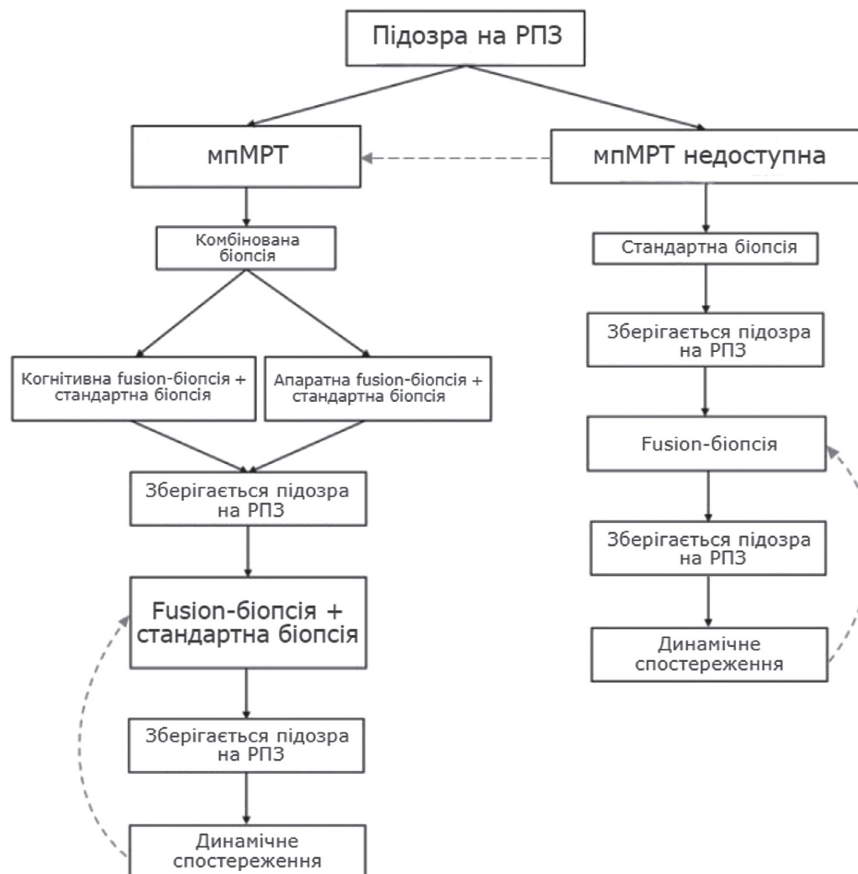
Примітки: АДАП – атипова дрібноацинарна проліферація; ДГПЗ – доброякісна гіперплазія передміхурової залози.

Середній час тривалості fusion-біопсії, яка складається з апаратного суміщення даних мпМРТ з даними трУЗД, підготовки пацієнта, знеболення та безпосереднього виконання біопсії, становив $52,4 \pm 18,6$ хв, а МФПБ – $44,2 \pm 15,6$ хв. У пацієнтів основної групи виконували 9 пункцій передміхурової залози під fusion-контролем, а у хворих контрольної групи – 12 пункцій. Варто зазначити, що у пацієнтів основної та контрольної груп по 5 біоптатів було відібрано за межами вогнища ураження. Такий принцип проведення біопсії обумовлений тим, щоб визначити ймовірність мультифокального характеру РПЗ. Результати патогістологічного дослідження подані в табл. 2.

При порівнянні частоти випадків недіагностованого РПЗ ми встановили, що МФПБ характеризувалася більшою кількістю недіагностованого РПЗ порівняно з fusion-біопсією ($p > 0,05$).

Виявлення клінічно значущого РПЗ є вищим під час виконання fusion-біопсії при порівнянні з МФПБ ($p > 0,05$).

Основні предиктори, що збільшують виявлення РПЗ за допомогою fusion-біопсії: загальний рівень ПСА в крові $\geq 9,44$ нг/мл ($p = 0,017$), щільність ПСА $\geq 0,16$ нг/мл/см³ ($p = 0,03$), розмір патологічного вогнища $\geq 9,31$ мм ($p = 0,025$) та розташування вогнища ураження в периферичній ділянці передміхурової



Діагностичний алгоритм для пацієнтів із підозрою на РПЗ

залози ($p = 0,006$). Факторами, що не впливають на виявлення РПЗ за допомогою fusion-біопсії, є: об'єм передміхурової залози та локалізація вогнища ураження в транзитній ділянці залози.

Основними факторами, що збільшують виявлення РПЗ за допомогою МФПБ, є: загальний рівень ПСА в крові $\geq 12,79$ нг/мл ($p = 0,044$), об'єм передміхурової залози $\geq 42,91$ см³ ($p = 0,019$), щільність ПСА $\geq 0,33$ нг/мл/см³ ($p = 0,027$), розмір патологічного вогнища залози $\geq 10,74$ мм ($p = 0,045$) та розташування вогнища ураження в периферичній ділянці передміхурової залози ($p = 0,004$).

Під час нашого дослідження отримані дані збігаються з даними іноземних джерел, які рекомендують пацієнтам перед проведенням біопсії передміхурової залози виконувати мпМРТ. Це дає змогу збільшити виявлення клінічно значущого РПЗ на 14,5% (з 81 до 95,5%) у випадку fusion-біопсії, на 10,9% (з 83 до 93,9%) – у випадку МФПБ [27].

На основі результатів дослідження було розроблено алгоритм діагностики РПЗ, згідно з яким за підозри на РПЗ після проходження обстеження, що включає визначення рівня ПСА в крові, ПРД та тРУЗД, пацієнту необхідно провести мпМРТ.

За наявності у передміхуровій залозі підозрілого вогнища ураження пацієнту потрібно виконати комбіновану біопсію залози, що передбачає застосування МР-прицільного (fusion-біопсія) та систематичного методів (МФПБ). У разі негативного результату біопсії та збереженого ризику РПЗ, слід проводити динамічне спостереження і повторну комбіновану біопсію.

За неможливості проведення мпМРТ та підозри на РПЗ первинно виконують МФПБ. У разі негативного результату та ризику РПЗ, що зберігається, проводять

fusion-біопсію. При її негативному результаті та збереженому ризику РПЗ рекомендовано динамічне спостереження та повторну fusion-біопсію (рисунок).

ВИСНОВКИ

1. Виявлення РПЗ при проведенні біопсії залози під fusion-контролем виявилось достовірно вищим, ніж при МФПБ залози.

2. Основними факторами, що збільшують виявлення РПЗ за допомогою fusion-біопсії, є: загальний рівень ПСА в крові $\geq 9,44$ нг/мл ($p = 0,017$), щільність ПСА $\geq 0,16$ 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 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 залози.

3. Основними факторами, що збільшують виявлення РПЗ за допомогою МФПБ, є: загальний рівень ПСА в крові $\geq 12,79$ нг/мл ($p = 0,044$), об'єм передміхурової залози $\geq 42,91$ см³ ($p = 0,019$), щільність ПСА $\geq 0,33$ нг/мл/см³ ($p = 0,027$), розмір патологічного вогнища передміхурової залози $\geq 10,74$ мм ($p = 0,045$) та розташування вогнища ураження в периферичній ділянці залози ($p = 0,004$).

4. На підставі результатів дослідження розроблений алгоритм діагностики РПЗ, згідно з яким усім пацієнтам перед біопсією необхідно виконувати мпМРТ. За наявності підозрілого вогнища рекомендують комбіновану біопсію, що передбачає застосування МР-прицільного (fusion-біопсія) та систематичного методів (МФПБ). Це дає змогу збільшити виявлення клінічно значущого РПЗ на 10,9–14,5%.

Відомості про авторів

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

ORCID: 0000-0003-3782-0902

Соснін Микола Дмитрович – ДУ «Інститут урології ім. акад. 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 ім. М. І. Пирогова; тел.: (0432) 55-39-10. E-mail: surgery1@vnmdu.edu.ua

ORCID: 0000-0002-3890-6217

Горовий Віктор Іванович – Вінницький національний медичний університет ім. 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 ім. акад. О. Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ; тел.: (044) 486-99-84. E-mail: danylkovolodymir@gmail.com

ORCID: 0009-0008-5458-5450

Верба Михайло Анатолійович – Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова; тел.: (067) 918-49-09. E-mail: mykhailoverba.vnmdu@gmail.com

ORCID: 0009-0005-7789-4027

Григоренко В'ячеслав Миколайович – ДУ «Інститут урології ім. акад. О. Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ. E-mail: grygorenkosl@gmail.com

ORCID: 0000-0003-3282-3709

Данилець Ростислав Олегович – ДУ «Інститут урології ім. акад. О. Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ. E-mail: danyletsmd@gmail.com

ORCID: 0000-0001-5381-4495

Афанас'єв Євгеній Ігорович – ДУ «Інститут урології ім. акад. О. Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ. E-mail: evhenii.afanasev@gmail.com

ORCID: 0000-0003-1103-8971

Information about the authors

- Vozianov Sergii O.** – SI “Academician O. F. Vozianov Institute of Urology of NAMS of Ukraine”, Kyiv. *E-mail:* prof.vozianov@gmail.com
ORCID: 0000-0003-3782-0902
- Sosnin Mykola D.** – SI “Academician O. F. Vozianov Institute of Urology of NAMS of Ukraine”, Kyiv; tel.: (044) 486-99-84. *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@vnmu.edu.ua
ORCID: 0000-0002-3890-6217
- Horovyi Viktor I.** – National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya; tel.: (0432) 55-39-10. *E-mail:* gorovijviktor@gmail.com
ORCID: 0000-0003-4911-5151
- Danylko Volodymyr V.** – SI “Academician O. F. Vozianov Institute of Urology of NAMS of Ukraine”, Kyiv; tel.: (044) 486-99-84. *E-mail:* danylkovolodymir@gmail.com
ORCID: 0009-0008-5458-5450
- Verba Mykhailo A.** – National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya; tel.: (067) 918-49-09. *E-mail:* mykhailoverba.vnmu@gmail.com
ORCID: 0009-0005-7789-4027
- Hryhorenko Viacheslav M.** – SI “Academician O. F. Vozianov Institute of Urology of NAMS of Ukraine”, Kyiv. *E-mail:* grygorenkosl@gmail.com
ORCID: 0000-0003-3282-3709
- 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
- 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

ПОСИЛАННЯ

- Berggren O, Pekala KR, Matsoukas K, Fainberg J, Mungovan SF, Bratt O, et al. 2022 Update on Prostate Cancer Epidemiology and Risk Factors – A Systematic Review. *Eur Urol*. 2023;84(2):191-206. doi: 10.1016/j.eururo.2023.04.021.
- 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.
- Fedorenko ZP, Sumkina OV, Horokh YeL. Cancer in Ukraine, 2020–2021. Morbidity, mortality, indicators of oncological service activity: Bulletin of the National Cancer Registry of Ukraine No. 23 [Internet]. Kyiv: National Cancer Registry of Ukraine; 2022. 129 p. Available from: http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_23/index.htm.
- Schaefer 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*. 2025;87(3):302-13. doi: 10.1016/j.eururo.2024.11.013.
- World Health Organization. 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. Cancer in Ukraine, 2022–2023 Incidence, mortality, indicators of oncological service activity [Internet]. In: Bulletin of the National Cancer Registry of Ukraine No. 25. Kyiv: National Cancer Registry of Ukraine (NKRU); 2024. 132 p. Available from: http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_25/index.htm.
- Carlsson S, Assel M, Ulmert D, Gerdtsen A, Hugosson J, Vickers A, et al. Screening for Prostate Cancer Starting at Age 50–54 years. A Population-based Cohort Study. *Eur Urol*. 2017;71(1):46-52. doi: 10.1016/j.eururo.2016.03.026.
- Abodunrin F, Adeoye O, Masih D, Nelson N, Silberstein TP, Tupper C. Late-stage prostate cancer and associated socioeconomic and demographic factors: A National Cancer Database Study. *J Clin Oncol*. 2023;41(16):91-2. doi: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.e17115.
- Schmanke K, Okut H, Ablah E. Trends for Stage and Grade Group of Prostate Cancer in the US (2010–2016). *Urology*. 2021;149:110-16. doi: 10.1016/j.urology.2020.11.022.
- Kononenko OA, Havryliuk OM, Voylenko OA, Stakhovsky OE, Pikul MV, Vitruk YV, et al. Peculiarities of early prostate cancer diagnostics. *Clin Oncol*. 2022;12(3-4):1-3. doi: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.47-3.29105.
- Comford P, Tilki D, van den Bergh RCN, Eberli D, De Meerleer G, De Santis M, et al. EAU guidelines on prostate cancer 2024 [Internet]. Arnhem, The Netherlands: EAU Guidelines Office; 2024. 254 p. Available from: <https://uroweb.org/guidelines/prostate-cancer>.
- Moe A, Hayne D. Transrectal ultrasound biopsy of the prostate: does it still have a role in prostate cancer diagnosis? *Transl Androl Urol*. 2020;9(6):3018-24. doi: 10.21037/tau.2019.09.37.
- Li P, Ni P, Kombak FE, Wolters E, Haines GK, Si Q. Targeted biopsy added to systematic biopsy improves cancer detection in prostate cancer screening. *Int J Clin Exp Pathol*. 2024;17(5):173-81. doi: 10.62347/JHY2053.
- Lin Y, Johnson LA, Fennesy FM, Turkbey B. Prostate Cancer Local Staging with Magnetic Resonance Imaging. *Radiol Clin North Am*. 2024;62(1):93-108. doi: 10.1016/j.rcl.2023.06.010.
- Michael J, Neuzil K, Altun E, Bjurlin MA. Current Opinion on the Use of Magnetic Resonance Imaging in Staging Prostate Cancer: A Narrative Review. *Cancer Manag Res*. 2022;14:937-51. doi: 10.2147/CMAR.S283299.
- Rosenkrantz AB, Taneja SS. Prostate MRI can reduce overdiagnosis and overtreatment of prostate cancer. *Acad Radiol*. 2015;22(8):1000-6. doi: 10.1016/j.acra.2015.02.006.
- Cata ED, Andras I, Telecan T, Tamas-Szora A, Coman RT, Stanca DV, et al. MRI-targeted prostate biopsy: the next step forward! *Med Pharm Rep*. 2021;94(2):145-57. doi: 10.15386/mpr-1784.
- Massanova M, Barone B, Caputo VF, Napolitano L, Ponsiglione A, Del GF, et al. The detection rate for prostate cancer in systematic and targeted prostate biopsy in biopsy-naive patients, according to the localization of the lesion at the mpMRI: A single-center retrospective observational study. *Prostate*. 2024;84(13):1234-43. doi: 10.1002/pros.24761.
- Goel S, Shoag JE, Gross MD, Al Hussein Al Awamlh B, Robinson B, Khani F, et al. Concordance Between Biopsy and Radical Prostatectomy Pathology in the Era of Targeted Biopsy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Oncol*. 2020;3(1):10-20. doi: 10.1016/j.euo.2019.08.001.
- Guimarães T, Gil M, Medeiros M, Andrade V, Guerra J, Pinheiro H, et al. Magnetic resonance imaging target fusion biopsy vs. transrectal ultrasound-guided biopsy – A comparative study of ISUP score upgrading risk in the final radical prostatectomy specimen. *Arch Ital Urol Androl*. 2022;94(3):278-84. doi: 10.4081/aiaa.2022.3.278.
- Bullock N, Simpkin A, Fowler S, Varma M, Kynaston H, Narahari K. Pathological upgrading in prostate

- cancer treated with surgery in the United Kingdom: trends and risk factors from the British Association of Urological Surgeons Radical Prostatectomy Registry. *BMC Urol.* 2019;19(1):94. doi: 10.1186/s12894-019-0526-9.
22. Loghin A, Popelea MC, Nechifor-Boilă IA, Borda A. Systematic Biopsy vs. Prostatectomy: Evaluating Correlations and Grading Discrepancies in Prostate Cancer. *Cureus.* 2024;16(8):e68075. doi: 10.7759/cureus.68075.
23. Drost FH, Osses DF, Nieboer D, Steyerberg EW, Bangma CH, Roobol MJ, et al. Prostate MRI, with or without MRI-targeted biopsy, and systematic biopsy for detecting prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;4(4):CD012663. doi: 10.1002/14651858.CD012663.pub2.
24. Mottet N, Cornford P, van den Bergh RCN, EAU - EANM - ESTRO - ESUR - ISUP - SIOG guidelines on prostate cancer. Arnhem, The Netherlands: EAU Guidelines Office; 2022. 229 p.
25. 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.
26. McNeal JE. The zonal anatomy of the prostate. *Prostate.* 1981;2(1):35-49. doi: 10.1002/pros.2990020105.
27. Wei C, Szewczyk-Bieda M, Bates AS, Donnan PT, Rauchhaus P, Gandy S, et al. Multicenter Randomized Trial Assessing MRI and Image-guided Biopsy for Suspected Prostate Cancer: The MULTIPROS Study. *Radiology.* 2023;308(1):e221428. doi: 10.1148/radiol.221428.

Стаття надійшла до редакції 21.07.2025. – Дата першого рішення 31.07.2025. – Стаття подана до друку 09.09.2025

Вплив клінічних досліджень на систему охорони здоров'я України під час війни: регуляторні зміни, організаційні інновації

В. М. Михальчук, Н. П. Гончарук

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

Актуальність проведення клінічних досліджень (КД) зумовлена їхньою ключовою роллю в розвитку сучасної медицини та охорони здоров'я.

Мета дослідження: узагальнити вплив КД на систему охорони здоров'я України в умовах повномасштабної війни, окреслити регуляторні трансформації, організаційні моделі продовження КД, виклики етики та безпеки, а також наслідки для доступу пацієнтів до інноваційних видів терапії й стійкості системи.

Матеріали та методи. У роботі використано методи аналітичного огляду наукових публікацій, міжнародних рекомендацій, нормативно-правових актів Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України, а також звітів Державного експертного центру (ДЕЦ) МОЗ України. Джерела відбирали за критеріями актуальності (2020–2025), наявності даних щодо впливу кризових умов на клінічні дослідження та сфери їхнього застосування. Виконано нарративний огляд нормативно-правових актів, аналітичних звітів ДЕЦ МОЗ України, документів Європейського агентства з лікарських засобів (European Medicines Agency – EMA), Європейської комісії (European Commission / Ethics Committee), а також Групи координації клінічних досліджень (Clinical Trial Coordination Group – CTCG). Здійснено огляд публікацій у рецензованих журналах (The Lancet, JCO Global Oncology, Human Reproduction Update, Fertility and Sterility) та професійних звітів: Європейської онкологічної організації (European Cancer Organisation – ECO); Американського товариства клінічної онкології (American Society of Clinical Oncology); Міжнародної федерації товариств фертильності (International Federation of Fertility Societies – IFFS); Фонду ООН у галузі народонаселення (United Nations Population Fund – UNFPA).

Результати. Попри суттєве скорочення кількості активних КД у 2022–2023 рр., сектором здійснено певні кроки щодо адаптації завдяки прискореним експертизам, гармонізації порядку КД з європейськими вимогами, впровадженню ризик-орієнтованого та децентралізованого ведення, трансферу учасників і гнучкому моніторингу.

Висновки. Встановлено, що КД під час збройного конфлікту виконують подвійну роль: 1) забезпечують доступ пацієнтів до потенційно життєво необхідних втручань; 2) слугують драйвером регуляторної конвергенції та підвищення стійкості системи охорони здоров'я. У результаті проведеного огляду необхідні подальші кроки, що включають інституціоналізацію кризових протоколів, цифровізацію процедур, розвиток національної інфраструктури децентралізованих КД та міжнародну координацію даних.

Ключові слова: клінічні дослідження, війна, Україна, регуляторна гармонізація клінічних досліджень, децентралізовані клінічні дослідження, етика, охорона здоров'я, репродуктивне здоров'я, нормативно-правове забезпечення, соціально-медичні проблеми.

The impact of clinical trials on Ukraine's healthcare system during the war: regulatory changes, organizational innovations

V. M. Mykhalchuk, N. P. Honcharuk

The relevance of clinical trials (CTs) is determined by their key role in the development of modern medicine and healthcare.

The objective: to summarize the impact of CTs on the Ukrainian healthcare system in the context of a full-scale war, to outline regulatory transformations, organizational models for the continuation of CTs, ethical and security challenges, as well as the consequences for patient access to innovative therapies and system sustainability.

Materials and methods. The work used methods of analytical review of scientific publications, international recommendations, regulatory and legal acts of the Ministry of Health (MOH) of Ukraine, as well as reports of the State Expert Center (SEC) of the MOH of Ukraine. Sources were selected according to the criteria of relevance (2020–2025), availability of data on the impact of crisis conditions on CTs and their areas of application. A narrative review of regulatory legal acts, analytical reports of the SEC of the MOH of Ukraine, documents of the EMA (European Medicines Agency), the EC (European Commission / Ethics Committee), as well as the CTCG (Clinical Trial Coordination Group). A review of publications in peer-reviewed journals (The Lancet, JCO Global Oncology, Human Reproduction Update, Fertility and Sterility) and professional reports of ECO (European Cancer Organisation), American Society of Clinical Oncology (ASCO), IFFS (International Federation of Fertility Societies), UNFPA (United Nations Population Fund).

Results. Despite a significant reduction in the number of active CTs in 2022–2023, the sector has taken some steps to adapt through accelerated examinations, harmonization of the CT procedure with European requirements, the introduction of risk-based and decentralized management, participant transfer, and flexible monitoring.

Conclusions. It has been established that CTs during wartime perform a dual role: 1) ensure patient access to potentially life-saving interventions; 2) serve as a driver of regulatory convergence and increase the resilience of the healthcare system. The

review suggests that further steps are needed, including institutionalization of crisis protocols, digitalization of procedures, development of a national infrastructure of decentralized CTs, and international data coordination.

Keywords: clinical trials, war, Ukraine, regulatory harmonization of clinical trials, decentralized clinical trials, ethics, healthcare, reproductive health, regulatory and legal support, socio-medical issues.

Актуальність проведення клінічних досліджень (КД) зумовлена їхньою ключовою роллю в розвитку сучасної медицини та охорони здоров'я. Саме КД дають змогу оцінити безпеку та ефективність нових лікарських засобів і методів лікування ще до їхнього широкого застосування в клінічній практиці; підвищити якість медичної допомоги завдяки впровадженню інноваційних видів терапії, які проходять перевірку науковими методами; забезпечити доказову базу (evidence-based medicine) для прийняття рішень лікарями та органами охорони здоров'я; сприяти доступу пацієнтів до новітніх технологій і препаратів, які ще не доступні на ринку; розвивати науковий та економічний потенціал країни, оскільки їх проведення стимулює наукову співпрацю, інвестиції у фармацевтичний сектор і створення нових робочих місць; удосконалювати профілактику та лікування рідкісних і складних захворювань, для яких звичайна терапія є обмеженою або малоефективною [1]. Таким чином, КД мають не лише медичну, а й соціально-економічну значущість. До 2022 р. Україна була важливим регіональним хабом КД, насамперед в онкології, неврології, кардіології та репродуктивній медицині. Повномасштабне вторгнення спричинило миттєві ризики для безперервності КД: руйнування ланцюгів постачання досліджуваних лікарських засобів, переміщення пацієнтів і персоналу, обмеження моніторингу, фрагментацію джерельної документації та підвищення регуляторного навантаження [5, 17, 18]. Водночас сфера КД продемонструвала адаптивність – запрацювали механізми термінових змін до клінічних протоколів, тимчасового призупинення набору, трансферу учасників за кордон [6, 7], а також дистанційного спостереження та домашньої доставки досліджуваних лікарських засобів у безпечних умовах [15, 19, 20].

Мета дослідження: узагальнити вплив КД на систему охорони здоров'я України в умовах повномасштабної війни, окреслити регуляторні трансформації, організаційні моделі продовження КД, виклики етики та безпеки, а також наслідки для доступу пацієнтів до інноваційних видів терапії й стійкості системи.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У роботі використано методи аналітичного огляду наукових публікацій, міжнародних рекомендацій, нормативно-правових актів Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України, а також звітів Державного експертного центру (ДЕЦ) МОЗ України. Джерела відбирали за критеріями актуальності (2020–2025 рр.), наявності даних щодо впливу кризових умов на КД та сфери їхнього застосування. Виконано наративний огляд нормативно-правових актів, аналітичних звітів ДЕЦ МОЗ України, документів Європейського агентства з лікарських засобів (European Medicines Agency – ЕМА), яке відповідає за наукову оцінку, нагляд і контроль за безпекою лікарських засобів в Європейському Союзі (ЄС), Європейської комісії (European

Commission / Ethics Committee), що затверджує проведення досліджень та видає остаточний дозвіл на маркетинг нового препарату після оцінювання ЕМА, а також Групи координації клінічних досліджень (Clinical Trial Coordination Group – CTCG), яка функціонує при ЕМА для узгодження процесів оцінювання, гармонізації вимог і регуляторного нагляду за проведенням КД у країнах ЄС. Здійснено огляд публікацій у рецензованих журналах (The Lancet, JCO Global Oncology, Human Reproductive Update, Fertility and Sterility) та професійних звітів: Європейської онкологічної організації (European Cancer Organisation – ECO), яка об'єднує різні європейські товариства, професійні асоціації та пацієнтські організації для координації політики та досліджень у сфері раку; Американського товариства клінічної онкології (American Society of Clinical Oncology – ASCO) – одного з найбільших і найвпливовіших у світі об'єднань онкологів, яке проводить щорічні конгреси та формує клінічні рекомендації з лікування раку; Міжнародної федерації товариств фертильності (International Federation of Fertility Societies – IFFS), що об'єднує національні та регіональні товариства, які працюють у сфері репродуктивної медицини, допоміжних репродуктивних технологій, лікування безпліддя та збереження репродуктивного здоров'я; Фонду ООН у галузі народонаселення (United Nations Population Fund – UNFPA), який працює у сферах репродуктивного здоров'я, планування сім'ї, зниження материнської та дитячої смертності, протидії гендерному насильству, а також у програмах підтримки уразливих груп населення.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Попри безпрецедентні виклики, пов'язані зі збройною агресією, українська спільнота КД зберегла баланс між науковою валідністю та безпекою учасників [21, 22]. В онкології та репродуктивній медицині КД стали єдиним шляхом доступу до інноваційних видів терапії [12, 15, 23]. Гнучкі підходи – ризик-орієнтований моніторинг, децентралізовані моделі, використання surrogate endpoints у репродуктивних дослідженнях – сприяли мінімізації втрати даних [16, 24]. Водночас залишаються виклики: недостатня інфраструктура для антиретровірусної терапії у кризових умовах [14, 25], відсутність єдиного реєстру відхилень, нерівність у доступі для внутрішньо переміщених осіб (ВПО) [7, 26].

Стосовно регуляторних змін та інституційної адаптації вжито заходів щодо гармонізації з європейськими підходами шляхом оновлення у 2023 р. Порядку проведення КД, затвердженого наказом МОЗ України від 07.06.2023 № 1034 і внесення змін до наказу МОЗ України «Порядок проведення КД лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань» та «Типове положення про комісії з питань етики при

лікувально-профілактичних закладах, в яких проводять клінічні випробування» від 23.09.2009 р. № 690 [6, 27]. Це дало можливість скоротити терміни спеціалізованої експертизи та привести процедури у відповідність до вимог Регламенту (ЄС) № 536/2014 [4]. Гнучкість управлінських рішень під час воєнного стану пояснюється тим, що Європейські регулятори та ЄТСГ розробили рекомендації щодо трансферу учасників КД з України до інших країн [5, 7], за умови пріоритету безпеки й безперервного доступу до терапії. Оперативні рішення ДЕЦ у 2022–2023 рр., який системно акумулював інформацію про стан КД [11, 17], відображали підходи до призупинення, дострокових припинень, переведення учасників, маршрутизації поставок і гнучкого моніторингу.

Так звана динаміка портфеля КД і доступ пацієнтів до інновацій прослідковується в скороченні КД та їх стабілізації. У 2023 р. кількість активних КД зменшилася порівняно з довоєнним періодом [18, 28]. Водночас частина міжнародних протоколів продовжувала виконуватися у модифікованому форматі (дистанційні візити, альтернативні місця процедур) [34]. Онкологія стала маркером потреб, а саме: онкологічні КД забезпечували доступ до сучасних таргетних та імунотерапій [12, 13]. Для переміщених осіб було розроблено міжнародні механізми продовження лікування, зокрема повторне отримання інформованої згоди (re-take of consent), дистанційний фармаконагляд, нові логістичні маршрути постачання досліджуваних лікарських засобів (Investigational Medicinal Product – IMP).

Організаційні інновації у сфері забезпечення проведення КД в умовах збройної агресії полягали у впровадженні ризик-орієнтованого моніторингу: поєднання централізованої аналітики, таргетованих візитів і дистанційного аналізу первинних даних (source data review) [8–10]; застосуванні децентралізованих та гібридних методів КД – телемедичні консультації, домашні візити, локальні лабораторії [15, 16, 21]; змін у логістиці IMP, що включали ротацію складів, страхування запасів, маршрутизацію поставок [17, 28].

З початком повномасштабного вторгнення у сфері КД виникли етичні та правові виклики. Наприклад, у рамках пріоритету безпеки з'явилася необхідність повторного оцінювання інформованої згоди, програм доступу пацієнтів до лікарських засобів, які ще не зареєстровані, але перебувають на стадії КД або очікують на регуляторне схвалення, і застосовується для пацієнтів із тяжкими, загрозливими для життя або рідкісними захворюваннями, коли немає ефективних затверджених методів лікування (compassionate use). Крім того, зазнала змін концепція контролюваного екстреного застосування незареєстрованих або досліджуваних втручань (Monitored Emergency Use of Unregistered and Investigational Interventions – MEURI), розроблена Всесвітньою організацією охорони здоров'я, що передбачає отримання інформованої згоди пацієнта, незалежний етичний нагляд, систематичний збір даних для подальшого оцінювання ефективності та безпеки.

Виникла оперативна необхідність змін у методології КД, оскільки стало бракувати частини інформації, яку планували зібрати (missing data), та прозорих ста-

тистичних даних [10]. Це було зумовлено ситуаціями, коли пацієнти не з'являлися на візити (наприклад, для вимірювання артеріального тиску, здачі необхідних аналізів, проведення магнітно-резонансної терапії тощо), достроково припиняли участь у дослідженні, виникали технічні проблеми – втрата результатів лабораторних чи електронних записів, а також неповне заповнення анкет, опитувальників, щоденників хворих.

У зв'язку з цим постала потреба у посиленні ролі Комісії з етики у контролі за суттєвими поправками та транснаціональними моделями проведення КД [5, 29].

Вплив воєнних дій на якість КД у сфері репродуктивного здоров'я проявився в таких аспектах: перерваність програм допоміжних репродуктивних технологій та антиретровірусної терапії, оскільки багато центрів призупинили свою діяльність через ризики логістики й безпеки [15, 23, 25]; збереження фертильності – воєнні дії стимулювали ініціативи зі створення банків гамет і ембріонів для військових та ВПО [14, 26, 30]; якість даних – нерегулярні візити впливали на цілісність результатів [23, 31]; адаптивні рішення – запроваджено телемедицину, використання surrogate endpoints, спрощений follow-up, цифрові інструменти для пацієнтів у віддалених регіонах [16, 24].

Системні ефекти впливу війни на КД пов'язані з: доступом до інновацій, зокрема забезпечення продовження терапії за протоколом попри воєнні ризики [12, 13, 26]; регуляторною конвергенцією, що передбачає інтеграцію України в Європейський дослідницький простір (European Research Area – ERA) [3, 4]; інституційною стійкістю (цифровізація, розробка кризових стандартних операційних процедур, міжнародні партнерства) [32, 33].

Для гармонізації та осучаснення організаційних технологій із проведення КД необхідно:

1. Кодифікувати кризові протоколи: дистанційний моніторинг, домашні процедури, ланцюг IMP [5, 12, 17].
2. Розвивати децентралізовані КД: це формат, в якому частина або всі візити пацієнтів відбуваються поза традиційними клінічними центрами. У такому підході застосовують телемедицину; мобільні застосунки; пристрої, що носяться; домашній моніторинг і виїзди медсестер додому. Такий підхід підвищує доступність для пацієнтів, знижує витрати та пришвидшує набір учасників [16, 24, 25].
3. Посилити фармаконагляд: омніканальні повідомлення, воєнні фактори як інтеркурентні події [10, 27].
4. Забезпечити міжнародну координацію: угоди щодо трансферу пацієнтів і даних, застосування шаблонів повторного отримання інформованої згоди (re-take of consent) [5–7, 34].
5. Розвивати програми збереження фертильності для військових і ВПО [5, 14, 26, 35].

Отже, КД в Україні під час збройного конфлікту стали не лише каналом доступу до інноваційних технологій, а й каталізатором модернізації регуляторного поля та управлінських практик. Особливої уваги потребують сфери онкології та репродуктивного здоров'я, де КД зберігають критичну соціальну цінність. Консо-

лідація кризових підходів, інвестиції в цифровізацію, міжнародна солідарність і підтримка фертильності населення є необхідними для стійкості та розвитку системи охорони здоров'я України [36–40].

ВИСНОВКИ

Встановлено, що КД під час збройного конфлікту виконують подвійну роль: 1) забезпечують доступ па-

цієнтів до потенційно життєво необхідних втручань; 2) слугують драйвером регуляторної конвергенції та підвищення стійкості системи охорони здоров'я. У результаті проведеного огляду необхідні подальші кроки, що включають інституціоналізацію кризових протоколів, цифровізацію процедур, розвиток національної інфраструктури децентралізованих КД та міжнародну координацію даних.

Відомості про авторів

Михальчук Василь Миколайович – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (097) 388-51-08. *E-mail: shepit@ukr.net*

ORCID: 0000-0002-5398-4758

Гончарук Наталя Петрівна – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (067) 441-66-41. *E-mail: likarnpg@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-7207-3696

Information about the authors

Mykhalchuk Vasyl M. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (097) 388-51-08. *E-mail: shepit@ukr.net*

ORCID: 0000-0002-5398-4758

Honcharuk Natalia P. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (067) 441-66-41. *E-mail: likarnpg@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-7207-3696

ПОСИЛАННЯ

- Gujinović D, Roshkovan L, Reshetnyak T, Roshkovan A, Zarutskaya O, Savych V, et al. Changes in registration parameters for ongoing clinical trials in Ukraine after 2022. *JAMA Netw Open*. 2023;6(11):e2343347. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.43347.
- Bibbins-Domingo K, et al. Health research during armed conflict. *Lancet*. 2023;399(10334):1425–1427.
- Horton R. Offline: Ukraine and the collapse of global health. *Lancet*. 2022;399(10331):1219.
- European Commission. Clinical Trials Regulation (EU) No. 536/2014: Implementation in crisis. Brussels: EC; 2021.
- Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS). Clinical research in humanitarian settings. CIOMS Report 2021.
- Ministry of Health of Ukraine. Order No. 690 of 23.03.2022 "On the Organization of Clinical Trials under Martial Law".
- UNHCR. Refugees and access to reproductive health services in Ukraine. UNHCR Report 2022.
- Getz K. The changing clinical trials environment: Global implications. *Nat Rev Drug Discov*. 2021;20:837–838.
- European Medicines Agency. Clinical trials regulation in crisis settings. EMA Guidance 2022.
- Khin NA, Francis G, Mulinde J, Grandinetti C, Skeete R, Yu B, et al. Data Integrity in Global Clinical Trials: Discussions From Joint US Food and Drug Administration and UK Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency Good Clinical Practice Workshop. *Clin Pharmacol Ther*. 2020 Nov;108(5):949–963. doi: 10.1002/cpt.1794.
- Ukrainian Clinical Research Association (UCRA). Annual Report 2022.
- Konovalov S, et al. Cancer care in Ukraine during war. *JCO Glob Oncol*. 2023;9:e2200514.
- Derkach T, et al. Continuity of oncological clinical trials in crisis. *Eur J Cancer*. 2022;169:42–48.
- Zeyneloglu HB, et al. Fertility preservation in disaster and war conditions. *Reprod Biomed Online*. 2022;45(5):857–864.
- International Federation of Fertility Societies' (IFFS) Triennial Report 2025: Global Trends in Reproductive Policy and Practice, 10th edition. *Global Reprod Health*. 2025;10(2):e0110. doi: 10.1097/GRH.000000000000110.
- Kryvtsova M, et al. Telehealth for oncology and reproductive medicine in Ukraine. *J Telemed Telecare*. 2023;29(4):237–245.
- Taheri S, Yorke-Edwards V, Sydes MR, Isaacs T, Love SB. A new trial monitoring plan (TMP) template for clinical trials: output from a Delphi process. *Trials*. 2024 Nov 9;25(1):748. doi: 10.1186/s13063-024-08601-z.
- ClinicalTrials.gov. Trends in registered clinical trials in Ukraine. NIH.
- Getz K. The changing clinical trials environment: Global implications. *Nat Rev Drug Discov*. 2021;20:837–838.
- European Medicines Agency. Clinical trials regulation in crisis settings. EMA Guidance 2022.
- Patel V, et al. Global mental health research under conflict conditions. *Lancet Psychiatry*. 2022;9(9):725–733.
- Vollenhoven B, et al. Reproductive medicine in disrupted health systems. *Hum Reprod Update*. 2021;27(6):1089–1098.
- Esteves SC, et al. Telemedicine in reproductive medicine: lessons from COVID-19. *Fertil Steril*. 2021;116(5):1183–1195.
- European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). ART in crisis settings: Guidance 2022.
- United Nations Population Fund (UNFPA). Reproductive health in war-affected Ukraine. UNFPA Report 2023.
- Ministry of Health of Ukraine. Order No. 1780 of 29.09.2022 "On Introducing Amendments to the Procedure for Conducting Clinical Trials". Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0869-24#Text>.
- National Cancer Institute of Ukraine. Clinical trials registry annual review 2022. Kyiv: NCIU; 2022. Available from: http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_25/index_e.htm.
- Council of Europe. Bioethics and clinical research in humanitarian emergencies. Strasbourg: CoE; 2020.
- Ukrainian Ministry of Health. State Report on Reproductive Health of the Population of Ukraine, 2022.
- Turan JM, et al. Reproductive health during humanitarian crises. *Lancet Glob Health*. 2020;8(9):e1102–e1110.
- Ezzati M, et al. Global health systems resilience and clinical research. *BMJ*. 2021;372:n485.
- World Bank. Ukraine health system resilience project. Washington, DC: WB; 2022.
- WHO. Maintaining essential health services during humanitarian emergencies. WHO Interim Guidance 2022.
- Slobodanyk O, et al. Mental health and reproductive choices in conflict settings. *Front Public Health*. 2023;11:1123456.
- United Nations Office for the Coordination of Humanitarian Affairs (OCHA). Humanitarian Response Plan Ukraine, 2023. OCHA, 2023.
- Pavlov O, et al. Transformation of clinical research in Ukraine: challenges and perspectives. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:987654.
- Kolesnyk P, et al. Cardiovascular clinical trials in Eastern Europe during war: lessons for global research. *Eur Heart J*. 2023;44(21):1957–1965.
- Soroka M, et al. Neurological clinical research in crisis: Ukrainian experience. *Brain*. 2023;146(5):1781–1790.
- Enhancing clinical drug trial monitoring with blockchain technology. *Contemporary Clinical Trials*. 2024;146:107684. doi: 10.1016/j.cct.2024.107684.

Стаття надійшла до редакції 25.07.2025. – Дата першого рішення 11.08.2025. – Стаття подана до друку 15.09.2025

Серологічне тестування на специфічні антитіла до SARS-CoV-2 у хворих урологічного стаціонару

С. О. Возіанов, Т. В. Порошина, В. Є. Дріянська, А. М. Романенко, О. С. Возіанов, О. О. Шевчук, М. О. Косюхно, В. С. Савченко, Н. А. Калініна, О. П. Петрина, Н. М. Малашевська, О. Г. Янішевська, Г. О. Гримова, В. Й. Савчук, Р. Є. Ладнюк, М. М. Акімова, К. Р. Нуріманов
ДУ «Інститут урології ім. акад. О. Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ

Недостатність даних щодо особливостей перебігу та причин віддалених наслідків пандемії COVID-19, спричиненої коронавірусом тяжкого гострого респіраторного синдрому 2-го типу (SARS-CoV-2), зокрема у пацієнтів із хронічною патологією під час формування постковідного синдрому (ПКС), зумовлює актуальність проведеного дослідження.

Мета дослідження: серологічне визначення основних класів імуноглобулінів (Ig) -M (IgM) та -G (IgG) до SARS-CoV-2 в периферичній крові пацієнтів урологічного стаціонару.

Матеріали та методи. Обстежено 12 860 хворих, які були госпіталізовані до урологічних відділень ДУ «Інститут урології ім. акад. О. Ф. Возіанова НАМН України». Усі пацієнти мали негативний результат тесту на антиген SARS-CoV-2. Дані щодо перенесеного COVID-19 та вакцинації до моменту госпіталізації були обмеженими та не враховувалися під час аналізу. Часовий інтервал дослідження: з 16.04.2021 р. до 06.02.2025 р.

Зразки крові відбиралися натщесерце, тестування проводили в 1-й день забору периферичної крові на лабораторні аналізи. Для визначення специфічних антитіл (АТ) класів IgM та IgG до SARS-CoV-2 застосовано експрес-метод імунохроматографічного аналізу. Згідно з інструкцією виробника, тест-системи призначені для професійного використання. Чутливість IgM-тест-системи становить 87,9%, специфічність – 100%; чутливість IgG-тест-системи – 97,2%, специфічність – 100%. Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали з використанням Microsoft Excel 2007.

Результати. Аналіз результатів серологічного визначення специфічних АТ класів IgM та IgG до SARS-CoV-2 проводили у пацієнтів, розподілених на 4 групи за комбінаціями Ig на момент обстеження. Встановлено, що за відсутності позитивного результату тесту на антиген SARS-CoV-2 до останнього часу не зменшувалася кількість осіб, в яких визначалися специфічні АТ до SARS-CoV-2 в комбінації IgM+IgG+, та зростала частка осіб із комбінацією IgM–IgG+. Специфічні АТ до SARS-CoV-2 в комбінації IgM–IgG+ виявлено у 66,05% пацієнтів, і з часом їх частка поступово зростала. Специфічні АТ до SARS-CoV-2 були відсутні у 19,92% пацієнтів, їхня кількість поступово зменшувалася від 75% у квітні – травні 2021 р. до 10–15% у квітні – травні 2024 р. та на початку 2025 р.

Висновки. Моніторинг реакції імунної системи шляхом визначення в периферичній крові специфічних до SARS-CoV-2 АТ класів IgM та IgG є важливою складовою характеристики імунної відповіді й спостереження за пацієнтами з урологічними захворюваннями. Перспективними напрямками досліджень є пошук інформативних діагностичних біологічних маркерів перенесеного вірусного захворювання та поглиблене вивчення особливостей реакції імунної системи при формуванні ПКС.

Ключові слова: урологічна патологія, специфічні до SARS-CoV-2 IgM та IgG, COVID-19, SARS-CoV-2, імунологічні реакції.

Serological testing for specific antibodies to SARS-CoV-2 in patients in a urological hospital

S. O. Vozianov, T. V. Poroshina, V. E. Driyanska, A. M. Romanenko, O. S. Vozianov, O. O. Shevchuk, M. O. Kosiukhno, V. S. Savchenko, N. A. Kalinina, O. P. Petryna, N. M. Malashevskaya, O. G. Yanishevskaya, H. O. Hrymova, V. I. Savchuk, R. Y. Ladnyuk, M. M. Akimova, K. R. Nurimanov

The lack of data on the features of the course and causes of the long-term consequences of the COVID-19 pandemic caused by the coronavirus 2 severe acute respiratory syndrome (SARS-CoV-2), including the patients with chronic pathology during the formation of post-covid syndrome (PCS), determines the relevance of the study.

The objective: to perform serological determination of the main classes of immunoglobulins (Ig) -M (IgM) and -G (IgG) to SARS-CoV-2 in peripheral blood in patients of a urological hospital.

Materials and methods. During research blood samples were analyzed from 12,860 patients admitted to inpatient treatment in the urological departments of the SI "Academician O. F. Vozianov Institute of Urology of NAMS of Ukraine". All patients had a negative result of the SARS-CoV-2 antigen test. Information from patients on the incidence of COVID-19 and vaccination before hospitalization was limited and was not accepted for analysis. The time interval of the research was from 04/16/2021 to 06/02/2025. Blood samples were taken from patients on an empty stomach, testing was performed on the 1st day of peripheral blood collection for laboratory tests. To determine SARS-CoV-2-specific antibodies (AB) IgM and IgG, an express immunochromatographic analysis method was used. According to the manufacturer's instructions, the test systems are intended for professional use. The sensitivity of the IgM test system is 87.9% and the specificity is 100%; the sensitivity of the IgG test system is 97.2% and the specificity is 100%. Statistical processing of the obtained results was performed using Microsoft Excel 2007.

Results. Analysis of the results of serological determination of specific AB IgM and IgG to SARS-CoV-2 was performed in patients divided into 4 groups according to the Ig combination at the time of examination. It has been determined that in the absence of a positive result of the SARS-CoV-2 antigen test, the number of patients with specific SARS-CoV-2 AB in the combination IgM+IgG+ has not decreased, and the number of people with the combination IgM–IgG+ has increased. Specific

AB to SARS-CoV-2 in the combination with IgM–IgG+ has 66.05% of patients. At the same time, a gradual increase in the percentage of such patients has been observed eventually. Specific AB to SARS-CoV-2 were absent in 19.92% of patients, their number gradually decreasing over time from 75% in April–May 2021 to 10–15% in April–May 2024 and early 2025.

Conclusions. Monitoring of the immune system response to the production of SARS-CoV-2 specific IgM and IgG AB in peripheral blood is an important component of the characterization of the immune response and monitoring of patients with urological diseases. We see the prospect of research in the search for informative diagnostic biological markers of the transferred viral disease and in-depth study of the immune system response during the formation of PCS.

Keywords: urological pathology, SARS-CoV-2 specific IgM and IgG, COVID-19, SARS-CoV-2, immunological reactions.

Пандемія, спричинена коронавірусом тяжкого гострого респіраторного синдрому 2-го типу (SARS-CoV-2) у 2019 р., зробила актуальними дослідження реакції імунної системи, зокрема нейтралізуючих антитіл (АТ) як основних факторів захисту від вірусу та відповіді на вакцини проти SARS-CoV-2.

Відстеження варіантів COVID-19 демонструє, що з 2020 р. й до сьогодні SARS-CoV-2 поширюється та постійно змінюється [1].

Наразі SARS-CoV-2 є ендемічним вірусом, проте він продовжує циркулювати та спричиняти захворювання через постійні мутації в шиповому білку (S-білку або спайк-білку). Так, станом на 6 лютого 2025 р. 110 країн, зокрема й Україна, надали спільний доступ до 25 369 послідовностей геному вірусу для відкритого використання через базу GISAID EpiCoV [2].

Відомо, що SARS-CoV-2 є β -коронавірусом, який кодує 4 структурні білки свого геному позитивної РНК: спайк (S), нуклеокапсид (N), матрикс (M) і оболонку (E). Вхід у клітину опосередковується тримерним глікопротеїном S, який зв'язується з рецептором ангіотензинперетворювального ферменту 2 (angiotensin-converting enzyme 2 – ACE2). Білок S є основною мішенню специфічних для SARS-CoV-2 нейтралізуючих АТ, що продукуються В-клітинами. При цьому 90% нейтралізуючої активності в сироватках реконвалесцентних хворих опосередковуються специфічними АТ до рецептор-зв'язувального домену (receptor-binding domain – RBD) S-білка SARS-CoV-2, що відображається у зростанні кількості евакуаційних мутацій у RBD [3]. Тому серологічне виявлення АТ до SARS-CoV-2 є інформативним для оцінки імунної відповіді на вірус чи вакцинацію, зокрема на пізніх постінфекційних стадіях, а також для визначення епідеміологічних аспектів тощо [4, 5].

Наразі достовірно невідомо, наскільки довго зберігаються різні класи специфічних АТ до SARS-CoV-2 та чи залежить це від форми й тяжкості перебігу захворювання.

За даними M. Peghin et al., середній час до серореверсії специфічних до RBD АТ становить від 4 до 10 міс., і в більшості реконвалесцентних пацієнтів не спостерігається серореверсії через 10 міс. після інфекції [6].

Моніторинг колективного специфічного імунітету проти SARS-CoV-2 та його динаміки протягом 6 міс. досліджень показав, що у 93,5% осіб, які були інфіковані, формується стабільна гуморальна відповідь тривалістю не менше 3 міс. [7].

Питання щодо залежності лабораторних показників від вірусного навантаження та реакції імунної системи досі вивчається. Така залежність існує, однак зв'язок між гострою та хронічною імунною реакцією після інфекції SARS-CoV-2 залишається не визначеним [8]. За

даними інших авторів [6, 9, 10], встановлено сильний позитивний зв'язок між тяжкістю захворювання, рівнем АТ та тривалістю імунної відповіді.

Важливо, що середньострокові й віддалені наслідки перенесеного COVID-19 формуються у 10–20% пацієнтів. Постковідний синдром (ПКС), у міжнародній практиці також відомий як Post-COVID-19 syndrome, Chronic COVID syndrome та Long COVID, внесений до МКХ-10 за кодом U09 (стан після перенесеного COVID-19, неуточнений). За даними Національного статистичного центру Великої Британії, орієнтованого на вивчення COVID-19, ПКС визначено у 29% пацієнтів після 1-ї хвили COVID-19, у 13% – у період Alpha, у 17% – у період Delta та у 37% – у період Omicron [11].

Тривалий COVID-19 може уражати численні системи органів і призводити до серйозних функціональних порушень. Жодне визначення ПКС не включає мінімальний рівень тяжкості симптомів та їх тривалості (4, 6, 12 тиж., 3, 6 міс. або 1 рік) після гострої інфекції. ПКС може виникати у представників усіх вікових, статевих, етнічних і расових груп, у раніше здорових та повністю вакцинованих, а також в осіб із легкою або безсимптомною формою хвороби. Встановлено, що протягом 12–24 міс. після гострого захворювання, особливо, але не виключно, у пацієнтів, які були госпіталізовані або мали тяжкі симптоми під час первинного захворювання на COVID-19, зберігається підвищений ризик ураження органів упродовж наступних місяців і навіть років, особливо в контексті численних повторних інфекцій SARS-CoV-2. За наявності супутніх захворювань можливе їх загострення через тривалий перебіг COVID-19 [12].

Прояви тривалого COVID-19 є неоднорідними, мультисистемними (стан може уражати будь-яку або всі системи органів) і можуть змінюватися з часом. У більшості пацієнтів симптоми зберігаються місяцями або взагалі не зникають, при цьому вірус SARS-CoV-2 за результатами тесту полімеразної ланцюгової реакції зворотної транскрипції, який виявляє генетичний матеріал вірусу, відсутній. Так, через 6 міс. після інфікування COVID-19 у пацієнтів не виявляли SARS-CoV-2 у сироватці крові, проте не встановлено суттєвої різниці в титрах нейтралізуючих АТ між групами тривалого і нетривалого COVID-19 [13].

Наукова дискусія щодо визначення ПКС триває та змінюється завдяки подальшому вивченню механізмів патофізіологічних, імунологічних змін та наявної коморбідної патології. З'ясовано, що основним патофізіологічним процесом, який зумовлює клінічні прояви ПКС, є SARS-CoV-2-опосередкована ендотеліальна дисфункція, яка виникає внаслідок прямого ушкодження вірусом ендотеліальних клітин, що призводить до каскаду змін у системі згортання крові, мікроциркуляції, вазоконстрикції (з подальшим розвитком ішемії органів),

запалення й набряку тканин. Ендотеліальна дисфункція та хронічне запалення супроводжуються гіперкоагуляцією, підвищенням рівня фібриногену та зниженням фібринолізу, що й формує довготривалі зміни у тканинах і органах, які характерні для ПКС. Підтвердженням цього також є утворення нейтрофільних позаклітинних пасток (neutrophil extracellular traps – NETs) у період початкового процесу, які подовжують запалення, особливо в судинній стінці, тим самим потенціюючи тромботичні ускладнення в мікро- та макросудинах [14, 15].

Діагностичні біомаркери ПКС залишаються невизначеними. Так, серед 113 біомаркерів, згрупованих у 6 категорій на основі біологічних функцій (цитокіни/хемокини, біохімічні, судинні, неврологічні маркери, білок гострої фази тощо), 69,9% (79 зі 113) були значно підвищені, 25,7% (29 зі 113) – знижені, а 4,4% (5 зі 113) потребували подальшого визначення [16].

Фактори ризику ПКС також залишаються малодослідженими. Так, обстеження 309 пацієнтів із COVID-19 від початкового діагнозу до реконвалесценції (через 2–3 міс.), інтегроване з клінічними даними та симптомами хворих, продемонструвало 4 фактори ризику розвитку ПКС: цукровий діабет 2-го типу, РНК-емію SARS-CoV-2, вірусемію вірусу Епштейна – Барр та підвищення рівня специфічних аутоантитіл крові – антинуклеарних АТ (Ro/SSA, La/SS-B, U1-snRNP, Jo-1, P1), зазвичай асоційованих із системним червоним вовчаком [17].

За результатами обстеження 134 пацієнтів протягом року після зараження, а також через 6 і 12 міс. після нього, встановлено, що хворі з ПКС, як правило, мали нижчі рівні IgM на початку захворювання та нижчу концентрацію IgG3 через 6 та 12 міс. після інфікування, ніж пацієнти з COVID-19 без подальшого ПКС [18].

Наукова інформація щодо формування ПКС та його клінічних і лабораторних проявів у хворих на урологічну патологію практично відсутня.

Мета дослідження: серологічне визначення основних класів імуноглобулінів (Ig) -М (IgM) та -G (IgG) до SARS-CoV-2 в периферичній крові пацієнтів урологічного стаціонару.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Лабораторні дослідження проведено в лабораторії імунології Державної установи «Інститут урології імені академіка О. Ф. Возіанова Національної академії медичних наук України».

Вимірювальні можливості лабораторії імунології підтверджені відповідністю вимогам ДСТУ ISO 10012:2005 «Системи керування вимірюванням» та вимогам до процесів вимірювання та вимірювального обладнання (ISO 10012:2003, IDT); сертифікати № ПТ-350/20 від 11.09.2020 р. та № ПТ-355/23 від 05.10.2023 р.

Обстежено 12 860 пацієнтів, які були госпіталізовані на стаціонарне лікування до урологічних відділень ДУ «Інститут урології ім. акад. О. Ф. Возіанова НАМН України». Усі пацієнти мали негативний результат антиген-тесту на SARS-CoV-2. Інформація від пацієнтів про перенесене захворювання на COVID-19 до госпіталізації була обмеженою та не враховувала-

ся під час аналізу. Часовий інтервал дослідження – з 16.04.2021 р. по 06.02.2025 р. Протокол дослідження схвалено локальною етичною комісією.

Зразки крові відбиралися у пацієнтів натщесерце, тестування проводили в 1-й день забору периферичної крові на лабораторні аналізи. Для визначення специфічних до SARS-CoV-2 АТ класів IgM та IgG застосовано експрес-метод імунохроматографічного аналізу. Згідно з інструкцією виробника, тест-системи призначені для професійного використання. Чутливість IgM-тест-системи становить 87,9%, специфічність – 100%; чутливість IgG-тест-системи – 97,2%, специфічність – 100%.

Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали з використанням Microsoft Excel 2007.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За результатами аналізу даних встановлено, що за період із 2020 по 2024 рр. у ДУ «Інститут урології ім. акад. О. Ф. Возіанова НАМН України» було проліковано 20 578 хворих, серед яких 19 514 пацієнтів із неонкологічними та онкологічними урологічними захворюваннями; найменування класів і окремих захворювань (відповідно до МКХ-10) пацієнтів наведено в табл. 1.

Аналіз результатів серологічного визначення специфічних АТ до SARS-CoV-2 класів IgM та IgG проведено у пацієнтів, розподілених на 4 групи за комбінацією Ig на момент госпіталізації:

- 1-ша група – у сироватці периферичної крові виявлено специфічні АТ класів IgM та IgG (IgM+IgG+);
- 2-га група – у сироватці периферичної крові відсутні специфічні АТ класу IgM та наявні IgG (IgM–IgG+);
- 3-тя група – у сироватці периферичної крові виявлено специфічні АТ класу IgM та відсутні IgG (IgM+IgG–);
- 4-та група – у сироватці периферичної крові відсутні специфічні АТ класів IgM та IgG (IgM–IgG–).

За період із 16.04.2021 р. по 06.02.2025 р. отримано результати, згідно з якими у 13,68% хворих (n = 1759) виявлялися АТ в комбінації IgM+IgG+.

Відповідно до результатів, у 66,05% (n = 8494) хворих були відсутні специфічні АТ IgM, але виявлялися IgG (IgM–IgG+), у 0,35% (n = 45) хворих виявлена комбінація АТ IgM+IgG–, а у 19,92% (n = 2462) пацієнтів специфічні АТ в периферичній крові не визначалися (IgM–IgG–).

Розрахунок відносної кількості пацієнтів у кожній із 4 груп проведено серед загальної групи обстежених (n = 12 860). Дані наведено в табл. 2.

Також проведено аналіз динаміки виявлення специфічних АТ до SARS-CoV-2 у пацієнтів кожної з 4 груп за комбінацією IgM та IgG в період із 16.04.2021 р. по 06.02.2025 р. Загальна кількість днів, в які проводилися дослідження, становить 608.

За результатами аналізу даних встановлено, що відсоток пацієнтів (1-ша група), які мали позитивну гуморальну відповідь із продукцією специфічних АТ класів IgM та IgG, залишається майже на постійному рівні протягом близько 4 років і має тенденцію до незначного зростання (рис. 1).

Розподіл пацієнтів за класами та нозологічними формами захворювань (за МКХ-10)

Найменування класів і окремих захворювань	Проліковано хворих (n), частка (%)									
	2020 р.		2021 р.		2022 р.		2023 р.		2024 р.	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Усього:	4117	100	4598	100	3212	100	4264	100	4387	100
Хвороби сечостатевої системи, зокрема:	2794	67,9	3013	65,5	2083	64,9	2794	65,5	2994	66,4
– камені нирок і сечоводів	1208	43,2	1317	43,7	1036	49,7	1204	43,1	1199	41,2
– гіперплазія передміхурової залози	529	18,9	512	20,3	453	21,7	593	21,2	614	21,1
– гідронефроз	219	7,8	189	6,3	76	3,6	131	4,7	100	3,4
– нейрогенний сечовий міхур	54	1,9	51	1,7	16	0,8	22	0,8	32	1,1
– стриктура уретри	54	1,9	165	5,5	104	5,0	180	6,4	206	7,1
– кіста нирки	85	3,0	82	2,7	47	2,3	69	2,5	68	2,3
– цистит	57	2,0	55	1,8	41	2,0	54	1,9	54	1,9
– інфекція нирок (пієлонефрит)	30	1,4	55	1,8	29	1,4	25	0,9	17	0,6
Новоутворення:	1126	27,4	1336	29,1	997	31,0	1237	31,3	1276	29,1
– злоякісні новоутворення, зокрема:	1091	96,9	1304	97,6	971	97,4	1207	97,6	1246	97,7
– рак сечового міхура	375	34,4	440	33,7	301	31,0	345	28,6	390	31,3
– рак нирки	247	22,6	219	16,8	177	18,2	256	21,2	237	19,0
– рак простати	428	39,2	593	45,5	443	45,6	567	50,0	568	44,6
– інші	41	3,7	52	4,0	50	5,2	69	5,7	51	4,1
Уроджені аномалії	66	1,6	110	2,4	68	2,1	106	2,5	131	3,0
Хвороби системи кровообігу	98	2,3	84	1,8	32	1,3	72	1,7	66	1,6
Інші	66	1,1	33	0,8	55	1,2	22	0,7	55	1,3

Таблиця 2

Абсолютна та відносна кількість пацієнтів урологічного стаціонару зі специфічними АТ до SARS-CoV-2 з різною комбінацією IgM та IgG в сироватці крові

IgM+IgG+		IgM–IgG+		IgM+IgG–		IgM–IgG–	
Абс. кількість (n)	Відн. кількість (%)	Абс. кількість (n)	Відн. кількість (%)	Абс. кількість (n)	Відн. кількість (%)	Абс. кількість (n)	Відн. кількість (%)
1759	13,68	8494	66,05	45	0,35	2562	19,92

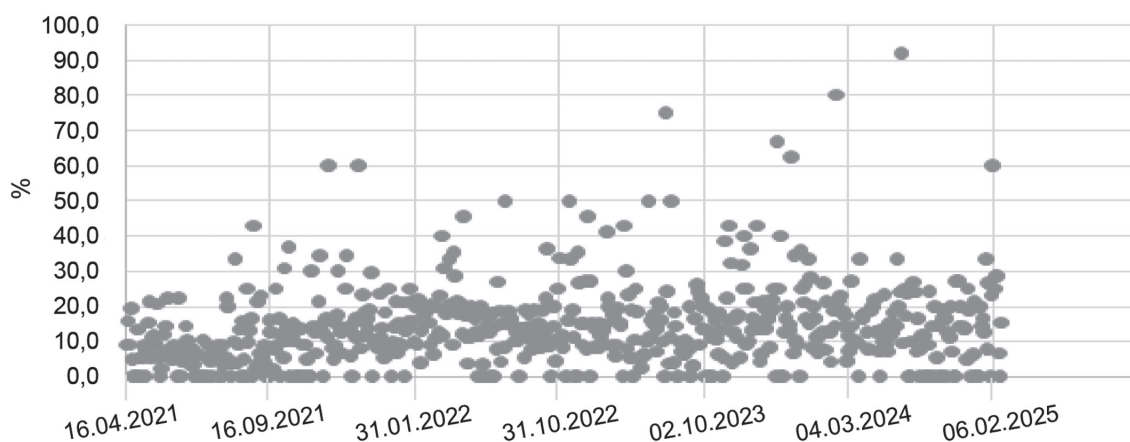


Рис. 1. Динаміка відносної кількості хворих на урологічну патологію зі специфічними АТ до SARS-CoV-2 у комбінації IgM+IgG+

На рис. 2 наведено дані динаміки відносної кількості пацієнтів від їх загальної кількості в день госпіталізації, у сироватці периферичної крові яких відсутні специфічні АТ класу IgM та наявні IgG (IgM–IgG+) (2-га група).

Встановлено, що специфічні АТ до SARS-CoV-2 у комбінації IgM–IgG+ мала більшість пацієнтів – 66,05%

(3-тя група). При цьому з часом спостерігалось поступове зростання відносної кількості хворих, які мали позитивну гуморальну імунну відповідь на SARS-CoV-2.

На рис. 3 продемонстровано динаміку відносної кількості пацієнтів за період із 16.04.2021 р. по 05.05.2024 р., у сироватці периферичної крові яких виявлялися спе-

цифічні АТ до SARS-CoV-2 класу IgM та не визначалися IgG; вони становили 0,35% від загальної кількості обстежених пацієнтів.

Відомо, що продукція специфічних АТ класів IgM та IgG однозначно є імунною відповіддю на контакт з антигеном будь-якого інфекційного збудника, зокрема й SARS-CoV-2. Ці АТ можуть відрізнятися за своєю активністю, проте їхня наявність свідчить саме про імунну відповідь, що реалізується шляхом продукції

специфічних АТ В-лімфоцитами. За даними літератури, специфічні IgM до нуклеокапсидного (N) та спайкового (S) білків коронавірусу виявляються в крові через декілька днів після контакту з вірусом, IgG – через 2–3 тиж. [19]. Відсутність або дуже низький рівень специфічних АТ може спостерігатися в інфікованих пацієнтів під час інкубаційного періоду та на ранній стадії інфекції, а також у разі затримки або відсутності реакції імунної системи на COVID-19.

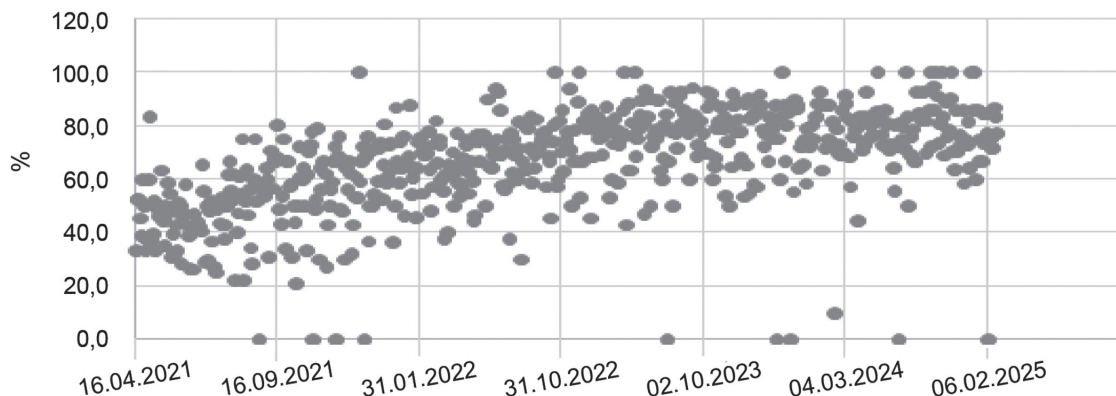


Рис. 2. Динаміка відносної кількості хворих на урологічну патологію зі специфічними АТ до SARS-CoV-2 у комбінації IgM-IgG+

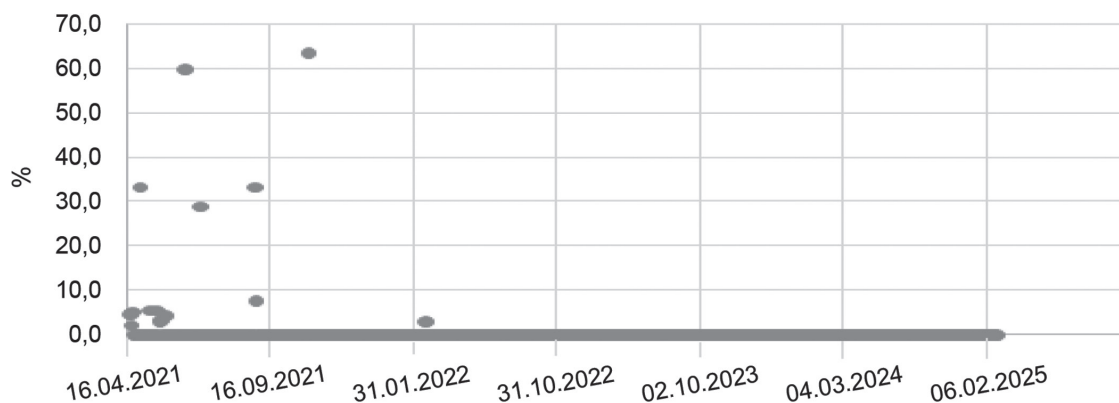


Рис. 3. Динаміка відносної кількості хворих на урологічну патологію зі специфічними АТ до SARS-CoV-2 у комбінації IgM-IgG-

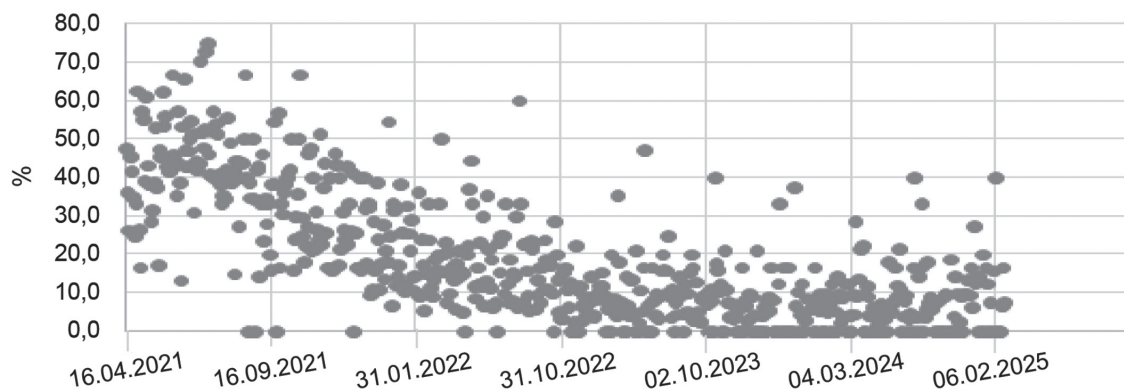


Рис. 4. Динаміка відносної кількості хворих на урологічну патологію з відсутністю специфічних АТ до SARS-CoV-2 (IgM-IgG-)

На рис. 4 наведено динаміку відносної кількості хворих, в яких була відсутня відповідь імунної системи щодо продукції специфічних АТ класів IgM та IgG до SARS-CoV-2.

Встановлено, що за період із 16.04.2021 р. по 06.02.2025 р. частка хворих, в яких була відсутня відповідь імунної системи щодо продукції специфічних до SARS-CoV-2 АТ класів IgM та IgG, поступово зменшувалася, проте залишалася в межах 5–15%.

Інформативним буде зіставлення результатів дослідження з даними щодо тенденцій розвитку пандемії в Україні та реалізації програми вакцинації, спрямованої на захист населення від SARS-CoV-2. Кампанія вакцинації проти COVID-19 в Україні розпочалася на 8-му тиж. 2021 р., незадовго до зростання 2-ї хвилі пандемії (12-й тиж. 2021 р.) серед населення країни. Темпи вакцинації значно прискорилися до 42-го тиж. 2021 р. – напередодні 3-ї хвилі пандемії (45-й тиж. 2021 р.). Загалом у 2021 р. в Україні першою дозою від COVID-19 вакциновано 36% населення, другою – 35%. Рівень захворюваності на початку 2022 р. досяг максимуму (4-та хвиля пандемії, 6-й тиж. 2022 р.) [20].

Отримані дані щодо наявності у хворих на урологічну патологію специфічних АТ до SARS-CoV-2 класів IgM та IgG та їх комбінації свідчать про те, що більшість пацієнтів (рис. 1, 2) мала контакт із вірусом унаслідок інфікування або вакцинації, а динаміка АТ корелює з хвилями пандемії на тлі зростання темпів вакцинації.

При цьому встановлено, що з 16.04.2021 р. по 06.02.2025 р. включно спостерігалось зростання кількості пацієнтів із позитивною гуморальною відповіддю за продукцією специфічних АТ до SARS-CoV-2 у комбінації IgM–IgG+. Слід зазначити, що кількість пацієнтів із комбінацією IgM+IgG+ залишалася майже стабільною протягом близько 4 років, із тенденцією до зростання (рис. 1, 2).

У цьому контексті заслуговують на увагу наступні дані. Встановлено, що у близько 12% описаних випадків COVID-19 після першого епізоду інфекції спостерігалися позитивні результати під час наступних молекулярних тестів. Автори припускають, що це може бути пов'язано з періодичним «викидом» вірусу, а також з індивідуальними особливостями імунної реакції. З'ясовано, що в крові деяких пацієнтів із тривалим перебігом COVID-19, навіть за відсутності визначеного рівня вірусного генетичного матеріалу після гострої фази інфекції, виявляється постійна циркуляція спайкового білка вірусу, що може бути фактором, який спричиняє хронічну імунну реакцію [21].

Також встановлено, що у хромосомах людини можливе збереження фрагментів генетичного матеріалу SARS-CoV-2. Продемонстровано ретроінтеграцію SARS-CoV-2 у клітинний геном людини та подальшу транскрипцію цих інтегрованих вірусних послідовностей. Генетичний склад реінфікованого мутованого вірусного штаму відрізняється від оригінального, повторне зараження вірусом може зумовлювати тяжчі наслідки [22]. SARS-CoV-2 впливає на численні структури й функції мітохондрій, спричиняючи зміни в морфології мітохондрій та ядерно-кодovаних мітохондріальних генах. Ці дані є важливими під час лікування супутніх

захворювань, пов'язаних із SARS-CoV-2, не лише в гострій фазі, а й у довгостроковій перспективі [23].

Запропоновано низку гіпотез щодо механізмів, залучених до патогенезу за участю циркулюючих вірусних антигенів або їхніх резервуарів у тканинах при персистенції вірусу. Так, навіть без активної реплікації вірусна персистенція може призводити до пошкодження ендотеліальних клітин. Ендотеліальна дисфункція та гіперактивація тромбоцитів зумовлюють вплив фосфатидилсерину на зовнішню клітинну мембрану. Цей компонент може безпосередньо активувати прокоагулянтні фактори в каскаді коагуляції та зумовлювати утворення фібриноїдних мікрозгустків, стійких до фібринолізу. Водночас ендотеліальна дисфункція може підвищувати проникність клітин і адгезію лейкоцитів, спричиняючи утворення тромбів. Крім того, у пацієнтів із тривалим перебігом COVID-19 виявлено постійне підвищення рівня моноцитів CD16+ і стійку експресію білка S1 SARS-CoV-2 в моноцитах CD14^{lo}, CD16+. Хоча роль цієї експресії залишається невизначеною, припускають, що вона може зумовлювати хронічне запалення судин [21].

Згідно з даними літератури, середньострокові й віддалені наслідки перенесеного COVID-19 формуються у 10–20% пацієнтів протягом 24 міс. і довше [12]. Повторні інфекції, нові варіанти SARS-CoV-2 та вакцинація на тлі тривалого запалення, імунної дисрегуляції, аутоімунних реакцій, реактивації латентних інфекцій та ендотеліальної дисфункції супроводжуються порушенням на геномному рівні регуляції життєво важливих клітинних процесів [24].

Перспективу подальших досліджень вбачаємо в поглибленому вивченні реакції імунної системи та визначенні інформативних імунологічних маркерів формування постковідного стану у пацієнтів з урологічними захворюваннями після перенесеного COVID-19 та/або вакцинації проти COVID-19.

ВИСНОВКИ

Встановлено, що від початку пандемії COVID-19 й до останнього моменту спостереження не зменшувалася відносна кількість осіб з урологічними захворюваннями, які мали позитивну імунну відповідь щодо продукції специфічних АТ до SARS-CoV-2 у комбінації IgM+IgG+; їх частка становила 13,68%.

Специфічні АТ до SARS-CoV-2 в комбінації IgM–IgG+ виявлено у 66,05% пацієнтів. При цьому спостерігалось поступове зростання відсотка таких осіб із позитивною гуморальною відповіддю за відсутності позитивного результату тесту на антиген SARS-CoV-2.

Специфічні АТ до SARS-CoV-2 були відсутні в середньому у 19,92% пацієнтів; кількість таких осіб поступово знижувалася – з 75% у квітні – травні 2021 р. до 10–15% у квітні – травні 2024 р. та на початку 2025 р.

Отже, моніторинг реакції імунної системи за рівнем продукції специфічних АТ класів IgM та IgG до SARS-CoV-2 є важливою складовою оцінки імунної відповіді на контакт із вірусом у пацієнтів з урологічними захворюваннями.

Конфлікт інтересів. Автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів.

Відомості про авторів

- Возіанов Сергій Олександрович** – ДУ «Інститут урології ім. акад. О. Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ
ORCID: 0000-0003-3782-0902
- Порошина Тетяна Вікторівна** – ДУ «Інститут урології ім. акад. О. Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ
ORCID: 0000-0003-0998-9436
- Дріянська Вікторія Євгенівна** – ДУ «Інститут урології ім. акад. О. Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ
ORCID: 0000-0002-2586-5532
- Романенко Аліна Михайлівна** – ДУ «Інститут урології ім. акад. О. Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ
ORCID: 0000-0002-6921-3712
- Возіанов Олександр Сергійович** – ДУ «Інститут урології ім. акад. О. Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ
ORCID: 0000-0002-0981-4807
- Шевчук Олександр Олегович** – ДУ «Інститут урології ім. акад. О. Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ
ORCID: 0000-0002-1783-8737
- Косюхно Марина Олексіївна** – ДУ «Інститут урології ім. акад. О. Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ
ORCID: 0000-0003-4818-9562
- Савченко Вікторія Станіславівна** – ДУ «Інститут урології ім. акад. О. Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ
ORCID: 0009-0009-2863-5853
- Калініна Наталія Альбертівна** – ДУ «Інститут урології ім. акад. О. Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ
ORCID: 0009-0004-3646-1164
- Петрина Олена Петрівна** – ДУ «Інститут урології ім. акад. О. Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ
ORCID: 0009-0009-3813-2205
- Малашевська Ніна Михайлівна** – ДУ «Інститут урології ім. акад. О. Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ
- Янішевська Олена Григорівна** – ДУ «Інститут урології ім. акад. О. Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ
- Гримова Галина Олександрівна** – ДУ «Інститут урології ім. акад. О. Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ
- Савчук Володимир Йосипович** – ДУ «Інститут урології ім. акад. О. Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ
ORCID: 0000-0003-3001-4705
- Ладнюк Ростислав Євгенович** – ДУ «Інститут урології ім. акад. О. Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ
ORCID: 0009-0006-5691-5674
- Акімова Марина Миколаївна** – ДУ «Інститут урології ім. акад. О. Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ
- Нуріманов Каміль Раїсович** – ДУ «Інститут урології ім. акад. О. Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ
ORCID: 0000-0001-9308-5645

Information about the authors

- Vozianov Sergiy O.** – SI “Academician O. F. Vozianov Institute of Urology of NAMS of Ukraine”, Kyiv
ORCID: 0000-0003-3782-0902
- Poroshina Tetyana V.** – SI “Academician O. F. Vozianov Institute of Urology of NAMS of Ukraine”, Kyiv
ORCID: 0000-0003-0998-9436
- Driyanska Victoria E.** – SI “Academician O. F. Vozianov Institute of Urology of NAMS of Ukraine”, Kyiv
ORCID: 0000-0002-2586-5532
- Romanenko Alina M.** – SI “Academician O. F. Vozianov Institute of Urology of NAMS of Ukraine”, Kyiv
ORCID: 0000-0002-6921-3712
- Vozianov Oleksandr S.** – SI “Academician O. F. Vozianov Institute of Urology of NAMS of Ukraine”, Kyiv
ORCID: 0000-0002-0981-4807
- Shevchuk Oleksandr O.** – SI “Academician O. F. Vozianov Institute of Urology of NAMS of Ukraine”, Kyiv
ORCID: 0000-0002-1783-8737
- Kosiukhno Maryna O.** – SI “Academician O. F. Vozianov Institute of Urology of NAMS of Ukraine”, Kyiv
ORCID: 0000-0003-4818-9562
- Savchenko Viktoriya S.** – SI “Academician O. F. Vozianov Institute of Urology of NAMS of Ukraine”, Kyiv
ORCID: 0009-0009-2863-5853
- Kalinina Nataliya A.** – SI “Academician O. F. Vozianov Institute of Urology of NAMS of Ukraine”, Kyiv
ORCID: 0009-0004-3646-1164
- Petryna Olena P.** – SI “Academician O. F. Vozianov Institute of Urology of NAMS of Ukraine”, Kyiv
ORCID: 0009-0009-3813-2205
- Malashevskaya Nina M.** – SI “Academician O. F. Vozianov Institute of Urology of NAMS of Ukraine”, Kyiv
- Yanishevskaya Olena G.** – SI “Academician O. F. Vozianov Institute of Urology of NAMS of Ukraine”, Kyiv
- Hrymova Halyna O.** – SI “Academician O. F. Vozianov Institute of Urology of NAMS of Ukraine”, Kyiv
- Savchuk Volodymyr I.** – SI “Academician O. F. Vozianov Institute of Urology of NAMS of Ukraine”, Kyiv
ORCID: 0000-0003-3001-4705
- Ladnyuk Rostyslav Y.** – SI “Academician O. F. Vozianov Institute of Urology of NAMS of Ukraine”, Kyiv
ORCID: 0009-0006-5691-5674
- Akimova Maryna M.** – SI “Academician O. F. Vozianov Institute of Urology of NAMS of Ukraine”, Kyiv
- Nurimanov Kamil R.** – SI “Academician O. F. Vozianov Institute of Urology of NAMS of Ukraine”, Kyiv
ORCID: 0000-0001-9308-5645

ПОСИЛАННЯ

- Markov PV, Ghafari M, Beer M, Lythgoe K, Simmonds P, Stilianakis NI, et al. The evolution of SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol.* 2023;21(6):361-79. doi: 10.1038/s41579-023-00878-2.
- GISAIID. Tracking of hCoV-19 Variants [Internet]. Website GISAIID. Available from: <https://gisaid.org/hcov19-variants/>.
- Dacon C, Tucker C, Peng L, Lee CD, Lin TH, Yuan M, et al. Broadly neutralizing antibodies target the coronavirus fusion peptide. *Science.* 2022;377(6607):728-35. doi: 10.1126/science.abq3773.
- Golubovska OA. Post-COVID-19 syndrome: pathogenesis and main areas of rehabilitation. *Health Ukr.* 2021;495(2):16-8.
- Makienko NV, Minukhin W, Kolyada TI, Toryanyk II, Sklyar AI. The main clinical and immunological aspects of post-COVID syndrome. *Annals Mechnikov Institute.* 2022;(3):21-7. doi: 10.5281/zenodo.7070908.
- Peghin M, De Martino M, Fabris M, Palese A, Visintini E, Graziano E, et al. The Fall in Antibody Response to SARS-CoV-2: a Longitudinal Study of Asymptomatic to Critically Ill Patients Up to 10 Months after Recovery. *J Clin Microbiol.* 2021;59(11):e0113821. doi: 10.1128/JCM.01138-21.
- Volyansky AY, Davidova TV, Kuchma MV, Yudin IP, Kuchma IYu. Features of the formation of immune layers of the population to SARS-CoV-2 in the Kharkov region for the period May–November 2020. Vaccination strategies. *Annal Mechnikov Institute.* 2021;(3):21-8. doi: 10.5281/zenodo.5499657.
- O'Donnell JS, Chappell KJ. Chronic SARS-CoV-2, a Cause of Post-acute COVID-19 Sequelae (Long-COVID)? *Front Microbiol.* 2021;12:724654. doi: 10.3389/fmicb.2021.724654.
- Cervia C, Nilsson J, Zurbuchen Y, Valaperti A, Schreiner J, Wolfensberger A, et al. Systemic and mucosal antibody responses specific to SARS-CoV-2 during mild versus severe COVID-19. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;147(2):545-57.e9. doi: 10.1016/j.jaci.2020.10.040.
- Legros V, Denolly S, Vogrig M, Bosson B, Siret E, Rigault J, et al. A longitudinal study of SARS-CoV-2-infected patients reveals a high correlation between neutralizing antibodies and COVID-19 severity. *Cell Mol Immunol.* 2021;18(2):318-27. doi: 10.1038/s41423-020-00588-2.
- Office for National Statistics. Prevalence of ongoing symptoms following coronavirus (COVID-19) infection in the UK: 30 March 2023 [Internet]. Office for National Statistics; 2023. Available from: <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/bulletins/prevalenceofongoingsymptomsfollowingcoronaviruscovid19infectionintheuk/30march2023>.
- Greenhalgh T, Sivan M, Perlowski A, Nikolich JŽ. Long COVID: a clinical update. *Lancet.* 2024;404(10453):707-24. doi: 10.1016/S0140-6736(24)01136-X.
- Lin K, Cai J, Guo J, Zhang H, Sun G, Wang X, et al. Multi-omics landscapes reveal heterogeneity in long COVID patients characterized with enhanced neutrophil activity. *J Transl Med.* 2024;22(1):753. doi: 10.1186/s12967-024-05560-6.
- Koutsiaris AG. A Blood Supply Pathophysiological Microcirculatory Mechanism for Long COVID. *Life (Basel).* 2024;14(9):1076. doi: 10.3390/life14091076.
- Monsalve DM, Acosta-Ampudia Y, Acosta NG, Celis-Andrade M, Şahin A, Yilmaz AM, et al. NETosis: A key player in autoimmunity, COVID-19, and long COVID. *J Transl Autoimmun.* 2025;10:100280. doi: 10.1016/j.jtauto.2025.100280.
- Lai YJ, Liu SH, Manachevakul S, Lee TA, Kuo CT, Bello D. Biomarkers in long COVID-19: A systematic review. *Front Med (Lausanne).* 2023;10:1085988. doi: 10.3389/fmed.2023.1085988.
- Su Y, Yuan D, Chen DG, Ng RH, Wang K, Choi J, et al. Multiple early factors anticipate post-acute COVID-19 sequelae. *Cell.* 2022;185(5):881-95.e20. doi: 10.1016/j.cell.2022.01.014.
- Cervia C, Zurbuchen Y, Taeschler P, Ballouz T, Menges D, Hasler S, et al. Immunoglobulin signature predicts risk of post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Commun.* 2022;13(1):446. doi: 10.1038/s41467-021-27797-1.
- Horn MP, Jonsdottir HR, Brigger D, Damonti L, Suter-Riniker F, Endrich O, et al. Serological testing for SARS-CoV-2 antibodies in clinical practice: A comparative diagnostic accuracy study. *Allergy.* 2022;77(7):2090-103. doi: 10.1111/all.15206.
- Mamontova TV. An analysis of COVID-19 vaccination campaign in Ukraine. *Eur J Public Health.* 2024;34(1):156-62. doi: 10.1093/eurpub/ckad201.
- Bohmwald K, Diethelm-Varela B, Rodríguez-Guilarte L, Rivera T, Riedel CA, González PA, et al. Pathophysiological, immunological, and inflammatory features of long COVID. *Front Immunol.* 2024;15:1341600. doi: 10.3389/fimmu.2024.1341600.
- Lehmann AA, Kirchenbaum GA, Zhang T, Reche PA, Lehmann PV. Deconvoluting the T Cell Response to SARS-CoV-2: Specificity Versus Chance and Cognate Cross-Reactivity. *Front Immunol.* 2021;12:635942. doi: 10.3389/fimmu.2021.635942.
- Bhowal C, Ghosh S, Ghatak D, De R. Pathophysiological involvement of host mitochondria in SARS-CoV-2 infection that causes COVID-19: a comprehensive evidential insight. *Mol Cell Biochem.* 2023;478(6):1325-43. doi: 10.1007/s11010-022-04593-z.
- Fernández-de-Las-Pecas C, Raveendran AV, Giordano R, Arendt-Nielsen L. Long COVID or Post-COVID-19 Condition: Past, Present and Future Research Directions. *Microorganisms.* 2023;11(12):2959. doi: 10.3390/microorganisms11122959.

Стаття надійшла до редакції 05.08.2025. – Дата першого рішення 21.08.2025. – Стаття подана до друку 23.09.2025

Порівняльна характеристика факторів ризику біохімічного рецидиву у хворих на рак передміхурової залози після радикальної простатектомії

І. К. Холохаренко, Р. О. Данилець

ДУ «Інститут урології ім. акад. О. Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ

Мета дослідження: аналіз динаміки змін рівня загального простатоспецифічного антигену (зПСА) в онкохворих у доопераційний період і визначення індексу здоров'я передміхурової залози (ІЗПЗ) безпосередньо на момент проведення радикальної простатектомії (РПЕ), а також виявлення залежності між виникненням біохімічного рецидиву (БХР) різного ступеня ризику та патоморфологічними ознаками розвитку злоякісних новоутворень, зокрема: Т-стадією, оцінкою за шкалою Глісона, категорією ISUP (International Society of Urologic Pathology), об'ємом пухлини, поширеністю канцерогенезу в організмі у чоловіків середнього й похилого віку, хворих на рак передміхурової залози (РПЗ).

Матеріали та методи. У дослідженні, що проводилося упродовж 2021–2024 рр., взяли участь 82 чоловіки віком від 54 до 79 років, у 52 з яких на основі специфічних клінічних ознак було спочатку діагностовано, а згодом гістологічно підтверджено РПЗ. Гістологічні мікропрепарати з біопсійного й операційного матеріалу фарбували гематоксиліном та еозином й визначали на них ступінь диференціації злоякісних пухлин, їхні розміри та поширеність. Клінічну й патологічну стадію визначали згідно з класифікацією TNM (Tumor Nodes Metastasis). Рівень зПСА та його ізоформ у сироватці крові визначали імуноферментним методом, а ІЗПЗ розраховували за стандартною формулою. Статистичну обробку результатів аналізу здійснювали методами Манна – Уїтні та Крускала – Уолліса з урахуванням поправки Бонферроні. Тривалість постопераційного періоду становила 36 міс.

Результати. Усі післяопераційні пацієнти були розподілені на три групи: 1-ша – без ознак БХР (33 особи), 2-га – з ознаками БХР (12 осіб), 3-тя – зі стійким підвищенням рівня зПСА після РПЕ (7 осіб). Серед пацієнтів із БХР у 6 осіб виявлено рецидив високого ступеня ризику, що зумовило швидкий розвиток у них ознак БХР протягом першого року після операції. Ці пацієнти характеризувалися вищим медіанним рівнем зПСА ($M = 21,4$ нг/мл) порівняно з пацієнтами без БХР ($M = 17,5$ нг/мл). ІЗПЗ у пацієнтів без БХР становив $M = 46,4$ у. о., тоді як у групі пацієнтів із БХР – $65,7$ у. о. У пацієнтів зі стійким підвищенням рівня зПСА після РПЕ виявлено ранні ознаки БХР та суттєве зростання рівня зПСА у період від 3 до 6 міс. після операції. Зазначена група демонструвала найвищі доопераційні середні значення зПСА та ІЗПЗ – $67,8$ нг/мл та $72,8$ у. о., відповідно.

Висновки. Встановлено прогностичну значущість рівня зПСА та ІЗПЗ щодо ймовірності виникнення БХР у хворих на РПЗ після РПЕ. Проведено стратифікацію хворих із БХР на підгрупи високого та низького ступеня ризику за допомогою показових супутніх ознак.

Ключові слова: біохімічний рецидив, рак передміхурової залози, індекс здоров'я передміхурової залози, ризику, прогнозування.

Comparative characterization of risk factors for biochemical recurrence in patients with prostate cancer after radical prostatectomy

I. K. Kholokhareno, R. O. Danylets

The objective: to analyze the dynamics of changes in total prostate-specific antigen (tPSA) in cancer patients in the preoperative period and define prostate health index (PHI) directly at the time of radical prostatectomy (RPE), as well as to find dependencies between emergence of biochemical recurrence (BCR) of different risk level and pathomorphological features of malignant tumor development, namely, T-stage, Gleason score, ISUP (International Society of Urologic Pathology) category, tumor volume, prevalence of carcinogenesis in the body in middle-aged and elderly men with prostate cancer (PCa).

Materials and methods. The investigation, which lasted from 2021 to 2024, included 82 men aged from 54 to 79 years, 52 of which were at first diagnosed through specific clinical features and then histologically confirmed for PCa. Histologic microsections from biopsy and surgical material were stained with hematoxylin and eosin, the degree of differentiation of malignant tumors, their size and prevalence being determined. The cellular and pathological stage was validated according to the TNM (Tumor Nodes Metastasis) classification. Determination of tPSA and its isoforms in the blood serum was performed by enzyme-linked immunosorbent assay, while the PHI was calculated according to the standard formula. The statistical processing of the analysis results was performed using the Mann–Whitney and Kruskal–Wallis tests, the Bonferroni correction being taken into account. The duration of the postoperative period was 36 months.

Results. Three groups of postoperative patients were identified: 1st Group – without BCR (33 patients), 2nd Group – with BCR (12 patients), and 3rd Group – with a steady increase in tPSA after RPE (7 patients). Among the patients with BCR, 6 patients had high-risk recurrence, which led to the rapid development of BCR symptoms within the first year after surgery.

Such patients were characterized by a higher tPSA level ($M = 21.4$ ng/mL) than those without BCR ($M = 17.5$ ng/mL). Patients without BCR had a value of PHI equal to 46.4 arbitrary units (a. u.), while patients with BCR had PHI median equal to 65.7 a. u. Patients with a steady increase in tPSA after RPE showed early BCR symptoms, and a significant increase in tPSA levels were detected in the period from 3 to 6 months after surgery. These patients also showed the highest preoperative means of tPSA and PHI values, 67.8 ng/mL and 72.8 a. u., respectively.

Conclusions. The existence of prognostic properties in tPSA and the PHI for predicting the possibility of BCR in patients with PCa after RPE was shown. The stratification of patients with BCR into high- and low-risk subgroups was performed using indicative concomitant features.

Keywords: biochemical recurrence, prostate cancer, prostate health index, risks, prognosis.

Рак передміхурової залози (РПЗ) становить суттєву загрозу для здоров'я чоловіків середнього та похилого віку, оскільки смертність від цієї хвороби посідає друге місце (після раку легень) у загальній структурі летальних наслідків, пов'язаних із розвитком злоякісних новоутворень різної локалізації [1].

РПЗ вважається високотетерогенною хворобою, що характеризується швидким прогресуванням і широким спектром патогенетичного різноманіття. Вважається, що спочатку виникає інтраепітеліальна неоплазія (ІН) передміхурової залози (ПЗ) високого ступеня (протатична ІН високого ступеня – high-grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN)), яка згодом трансформується в злоякісне новоутворення обмеженої локалізації. Частина цих неоплазій надалі може перетворитися в агресивні поширені пухлини з метастазами переважно в кістки таза [2].

Загальновідомо, що розвиток РПЗ значною мірою залежить від функціонування гіпоталамо-гіпофізарно-тестикулярної осі та біохімічного перетворення тестостерону в дигідротестостерон. Саме тому андроген-деприваційна терапія (АДТ) стала широко застосовуватися в клінічній практиці для лікування РПЗ. Утім, останні дослідження довели, що АДТ є лише напівмірою, оскільки кастрацією вдається лише тимчасово загальмувати розвиток РПЗ та частково зменшити вираженість його симптомів. Це пояснюється тим, що в умовах андрогенного дефіциту досить швидко з'являються метастазуючі пухлини РПЗ, що виявляють підвищену резистентність до кастрації. Хоча наразі вже розроблено декілька простих підходів для подолання пухлинної кастраторезистентності, зокрема шляхом застосування антиандрогенів (доцетаксел, абіратерон, ензалутамід) – вважати проблему остаточно розв'язаною навряд можливо, оскільки ремісія досягається лише на короткий термін. У зв'язку з цим в останні роки суттєво зросла зацікавленість в альтернативних підходах до лікування РПЗ [3].

Діагностика первинних ознак РПЗ стає сигналом для встановлення активного нагляду за такими хворими, що дозволяє певний час амбулаторно спостерігати за розвитком так званих «мовчазних» або пухлин, що повільно прогресують. У разі їх трансформації у швидкопроліферуючі або агресивні форми, застосування таких радикальних лікувальних підходів, як рентгенотерапія (РТ) та радикальна простатектомія (РПЕ), стає очевидним. Однак передчасне проведення РПЕ або РТ не рекомендується, щоб уникнути небажаного пошкодження латентних ракових клітин і тим самим не спровокувати їх перетворення в агресивний стан [4, 5].

Клінічно встановлено, що, навіть після проведення РТ або РПЕ, може відбутися рецидив захворювання

у вигляді так званого біохімічного рецидиву (БХР), що проявляється підвищенням концентрації простатоспецифічного антигену (ПСА) в сироватці крові вище 2 нг/мл (максимально дозволеної межі) у рентгенопроміненних чоловіків та 0,2 нг/мл після РПЕ. Також встановлено, що протягом перших 10 років у цих двох категорій пацієнтів може відзначатися БХР у 40% та 30% випадків, відповідно [6].

Своєю чергою, БХР у 24–34% чоловіків із відповідними симптомами спричиняє рецидивування РПЗ та появу метастазів. Тому, на думку багатьох вчених, оптимальним підходом до лікування РПЗ може стати проведення попередньої стратифікації хворих на РПЗ на групи, що мають високий ризик БХР та онкохворих із низькою й середньою ймовірністю його виникнення. Відповідно до рекомендацій Європейської асоціації урологів (European Association of Urology – EAU), Європейського товариства радіологів та онкологів (European Society for Radiotherapy and Oncology – ESTRO) і Міжнародного Товариства гериатричної онкології (International Society of Geriatric Oncology – SIOG), до групи низького ризику БХР належать пацієнти з ПСА < 10 нг/мл до операційного втручання, індексом Глісона (ІГ) < 7 та клінічною стадією пухлини при патоморфологічному дослідженні cT1c і cT2a, що характеризує її як локалізовану в межах однієї долі ПЗ. Водночас хворі на РПЗ із середньою ймовірністю виникнення БХР демонструють рівень ПСА в крові в межах 10–20 нг/мл, ІГ у біопсійному матеріалі ≥ 7 та, як правило, клінічну стадію пухлин – cT2c, що характеризується поширенням пухлини на всю ділянку ПЗ, але локалізується саме в цьому просторі [3].

Визначення ймовірності розвитку БХР після РПЕ низького та середнього ступеня ризику у хворих на РПЗ з локалізованими пухлинами здійснюється шляхом їх стратифікації з урахуванням клінічних характеристик пацієнтів та молекулярних особливостей біомаркерів, пов'язаних зі змінами експресії генів на рівнях транскрипції та трансляції загалом. Слід зазначити, що клінічні дані щодо стану хворих на РПЗ та характерні ознаки пухлин вже достатньо давно застосовуються лікарями для прогнозування ризику виникнення БХР. Так, на підставі визначення рівня ПСА в крові передопераційних хворих, ІГ та клінічної стадії пухлини поєднано з даними про підрахунок загального відсотка позитивних біопсій та вік пацієнтів у США (Каліфорнійський університет, Сан-Франциско) розроблено тест-систему CAPRA для оцінки ризику виникнення БХР після РПЕ та РТ з бальною шкалою від 0 до 10. Відповідно до неї, кількість балів, що характеризувала кожного пацієнта, прямим чином корелювала

з ризиком виникнення БХР. Ця система базувалася на даних клінічного дослідження 1493 онкохворих, що проводилося в період 1992–2001 рр. За даними клінічної перевірки цієї тест-системи із застосуванням індексу узгодженості (С-індексу), збіг результатів відбувався з імовірністю 0,67–0,81. У зв'язку з цим тест-систему було удосконалено у 2011 р., вона отримала назву CAPRA-S. Слід зазначити, що свого часу саме CAPRA замінила тест-систему d'Amico (1998 р.), оскільки виявилася більш інформативною [7–9].

Відомо, що у 30% хворих на РПЗ після проведення РПЕ може проявитися БХР протягом перших 10 років, при цьому понад дві третини випадків виникають у перші 2 роки. Як правило, раннє рецидивування асоціюється з підвищеним ризиком метастазування [3, 10]. З огляду на це, у 2009 р. створена номограма Вальца (Walz) [11]. Згодом ця номограма була оновлена на основі даних, отриманих у результаті аналізу історій хвороб 13 797 пацієнтів після РПЕ, проведених у клініках Гамбурга в період 2005–2016 рр. (MSKCC-номограма), та валдована за участю 5952 післяопераційних хворих на РПЗ, які проходили лікування в клініках Відня [12]. Ця номограма дозволяє визначити ризик розвитку БХР через 12 та 24 міс. післяопераційного періоду з урахуванням таких показників, як концентрація ПСА, бал за шкалою Глісона, pT-стадія (pathology Tumor), якість хірургічних країв та стан лімфатичних вузлів. Порівняно з усіма попередніми аналогами, ця номограма виявилася найбільш інформативною та ефективною на практиці.

Слід зауважити, що при проведенні стратифікації ризику розвитку БХР особливу увагу приділяють біомаркерам, що характеризують експресію протеїнів клітинного циклу, зокрема Ki-67, MYC, ETS-залежного гена (ERG), гомологу тензину (PTEN – Phosphatase and TENsin homolog), а також p53, оскільки саме порушення регуляції клітинного циклу є ключовим моментом у запуску канцерогенезу [13].

Останнім часом у низці публікацій вказується на високі прогностичні властивості щодо агресивності пухлин [-2]проПСА, який є однією з небагатьох субформ вільного ПСА (вПСА). У зв'язку з цим у клінічній практиці почали використовувати спеціальний показник – індекс здоров'я передміхурової залози (ІЗПЗ), який об'єднує в розрахунковій формулі відомості про концентрацію [-2]проПСА, вПСА та загального ПСА (зПСА).

Численні дослідження, проведені на базі різних клінік із залученням біопсійного матеріалу пацієнтів із РПЗ, довели, що ІЗПЗ є достатньо чутливим прогностичним маркером агресивності пухлин РПЗ, особливо у чоловіків із рівнем зПСА в сірій зоні 4,0–10,0 нг/мл та негативним результатом пальцевого ректального обстеження (ПРО). У зв'язку з цим Управління з контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами (Food and Drug Administration – FDA) у США схвалило використання ІЗПЗ як предиктивного маркера для визначення доцільності проведення біопсії у чоловіків із рівнем зПСА 4,0–10,0 нг/мл. Слід зазначити, що метааналіз, проведений із метою порівняння ІЗПЗ відносно ПСА, продемонстрував перевагу ІЗПЗ не лише над зПСА, але й над відсотком вПСА у межах діапазону 2,0–10,0 нг/мл зПСА [6, 14–17].

Враховуючи високі прогностичні властивості [-2]проПСА та ІЗПЗ, деякі дослідники запропонували використовувати ці показники для прогнозування ризику розвитку БХР після РПЕ. Так, у дослідженні [18], що включало 313 пацієнтів із РПЗ, яким було виконано РПЕ, застосування верхньої межі для ІЗПЗ у 82 у. о. дозволило спрогнозувати відсутність БХР з імовірністю в 97,7%, тоді як у пацієнтів з ІЗПЗ вище 82 у. о. БХР спостерігався з імовірністю 69,7%. У цьому дослідженні на основі аналізу площі під кривими на ROC-графіках (Receiver Operating Characteristic curve) вдалося довести суттєву перевагу ІЗПЗ над ПСА щодо прогнозування ризику розвитку БХР. В іншому дослідженні, що проводилося в клінічних центрах Німеччини [19], серед групи з 460 чоловіків підтверджено високі прогностичні властивості ІЗПЗ щодо БХР. На відміну від попереднього дослідження, яке тривало 28 міс., німецькі вчені здійснювали спостереження за прооперованими пацієнтами понад 5 років.

Також слід зазначити, що в дослідженні, проведеному в клініках Південної Кореї [20], було продемонстровано перевагу ІЗПЗ в прогностичних властивостях щодо БХР порівняно з іншими показниками, зокрема зПСА, вПСА, % вПСА та [-2]проПСА. Утім, автори наголошують на можливих відмінностях у прогностичній ефективності ІЗПЗ для корейської популяції чоловіків порівняно з чоловіками із Західної Європи. У цьому контексті важливо враховувати, що чоловіки в Україні, які належать до слов'янської групи народів, мають відмінний від корейських і західноєвропейських чоловіків генофонд. У зв'язку з цим слід очікувати певні відмінності в прогностичній ефективності ІЗПЗ та інших біомаркерів, що походять від зПСА та його субформ щодо прогнозування наслідків перебігу хвороби після РПЕ. З огляду на це, а також враховуючи те, що дослідження з виявлення прогностичних властивостей [-2]проПСА та його похідних щодо БХР в Україні не здійснювалися, їх проведення є своєчасним і актуальним.

Завданням цього дослідження є визначення окремих патофізіологічних характеристик крові хворих на РПЗ, до яких належать загальна концентрація ПСА та його складові – вПСА та [-2]проПСА, що використовуються для розрахунку ІЗПЗ.

Мета дослідження: аналіз динаміки змін рівня зПСА в доопераційний період і визначення ІЗПЗ безпосередньо на момент проведення РПЕ, а також виявлення залежності між виникненням БХР різного ступеня ризику та патоморфологічними ознаками розвитку злоякісних новоутворень, зокрема: Т-стадією, оцінкою за шкалою Глісона, категорією ISUP (International Society of Urologic Pathology), об'ємом пухлини, поширеністю канцерогенезу в організмі у чоловіків середнього й похилого віку, хворих на РПЗ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідженні взяли участь 82 чоловіки віком від 54 до 79 років, які проходили планове комплексне обстеження в ДУ «Інститут урології ім. акад. О. Ф. Возіанова НАМН України» у 2021–2024 рр. Усі пацієнти надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні, протокол якого був

схвалений Комісією з питань етики при ДУ «Інститут урології ім. акад. О. Ф. Возіанова НАМН України». Пацієнти з ознаками хронічного простатиту та наявністю уrogenітальних інфекцій до участі в дослідженні не допускалися. Також не включалися в дослідження хворі на РПЗ, яким проводили антиандрогенну терапію в передопераційний період.

У 52 пацієнтів на підставі специфічних клінічних ознак і гістологічного підтвердження діагностовано РПЗ. У зв'язку з цим їм було проведено РПЕ з тазовою лімфаденектомією. У всіх пацієнтів на момент встановлення діагнозу та безпосередньо перед операцією проводили забір крові для визначення рівнів зПСА, вПСА, [-2]проПСА в сироватці крові, а також виконували ПРО та трансректальне ультразвукове дослідження (ТРУЗД) ПЗ.

Після операції відокремлювали сім'яні пухирці від ПЗ та зважували її, після чого фіксували впродовж 24 год у 10% нейтральному забуференому формаліні. Оцінка хірургічних країв проводилася шляхом виконання 2 мм зрізів по лінії, що проходила від дистального краю апекса ПЗ до проксимального краю шийки сечового міхура. Далі зовнішню поверхню ПЗ позначали чорнилом та за цією лінією готували серійні поперечні блоки товщиною 3 мм перпендикулярно до ректальної поверхні залози від її апекса до базису. Після цього з внутрішньої поверхні кожного блоку готували зрізи товщиною 5 мкм та забарвлювали їх гематоксиліном-еозином. Поверхню пухлини в кожному серійному блоці окреслювали якомога точніше за допомогою чорнила, після чого визначали її площу, використовуючи масштабну сітку й окуляр-мікрометр. Загальний об'єм пухлини обчислювали методом підсумовування площ усіх серійних блоків, уражених пухлинами, помножених на товщину кожного блоку, що дорівнювала 3 мм. У разі виявлення двох або більше незалежних пухлин, їх об'єми підсумовували. Визначений на гістологічних препаратах об'єм пухлини множили на коефіцієнт 1,5 для врахування ступеня зморщування тканин у процесі фіксації препаратів [21].

Ступінь диференціації пухлин оцінювали за шкалою Глісона та відповідною ISUP-категорією. Клінічну та патологічну стадію визначали згідно з класифікацією TNM (Tumor Nodes Metastasis) [2, 22, 23].

Забір крові на аналіз проводили напередодні ПРО та ТРУЗД або не раніше ніж через 2 тиж. після них, оскільки ці маніпуляції можуть спричинити підвищення рівня зПСА в крові [24].

Для визначення концентрації зПСА, вПСА та [-2]проПСА впродовж 3 год після забору крові отримували сироватку шляхом центрифугування крові протягом 15 хв при 3000 об/хв, після чого зберігали її при температурі 2–8 °C до моменту аналізу, якщо його мали проводити в найближчі 24 год. В інших випадках сироватку крові заморожували й зберігали протягом 1 міс. при температурі –20 °C або –70 °C (довший термін). Визначення рівня зПСА та його субформ проводили за допомогою імуноферментного аналізу (ELISA).

Обчислення ІЗПЗ здійснювали за формулою:

$$\text{ІЗПЗ} = ([-2]\text{проПСА} \times 1000 / \text{вПСА}) \times \sqrt[3]{\text{зПСА}},$$
 де ІЗПЗ – індекс здоров'я ПЗ (у. о.); [-2]проПСА – кон-

центрація субформи вільного ПСА з двома амінокислотами в лідерному пептиді (нг/мл); вПСА – загальна концентрація вільного ПСА (нг/мл); $\sqrt[3]{\text{зПСА}}$ – сумарна концентрація всіх субформ ПСА (нг/мл).

Пацієнтів із рівнем зПСА в крові $\geq 4,0$ нг/мл ($n = 80$) направляли на біопсію ПЗ. Крім того, біопсію також проведено ще у 2 пацієнтів, що потрапили до категорії з підозрою на РПЗ після ПРО та ТРУЗД, хоча у них рівень зПСА в крові був нижчим за критичний 4,0 нг/мл. Біопсію ПЗ виконували під контролем ТРУЗД з 6–12 точок за допомогою біопсійної голки 18G [24, 25].

Контрольне післяопераційне обстеження включало визначення рівня сироваткового зПСА та проведення ПРО, які виконували спочатку через 1 міс. після операції, надалі кожні 3 міс. упродовж перших 3 років після операції до завершення дослідження. Наявність БХР визначали як два послідовні підвищення рівня зПСА до 0,2 нг/мл і вище. За показаннями виконували остеосцинтиграфію, комп'ютерну томографію або магнітно-резонансну томографію органів малого таза. Тривалість післяопераційного нагляду за пацієнтами становила 36 міс. (медіана – 36 міс., інтерквартильний інтервал – 22 міс.: $Q_1 = 14$ міс., $Q_3 = 36$ міс.). Жоден із пацієнтів у групі спостереження не отримував післяопераційної АДТ або ад'ювантної радіотерапії. Стійке підвищення ПСА після РПЕ визначали як відсутність зниження рівня ПСА нижче 0,1 нг/мл у період між 4-м і 8-м тижнем після операції.

Визначення ступеня ризику БХР здійснювали на підставі комплексної оцінки клінічних, патоморфологічних і біохімічних параметрів. До критеріїв високого ступеня ризику БХР належали: різке підвищення рівня зПСА до $\geq 0,2$ нг/мл упродовж 1-го року після РПЕ; подвоєння рівня післяопераційного зПСА протягом 3–6 міс.; передопераційний рівень зПСА ≥ 15 нг/мл; позитивний стан хірургічного краю (R1); патологічна стадія рТ3; ISUP-категорія 2–4.

Низький ступінь ризику БХР визначався за такими ознаками: розвиток БХР у терміни 15–36 міс. після хірургічного втручання; подвоєння післяопераційного рівня зПСА у термін понад 12 міс.; передопераційний рівень зПСА переважно ≤ 16 нг/мл; негативні хірургічні краї (R0); патологічна стадія рТ2; ISUP-категорія 1–2.

Розподіл пацієнтів за групами ризику здійснювався відповідно до переважання показників певної категорії. Основними критеріями розмежування були: темпи подвоєння ПСА, характер хірургічних країв, патологічна стадія новоутворення та час маніфестації БХР в післяопераційний період.

Статистичну обробку результатів аналізу здійснювали непараметричними методами варіаційного аналізу Манна – Уїтні та Крускала – Уолліса. Попарне порівняння 3 і більше груп виконували з урахуванням поправки Бонферроні при рівні значущості $\alpha = 0,05$. Відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$. На графіках, що побудовані у вигляді «прямокутників із вусами», довірчі інтервали охоплювали всі дані, окрім тих, що називаються аутлаєрами – значення, які виходять за межі «вусів» і за величиною не можуть перевищувати 1,5 квартиля ($Q_3 - Q_1$). Середні значення вибірок даних наводили у вигляді медіани [26].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ
ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Усі пацієнти, які брали участь у клінічно-науковому дослідженні (загалом 52 особи), до операції були розподілені на 5 груп залежно від концентрації зПСА в крові. У табл. 1 наведено характеристику фенотипових ознак цих пацієнтів. Так, до групи I входило 9 пацієнтів із рівнем зПСА в межах 4,0–9,9 нг/мл. Їхній середній вік становив 63 роки, причому наймолодшому з них було 60 років, найстаршому – 65 років. У жодного пацієнта цієї групи не було близьких родичів, хворих на РПЗ або інші онкологічні захворювання. Індекс маси тіла (ІМТ) пацієнтів цієї групи коливався в межах 27–31 кг/м², з медіаною 28 кг/м². З 9 пацієнтів лише у 3 були отримані позитивні результати під час ПРО. Середній об'єм ПЗ у цій групі пацієнтів за медіаною становив 34 см³ ($Q_1 = 32,5$ см³, $Q_3 = 37,1$ см³), а її маса – 39,6 г. Пухлини, виявлені в усіх пацієнтів цієї групи, за загальним об'ємом перевищували 0,5 см³, тому не класифікувалися до категорії індолентних («мовчазних» пухлин), що давало всі підстави на проведення РПЕ, а не довготривалого нагляду за такими хворими [27].

У табл. 2 і 3 наведені результати патоморфологічного аналізу біопсійного та операційного матеріалу залучених у дослідження онкохворих. У групі I кількість позитивних біопсійних проб на онкохворого дорівнювала за медіаною 2 ($Q_1 = 1$, $Q_3 = 2$), при цьому обов'язково одна з проб демонструвала ураження РПЗ

не менше ніж на 50%. У 6 пацієнтів $IG \leq 6$, тоді як ще у 3 пацієнтів $IG \geq 7$. До того ж, 6 пацієнтів мали клінічну стадію РПЗ cT1c, а інші 3 – cT2b. Верифікація діагнозу за операційним матеріалом засвідчила, що 9 пацієнтів I групи мали онкопатологію на стадії pT2, причому IG 6 було виявлено лише у 4 онкохворих, тоді як в інших 5 пацієнтів пухлини характеризувалися за $IG \geq 7$.

До II групи увійшло 19 пацієнтів із рівнем зПСА в крові в межах 10,0–19,9 нг/мл (табл. 1). Середній вік за медіаною становив 66 років ($Q_1 = 64$, $Q_3 = 69$); наймолодшому – 54 роки, найстаршому – 71 рік. ПРО виявилось позитивним у 18 з 19 пацієнтів, 2 хворих цієї групи мали обтяжений сімейний анамнез, тобто наявність близьких родичів, в яких були виявлені онкологічні захворювання.

Середній ІМТ у цій групі був достовірно вищим на 4 кг/м², ніж у I групі ($p < 0,05$), і становив 32 кг/м² з межами коливання 29–34 кг/м². Середні показники об'єму та маси ПЗ для пацієнтів цієї групи не перевищували аналогічні показники I групи ($p \geq 0,05$) – 37 см³ та 43,1 г, відповідно. Пухлини, що були виявлені у пацієнтів II групи, також характеризувалися значно більшими розмірами та в середньому становили 5,2 см³ ($Q_1 = 3,1$ см³, $Q_3 = 6,7$ см³). Аналіз біопсій продемонстрував, що середня кількість позитивних проб на онкохворого в цій групі подібно до I групи становила 2 (M), однак верхня межа діапазону тут підвищилася до 4 (Q_4). IG пухлин для 3 пацієнтів II групи не перевищував 6, тоді як в інших 16 осіб становив ≥ 7 .

Таблиця 1

Характеристики фенотипових ознак пацієнтів, хворих на РПЗ, які взяли участь у клінічно-науковому дослідженні

№ групи	Межі ПСА, нг/мл	Кількість пацієнтів	Вік, років	ІМТ, кг/м ²	Ускладнений анамнез	Об'єм пухлини, см ³	Маса ПЗ, г	Об'єм ПЗ, см ³	ПРО + (–)
I	4,0–9,9 (7,3)*	9	60–65 (63)*	27–31 (28)*	–	1–3 (1,8)*	10–78 (39,6)*	30,0–40,5 (34)*	3 (6)**
II	10,0–19,9 (14,1)	19	54–71 (66)	29–34 (32)	2	1–8 (5,2)	11–119 (43,1)	32,0–42,5 (37)	18 (1)
III	20,0–49,9 (34,2)	19	60–73 (70)	27–30 (29)	–	9–11,2 (9,8)	18–115 (46,2)	35,0–50,1 (40)	19 (0)
IV	50,0–99,9 (77,1)	4	67–79 (73)	28–31 (30)	1	8–25 (20,2)	27,1–115 (63,1)	39,0–55,8 (47,2)	4 (0)
V	100–200 (132,2)	1	76 (76)	28 (28)	–	12 (12)	29,2 (29,2)	44,5 (44,5)	1 (0)

Примітки: * – зазначено діапазон варіації показника, у дужках наведена його медіана; ** – у дужках зазначена кількість негативних обстежень, поза дужками – позитивних.

Таблиця 2

Результати патологічного дослідження біопсійного та операційного матеріалу хворих на РПЗ

№ групи за рівнем ПСА	Стан хірургічного краю, кількість осіб		Кількість позитивних біопсійних проб на онкохворого		Проникнення пухлини в капсулу, кількість осіб		Периневральна інвазія, кількість осіб	Інвазія сім'яних пухирців, кількість осіб	Метастази в лімфовузлах, кількість осіб
	+ (R1)	– (R0)	межі	медіана	наявне	відсутнє			
I	1 (11)*	8 (89)*	1–3	2	1 (11)*	8 (89)*	4 (44)*	1 (11)*	1 (11)*
II	5 (26)	14 (74)	1–4	2	8 (42)	11 (58)	8 (42)	5 (26)	3 (16)
III	8 (42)	11 (58)	1–5	3	6 (32)	13 (68)	14 (74)	7 (37)	2 (11)
IV	2 (50)	2 (50)	1–3	3	3 (75)	1 (25)	2 (50)	0 (0)	0 (0)
V	1 (100)	0 (0)	6	6	1 (100)	0 (0)	1 (100)	1 (100)	1 (100)

Примітка: * – поза дужками зазначена кількість пацієнтів, у дужках – відсоток випадків.

Результати патоморфологічного аналізу стану пухлин у хворих на РПЗ із застосуванням біопсійного та операційного матеріалу

№ групи за рівнем ПСА	ІГ (біопсія)		ІГ (операційна морфологія)		Стадія онкопатології	
	≤ 6	≥ 7	≤ 6	≥ 7	Клінічна	Патологічна
I	6	3	4	5	cT1c – 6 cT2b – 3	pT2 – 9
II	3	16	2	17	cT1c – 3 cT2a – 8 cT2b – 5 cT2c – 3	pT2 – 17 pT3a – 2
III	1	18	0	19	cT1c – 1 cT2a – 5 cT2b – 1 cT2c – 11 cT3 – 1	pT2 – 14 pT3a – 3 pT3b – 2
IV	0	4	0	4	cT2c – 3 cT3 – 1	pT2 – 3 pT3a – 1
V	0	1	0	1	cT3 – 1	pT3b – 1

Верифікація діагнозу на операційному матеріалі засвідчила підвищення ІГ в 1 онкохворого з 6 до 7. Крім того, виявлено певні розбіжності у визначенні стадії онкопатології. Так, у 3 пацієнтів із клінічною стадією cT1c виявлено патологічну стадію pT2b. Також у 2 пацієнтів із клінічною стадією cT2c патологічна стадія, своєю чергою, змінилася на pT3a та pT3b відповідно (табл. 2). Слід зазначити, що розбіжності у визначенні клінічної та патологічної стадії РПЗ мали місце і в інших дослідженнях, зокрема в роботі В. М. Григоренка та співавт. [28]. Крім того, у пацієнтів II групи кількість випадків проникнення пухлин у капсулу збільшилася з 1 хворого до 8, позитивні хірургічні краї – з 11 до 26%. У 16% пацієнтів II групи виявлено метастази в лімфовузлах, тоді як у I групі цей показник становив 11%. Одночасно збільшилася кількість випадків інвазії сім'яних пухирців до 26%. Утім, частота випадків перинеуральної інвазії у II групі, порівняно з I, зменшилася з 44 до 42% ($p \geq 0,05$) (табл. 3).

До III групи увійшли пацієнти з концентрацією зПСА в крові в межах 20,0–49,9 нг/мл. Середній вік хворих за медіаною становив 70 років ($Q_1 = 64$ роки, $Q_3 = 72$ роки), нижня межа – 60 років, верхня – 73 роки. ІМТ у цій групі знизився майже до рівня I групи й становив за медіаною 29 кг/м² ($Q_1 = 28$ кг/м², $Q_3 = 30$ кг/м²), коливаючись у межах 27–30 кг/м². Пацієнтів з обтяженим сімейним анамнезом у цій групі не виявлено. Усі пацієнти мали позитивне ПРО. Середні показники об'єму та маси ПЗ в III групі були статистично вищими порівняно з I групою і становили 40 см³ та 46,2 г, відповідно, водночас не виявлено достовірних відмінностей із II групою. Значно збільшився середній об'єм пухлин онкохворих ($p < 0,05$) порівняно з I та II групами, який за медіаною досяг рівня в 9,8 см³ ($Q_1 = 9,4$ см³, $Q_3 = 10,7$ см³), при цьому межі коливання показника становили 9–11,2 см³.

Патоморфологічний аналіз біопсійного матеріалу пацієнтів III групи встановив появу від 1 до 5 позитивних проб у біопсіях окремих онкохворих. Крім того, ІГ у біопсіях 18 пацієнтів становив ≥ 7 . Лише в 1 пацієнта

встановлено ІГ 6. Гістологічний аналіз операційного матеріалу засвідчив підвищення ІГ у цього пацієнта з 6 до 7. Встановлено наявність патологічної стадії pT2 у 14 онкохворих, pT3a – у 3 та pT3b – у 2 пацієнтів, хоча 1 пацієнт первинно мав клінічну стадію cT1c (табл. 3). Слід зазначити, що частота виявлення позитивного стану хірургічних країв у III групі підвищилася до 42%, проникнення пухлин у капсулу спостерігалось у 32% хворих, перинеуральна інвазія – у 74%, інвазія сім'яних пухирців – у 37%, метастази в лімфовузлах – у 11% пацієнтів (табл. 2).

IV група характеризувалася обмеженою кількістю онкохворих – 4 особи віком від 67 до 79 років з ІМТ в межах 28–31 кг/м² ($M = 30$ кг/м² ($Q_1 = 29$ кг/м², $Q_3 = 31$ кг/м²)). В 1 пацієнта встановлено наявність близьких родичів з аналогічною онкопатологією. Усі пацієнти мали позитивне ПРО. Відмічено статистично вірогідне збільшення середнього об'єму та маси ПЗ до 47,1 см³ та 63,1 г, відповідно. При цьому об'єм пухлин у цій групі виявився найбільшим і становив за медіаною 20,2 см³ ($Q_1 = 16,3$ см³, $Q_3 = 23,1$ см³), перебуваючи в межах 8–25 см³. При проведенні біопсій в онкохворих виявили появу від 1 до 3 позитивних проб на пацієнта за результатами патоморфологічного аналізу, причому ураження позитивних проб пухлиною перевищувало зазвичай 50%. ІГ пухлин на біопсійному матеріалі становив ≥ 7 для 4 пацієнтів. До того ж в 1 хворого встановлено клінічну стадію cT3, ще у 3 пацієнтів – cT2c. Патоморфологічний аналіз операційного матеріалу не виявив жодних достовірних відмінностей із даними біопсій. Так, у 3 хворих виявлено наявність pT2 патологічної стадії пухлини, а в 1 пацієнта – pT3a стадії пухлини. Додатково визначено, що для 50% хворих характерним був позитивний стан хірургічного краю. Також у 75% пацієнтів спостерігалось проникнення пухлини в капсулу, а у 50% хворих – перинеуральна інвазія. Інвазії сім'яних пухирців і метастазів у лімфовузлах у цій групі не виявлено.

До V групи увійшов 1 пацієнт із рівнем зПСА в крові 132,2 нг/мл. Вік хворого становив 76 років, ІМТ –

28 кг/м². Пацієнт не мав близьких родичів, хворих на РПЗ або рак іншої нозології. Об'єм ПЗ становив 44,5 см³ при загальній масі 29,2 г. Об'єм пухлини був більшим, ніж у перших трьох групах, але поступався за цим показником більшості пацієнтів (3 з 4) IV групи. Пухлина пацієнта характеризувалась агресивністю: ІГ = 8 як за біопсійним, так і операційним матеріалом. Клінічна та патологічна стадії РПЗ збігалися. Для цього хворого характерним була поява значної кількості позитивних проб, що дорівнювала 6. Встановлено проникнення пухлини в капсулу, наявність як периневральної інвазії, так і інвазії сім'яних пухирців, а також появу метастазів у лімфовузлах (табл. 1–3).

За результатами тривалого спостереження за прооперованими онкохворими в післяопераційний період було сформовано 3 групи, а саме: 1-ша – пацієнти без БХР, 2-га – пацієнти з БХР, 3-тя – пацієнти зі стійким підвищенням ПСА протягом перших 3 міс. після РПЕ (група з пролонгацією хвороби (ПХ)). До 1-ї післяопераційної групи (без БХР) увійшли 33 пацієнти: 6 – з доопераційної групи I, 15 – з групи II, 11 – з групи III, 1 – з групи IV. 2-гу післяопераційну групу (з БХР) сформували 12 пацієнтів: 3 – з доопераційної групи I, 3 – з групи II, 5 – з групи III, 1 – з групи V. До 3-ї післяопераційної групи (пацієнти зі стійким підвищенням ПСА протягом перших 3 міс. після РПЕ) увійшло 7 осіб: 1 – з доопераційної групи II, 3 – з групи III, 3 – з групи IV.

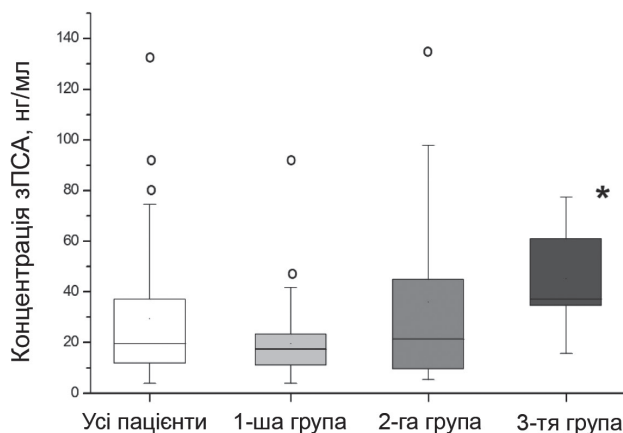
На рисунку наведено результати імуноферментного аналізу крові всіх пацієнтів, а також окремо по кожній групі щодо вмісту зПСА в крові. Аналіз проводився двічі в доопераційний період: уперше – на момент встановлення діагнозу (рисунок, а), вдруге – безпосередньо перед проведенням оперативного втручання (рисунок, б).

Рисунок демонструє, що для другого терміну характерне розширення діапазонів значень між нижніми та верхніми межами, що зумовлено, з одного боку, поступовим підвищенням рівня зПСА в крові онкохворих у період від моменту встановлення діагнозу до початку безпосередньої підготовки до операції. З іншого боку, деяке зниження нижньої межі зПСА можна пояснити

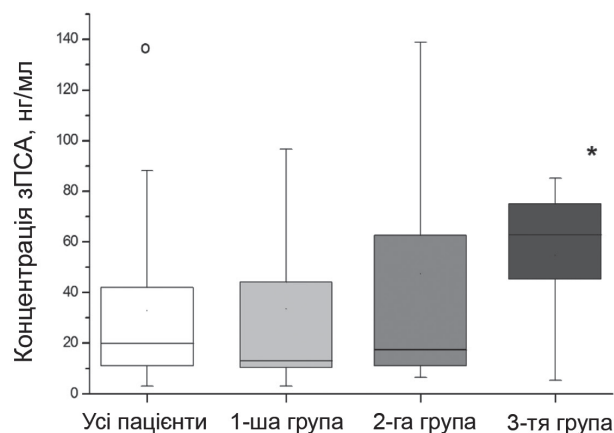
певними коливаннями його рівня, які пов'язані з фізичним і психологічним станом пацієнта.

Ретроспективний аналіз рівня зПСА в крові пацієнтів трьох післяопераційних груп встановив відсутність статистичних розбіжностей у рівнях зПСА між 1-ю (без БХР) та 2-ю групою (з БХР), для яких на момент встановлення діагнозу медіана зПСА дорівнювала 18,5 нг/мл та 21,4 нг/мл, відповідно ($p > 0,23$). Утім, на момент проведення операції для цих двох груп зафіксовані дещо інші значення зПСА, а саме: $M_1 = 13,1$ нг/мл, $M_2 = 17,5$ нг/мл. Однак загальна тенденція при цьому не змінилася, статистично значущих відмінностей між цими показниками не виявлено ($p > 0,23$). Натомість дані для 3-ї групи (ПХ) за вказаним критерієм суттєво відрізнялися від двох попередніх груп на статистично значущому рівні ($p < 0,05$), при цьому медіана зПСА для 3-ї групи на момент встановлення діагнозу становила 37,1 нг/мл, а безпосередньо перед операцією зростала до 62,8 нг/мл.

У табл. 4 продемонстровано результати ретроспективного імуноферментного аналізу щодо вмісту зПСА в крові та ІЗПЗ у прооперованих шляхом РПЕ пацієнтів із приводу РПЗ на момент встановлення їм діагнозу та безпосередньо перед операцією. Як свідчать результати спостережень, 3-тя післяопераційна група (пацієнти з ПХ) характеризувалася не лише найвищими показниками медіани для рівня зПСА в крові порівняно з іншими двома групами (без БХР та з БХР), а також із загальною когортою прооперованих пацієнтів в обидва зазначені терміни, але й мала найвище за медіаною значення доопераційного ІЗПЗ – 72,8 у. о. Для порівняння: у 2-й групі (з БХР) медіана ІЗПЗ на цей момент становила 65,7 у. о., у 1-й групі (без БХР) – 46,4 у. о., а для всієї когорти пацієнтів – 48,4 у. о. З огляду на це, статистично значущі відмінності в показниках ІЗПЗ встановлені для всіх трьох післяопераційних груп ($p < 0,05$). Також виявлено статистично значущі відмінності в показниках ІЗПЗ між загальною когортою прооперованих пацієнтів і 2-ю та 3-ю групами ($p < 0,05$).



а



б

Порівняльний аналіз рівнів зПСА у крові хворих на РПЗ в доопераційний період: а – на момент встановлення діагнозу; б – безпосередньо перед операцією

Примітка: * – статистично достовірні відмінності з іншими післяопераційними групами пацієнтів при $p < 0,05$.

Отримані дані свідчать про агресивний характер пухлин у пацієнтів 3-ї післяопераційної групи. Унаслідок цього відбулося підвищення рівня зПСА до $\geq 0,1$ нг/мл у період із 1-го по 3-й місяць після операції. Зазвичай, подібне явище пов'язане з виникненням локальних рецидивів або проявом прихованих метастазів. Поява групи пацієнтів зі стійким підвищенням ПСА після РПЕ в загальній когорті прооперованих хворих на РПЗ є типовою, охоплюючи, як правило, 20–30% пацієнтів [29]. У поточному дослідженні кількість таких осіб становила 14% від загальної кількості, що можна пояснити невеликою чисельністю учасників дослідження (52 особи).

Отже, для біохімічних показників (зПСА та ІЗПЗ) виявлено статистично достовірні відмінності між БХР(+) та БХР(–) групами. Це дозволяє припустити, що саме зазначені показники можна в майбутньому використовувати як прогностичні маркери БХР.

Значна увага в дослідженні зосереджувалася на аналізі динаміки розвитку БХР у відповідній групі пацієнтів, а також оцінці ризику виникнення БХР разом із виявленням супутніх факторів. Як критерій для визначення ступеня ризику БХР, у пацієнтів була використана класифікація, запропонована Sciarra et al. [2].

Результати досліджень свідчать про високий ризик появи БХР тоді, коли відбувається різке підвищення рівня післяопераційного зПСА до 0,2 нг/мл та вище протягом 1-го року після операції. У проведеному дослідженні виявлено 6 таких пацієнтів.

Слід зазначити, що достатньо швидке підвищення рівня зПСА у цих пацієнтів збігалось з виявленням позитивного стану хірургічних країв, коротким періодом подвоєння концентрації післяопераційного зПСА (3–6 міс.), патологічною стадією pT3, ISUP-категорією 3–4 (хоча 1 пацієнт мав ISUP-категорію 2) (табл. 5). Крім того, усі пацієнти з високим ризиком виникнення БХР мали доопераційний рівень зПСА не менше 15 нг/мл. Для групи пацієнтів із БХР низького ступеня ризику характерною рисою була відсутність позитивних країв (R0), ISUP-категорія 1–2, патологічна стадія pT2, тривалий період подвоєння післяопераційного рівня зПСА (12 міс. і більше), а також невисокі рівні доопераційного зПСА (зазвичай не вище 16 нг/мл, хоча в одного пацієнта зафіксовано значення 25,6 нг/мл).

Виникнення БХР у пацієнтів групи низького ризику відзначалося після завершення 1-го року з моменту операції в період 15–36 міс. Слід зауважити, що обмежена

Таблиця 4

Біохімічні показники крові хворих на РПЗ в різні терміни доопераційного періоду

Параметр	Усі пацієнти (n = 52)	1-ша група (без БХР) (n = 33)	2-га група (з БХР) (n = 12)	3-тя група (ПХ) (n = 7)
ПСА, нг/мл				
На момент встановлення діагнозу	19,5 (4–133,2)* ^c	17,5 (4,0–92,5) ^a	21,4 (5,5–133,2) ^b	37,1 (15,8–77,3) ^{abc}
Доопераційний	19,8 (3,2–138,8)** ^c	13,1 (3,2–96,7) ^a	17,5 (6,6–138,8) ^a	62,8 (5,4–85,2) ^{ac}
ІЗПЗ				
Доопераційний	48,4 (12,1–218,6) ^b	46,4 (12,1–185,4) ^a	65,7 (17,4–218,6) ^{ab}	72,8 (26,5–144,8) ^{ab}

Примітки: * – зазначена медіана показника, у дужках – діапазон зміни цього показника; ** – однакові літери в різних групах вказують на наявність статистично значущих відмінностей за цим параметром ($p < 0,05$).

Таблиця 5

Динаміка виникнення БХР різного ступеня ризику у хворих на РПЗ в післяопераційний період після проведення РПЕ

№ пацієнта з БХР	Патологічна стадія	Доопераційний рівень ПСА, нг/мл	ISUP-категорія	Стан хірургічного краю, –/+	Момент виникнення БХР в післяопераційний період, міс. після операції	Тривалість часу, необхідного для подвоєння післяопераційної концентрації ПСА в крові, міс. після операції	Оцінка ризику виникнення БХР
1	pT2b	6,6	1	– (R0)	36	18	Низький
2	pT2b	7,7	2	– (R0)	30	21	Низький
3	pT2c	8,1	2	– (R0)	24	15	Низький
4	pT2c	12,6	2	– (R0)	18	12	Низький
5	pT2c	15,8	2	– (R0)	18	12	Низький
6	pT3a	18,2	3	+ (R1)	12	9	Високий
7	pT3a	25,6	2	– (R0)	18	12	Низький
8	pT3a	28,1	3	+ (R1)	12	6	Високий
9	pT3a	30,4	2	+ (R1)	9	6	Високий
10	pT3b	39,2	3	+ (R1)	12	6	Високий
11	pT3b	45,3	4	+ (R1)	9	3	Високий
12	pT3b	138,8	4	+ (R1)	9	3	Високий

тривалість дослідження не дозволила зафіксувати всі можливі випадки БХР. Згідно з результатами інших досліджень, до 20% нових випадків БХР може виникати в період від 5 до 10 років після операції [2].

ВИСНОВКИ

1. Проведене клінічно-наукове дослідження за участю 52 пацієнтів із РПЗ продемонструвало, що застосування РПЕ забезпечує досягнення тривалої ремісії хвороби та відсутність БХР тривалістю 36 міс. з імовірністю 63% (33 особи). Виникнення БХР у терміни від 9 до 36 міс. спостерігали у 23% пацієнтів (12 осіб), а ПХ – у 13% хворих (7 осіб), що проявлялася в стійкому підвищенні рівня зПСА в крові за межею 0,1 нг/мл у період із 1-го по 3-й місяць після операції.

Відомості про авторів

Холохаренко Ігор Костянтинович – ДУ «Інститут урології ім. акад. О. Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ. *E-mail:* dr.urologiev@gmail.com
ORCID: 0009-0006-2763-1306

Данилець Ростислав Олегович – ДУ «Інститут урології ім. акад. О. Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ. *E-mail:* danyletsmd@gmail.com
ORCID: 0000-0001-5381-4495

Information about the authors

Kholokharenko Igor K. – SI “Academician O. F. Vozianov Institute of Urology of NAMS of Ukraine”, Kyiv. *E-mail:* dr.urologiev@gmail.com
ORCID: 0009-0006-2763-1306

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

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.
- Sciarra A, Santarelli V, Salciccia S, Moriconi M, Basile G, Santodirocco L, et al. How the management of biochemical recurrence in prostate cancer will be modified by the concept of anticipation and incrementation of therapy. *Cancers.* 2024;16(4):764. doi: 10.3390/cancers16040764.
- Shore ND, Moul JW, Pienta KJ, Czernin J, King MT, Freedland SJ. Biochemical recurrence in patients with prostate cancer after primary definitive therapy: Treatment based on risk stratification. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2024;27(2):192-201. doi: 10.1038/s41391-023-00712-z.
- Harat A, Harat M, Martinson M. A Cost-Effectiveness and Quality of Life analysis of different approaches to the management and treatment of localized prostate cancer. *Front Oncol.* 2020;11(10):103. doi: 10.3389/fonc.2020.00103.
- Mukherjee S, Papadopoulos D, Norris JM, Wani M, Madaan S. Comparison of outcomes of active surveillance in intermediate-risk versus low-risk localized prostate cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Med.* 2023;12(7):2732. doi: 10.3390/jcm12072732.
- Lin X, Kapoor A, Gu Y, Chow MJ, Xu H, Major P, et al. Assessment of biochemical recurrence of prostate cancer (Review). *Int J Oncol.* 2019;55(6):1194-212. doi: 10.3892/ijo.2019.4893.
- Cooperberg MR, Pasta DJ, Elkin EP, Litwin MS, Latini DM, Du Chane J, et al. The university of California, San Francisco cancer of the prostate risk assessment score: A straightforward and reliable preoperative predictor of disease recurrence after radical prostatectomy. *J Urol.* 2005;173(6):1938-42. doi: 10.1097/01.ju.0000158155.33890.e7.
- Brajtborj JS, Leapman MS, Cooperberg MR. The CAPRA Score at 10 years: Contemporary perspectives and analysis of supporting studies. *Eur Urol.* 2017;71(5):705-09. doi: 10.1016/j.eururo.2016.08.065.
- Salciccia S, Capriotti AL, Laganà A, Fais S, Logozzi M, De Berardinis E, et al. Biomarkers in prostate cancer diagnosis: From current knowledge to the role of metabolomics and exosomes. *Int J Mol Sci.* 2021;22(9):4367. doi: 10.3390/ijms22094367.
- Suh J, Jung JH, Jeong CW, Lee SE, Lee E, Ku JH, et al. Long-term oncologic outcomes after radical prostatectomy in clinically localized prostate cancer: 10-year follow-up in Korea. *Investig Clin Urol.* 2020;61(3):269-76. doi: 10.4111/icu.2020.61.3.269.
- Han M, Partin AW, Zahurak M, Piantadosi S, Epstein JI, Walsh PC. Biochemical (prostate specific antigen) recurrence probability following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *J Urol.* 2003;169(2):517-23. doi: 10.1097/01.ju.0000045749.90353.c7.
- Walz J, Chun FK, Klein EA, Reuther A, Saad F, Graefen M, et al. Nomogram predicting the probability of early recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Urol.* 2009;181(2):601-7. doi: 10.1016/j.juro.2008.10.033.
- Samareh-Najaf M, Kouchaki H, Moein MS, Saberi RM, Tavakoli Y, Samareh A, et al. Prostate cancer: Novel genetic and immunologic biomarkers. *Clin Chim Acta.* 2024;555:117824. doi: 10.1016/j.cca.2024.117824.
- Zhou Y, Fu Q, Shao Z, Zhang K, Qi W, Geng S, et al. Nomograms combining PHI and PI-RADS in detecting prostate cancer: A multicenter prospective study. *J Clin Med.* 2023;12(1):339. doi: 10.3390/jcm12010339.
- Mikolajczyk SD, Millar LS, Wang TJ, Rittenhouse HG, Marks LS, Song W, et al. A precursor form of prostate-specific antigen is more highly elevated in prostate cancer compared with benign transition zone prostate tissue. *Cancer Res.* 2000;60(3):756-9.
- Oto J, Fernández-Pardo Á, Royo M, Hervás D, Martos L, Vera-Donoso CD, et al. A predictive model for prostate cancer incorporating PSA molecular forms and age. *Sci Rep.* 2020;10(1):2463. doi: 10.1038/s41598-020-58836-4.
- Ferro M, Crocetto F, La Civita E, Fiorenza M, Jannuzzi G, Carbone G, et al. Serum (-2)proPSA/freePSA ratio, (-2)proPSA/freePSA density, prostate health index, and prostate health index density as clues to reveal postoperative clinically significant prostate cancer in men with prostate-specific antigen 2–10 ng/mL. *Prostate.* 2024;84(12):1157-64. doi: 10.1002/pros.24752.
- Lughezzani G, Briganti A, Karakiewicz PI, Kattan MW, Montorsi F, Shariat SF, et al. Predictive and prognostic models in radical prostatectomy candidates: A critical analysis of the literature. *Eur Urol.* 2010;58(5):687-700. doi: 10.1016/j.eururo.2010.07.034.
- Maxeiner A, Kilic E, Matalon J, Friedersdorff F, Miller K, Jung K, et al. The prostate health index PHI predicts oncological outcome and biochemical recurrence after radical prostatectomy –

- analysis in 437 patients. *Oncotarget*. 2017;8(45):79279-88. doi: 10.18632/oncotarget.17476.
20. Kim JY, Yu JH, Sung LH, Cho DY, Kim HJ, Yoo SJ. Usefulness of the prostate health index in predicting the presence and aggressiveness of prostate cancer among Korean men: A prospective observational study. *BMC Urol*. 2021;21(1):131. doi: 10.1186/s12894-021-00897-2.
21. Stamey TA, Kabalin JN, McNeal JE, Johnstone IM, Freiha F, Redwine EA, et al. Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. II. Radical prostatectomy treated patients. *J Urol*. 1989;141(5):1076-83. doi: 10.1016/s0022-5347(17)41175-x.
22. Parker C, Castro E, Fizazi K, Heidenreich A, Ost P, Procopio G, et al. Electronic address. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020;31(9):1119-34. doi: 10.1016/j.annonc.2020.06.011.
23. Danylets RO, Gavrysh IT, Grygorenko VM, Trofimenko OV, Klepko AV. Application of % fPSA AND % [-2]proPSA AS possible biomarkers for differential diagnostics of prostatic tumors. *Bull Probl Biol Med*. 2017;136(2):102-08.
24. Srigley JR, Delahunt B, Samaratunga H, Billis A, Cheng L, Clouston D, et al. Controversial issues in Gleason and International Society of Urological Pathology (ISUP) prostate cancer grading: proposed recommendations for international implementation. *Pathology*. 2019;51(5):463-73. doi: 10.1016/j.pathol.2019.05.001.
25. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind Ch. International Union against Cancer. 7th Ed. Chichester, West Sussex, UK; Hoboken, NJ: Wiley and Blackwell; 2010. 248 p.
26. Bland M. Introduction to medical statistics. 4th ed. Oxford: Oxford University Press, 2015. 447 p.
27. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer. Part 1: Screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. *Eur Urol*. 2017;71(4):618-29. doi: 10.1016/j.eururo.2016.08.003.
28. Grigorenko VM, Vikarchuk MV, Danilets RO, Banas OO, Brovko NV, Volkov SS, et al. Complex evaluation of prognostic factors for biochemical recurrence after radical prostatectomy for patients with clinical locally advanced prostate cancer. *Health Man*. 2017;(1):105-09. doi: 10.30841/2307-5090.1(60).2017.115471.
29. Moreira DM, Presti JC Jr, Aronson WJ, Terris MK, Kane CJ, Amling CL, et al. Natural history of persistently elevated prostate specific antigen after radical prostatectomy: Results from the SEARCH database. *J Urol*. 2009;182(5):2250-5. doi: 10.1016/j.juro.2009.07.022.

Стаття надійшла до редакції 01.08.2025. – Дата першого рішення 14.08.2025. – Стаття подана до друку 11.09.2025

Ретроспективний аналіз хірургічного лікування локалізованого та місцево-поширеного раку передміхурової залози: оцінка ускладнень раннього післяопераційного періоду

С. М. Шамраєв, А. П. Кондратенко

ДУ «Інститут урології ім. акад. О. Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ

Мета дослідження: аналіз результатів 3 хірургічних методів лікування – ендовідеоскопічної екстраперитонеальної простатектомії (ЕЕРПЕ), лапароскопічної простатектомії з розширеною тазовою лімфаденектомією (ЛРПЕ) та відкритої радикальної простатектомії (ВРПЕ) – у пацієнтів із локалізованими та місцево-поширеними клінічними стадіями раку передміхурової залози (РПЗ).

Матеріали та методи. Проведено ретроспективний аналіз медичної документації 423 пацієнтів із локалізованим або місцево-поширеним РПЗ, яким виконано радикальне хірургічне втручання протягом 2013–2016 рр. Пацієнтів було розподілено на 3 групи відповідно до виду операції:

- I група (ЕЕРПЕ) – 236 (55,79%) пацієнтів;
- II група (ЛРПЕ) – 88 (20,8%) пацієнтів;
- III група (ВРПЕ) – 99 (23,41%) пацієнтів.

Результати. Найменшу частоту ускладнень виявлено у I групі (65,3%), тоді як найвищу – у III групі (94,9%) ($p < 0,001$). Найвища точність градації за шкалою Глісона (Gleason Score – GS) спостерігалася при $GS \leq 6$ (97%), тоді як при $GS = 7$ точність становила 84,2%, а при $GS = 8-10$ – до 75,4%, що свідчить про помітну міграцію оцінки.

Висновки. Отримані дані підтверджують доцільність малоінвазивних методів радикальної простатектомії (РПЕ) як ефективного альтернативи відкритим операціям у досвідчених центрах (> 60 операцій на рік, ускладнення – 25%) та при ретельному відборі пацієнтів. ЛРПЕ потребує чітких показань через більшу інвазивність. Міграцію градації за GS при біопсії спостерігали у 15,8% пацієнтів із $GS = 7$ та у 24,6% – з $GS = 8-10$, що підкреслює важливість обережного трактування результатів при виборі тактики. Запропоновані підходи слід впроваджувати з урахуванням досвіду центру з проведення РПЕ та профілю пацієнтів.

Ключові слова: рак передміхурової залози, радикальна простатектомія, ускладнення, хірургічні методи, шкала Глісона, лімфаденектомія, хірургічний край, ретроспективне дослідження, центровий ефект, сеча.

Retrospective analysis of surgical treatment of localized and locally advanced prostate cancer: assessment of complications in the early postoperative period

S. M. Shamrayev, A. P. Kondratenko

The objective: to evaluate the results of 3 surgical treatment methods – endovideoscopic extraperitoneal prostatectomy (EERPE), laparoscopic prostatectomy with extended pelvic lymphadenectomy (LPE), and open radical prostatectomy (ORPE) in patients with localized and locally advanced clinical stages of prostate cancer (PC).

Materials and methods. A retrospective analysis of medical records of 423 patients with localized or locally advanced PC who underwent radical surgery between 2013 and 2016 was conducted. Patients were divided into three groups according to the type of surgery:

- I group (EERPE) included 236 patients (55.79%);
- II group (LPE) – 88 patients (20.8%);
- III group (ORPE) – 99 patients (23.41%).

Results. The lowest complication rate was found in the I group (65.3%), while the highest was in the III group (94.9%) ($p < 0.001$). The highest accuracy of Gleason Score was found at $GS \leq 6$ (97%), while at others $GS = 7$, the accuracy was 84.25%, and at $GS = 8-10$, the accuracy was 75.4%, a noticeable migration of the score was observed.

Conclusions. The data obtained confirm the feasibility of minimally invasive radical prostatectomy (RPE) methods as an effective alternative to open surgery in experienced centers (> 60 operations per year, complications – 25%) and with careful patient selection. Laparoscopic RPE with extended lymphadenectomy requires clear indications due to its greater invasiveness. Migration of the Gleason Score grading at biopsy was observed in 15.8% of patients with $GS = 7$ and in 24.6% with $GS = 8-10$, which emphasizes the importance of careful interpretation of the results when choosing a tactic. The proposed approaches should be implemented taking into account the experience of the center, where RP is performed, and the profile of patients.

Keywords: prostate cancer, radical prostatectomy, complications, surgical techniques, Gleason Score, lymphadenectomy, surgical margin, retrospective study, center effect; urine.

Рак передміхурової залози (РПЗ) як захворювання залишався невідомим до середньовіччя, оскільки анатомія передміхурової залози (ПЗ) була недостатньо вивченою [1]. Лише в 1536 р. італійський анатом Нікколо Масса (Niccolò Massa) вперше описав ПЗ, але діагностика залишалася складною через відсутність сучасних методів дослідження [2]. Натомість термін «рак передміхурової залози» (prostate cancer) вперше чітко був описаний у 1853 р. британським лікарем і патологом Джоном Адамсом (John Adams) [3].

У 1966 р. Джеймсом Глісоном (James Gleason) був розроблений метод Gleason score (Шкала Глісона – GS) – метод оцінки агресивності РПЗ. Цей метод допомагає класифікувати РПЗ за двома основними типами тканин, визначаючи ступінь їх диференціації [4]. Наприкінці XX ст. – на початку XXI ст. хірургічні методи лікування РПЗ зазнали значних змін і удосконалень [1].

Нині РПЗ є однією з найпоширеніших онкологічних патологій у чоловіків, що чинить значний медичний та соціально-економічний вплив [5]. За останніми статистичними даними [6], у 2024 р. прогнозувалося подальше зростання захворюваності на цей вид раку, особливо в розвинених країнах, де активно проводиться скринінг. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), у 2020 р. від РПЗ померло близько 375 000 чоловіків; очікується, що до 2040 р. ця цифра зросте до понад 700 000 смертей на рік, що пов'язано зі старінням населення та збільшенням тривалості життя [7].

В Україні РПЗ посідає друге місце серед усіх онкозахворювань чоловіків після раку шкіри. За даними Національного канцер-реєстру України, у 2023 р. захворюваність на РПЗ становила 13,4% від усіх онкологічних захворювань серед чоловіків. Водночас на обліку перебувало понад 55 000 пацієнтів із цим діагнозом [5].

Аналіз епідеміологічних показників щодо злоскісних новоутворень (ЗН) ПЗ в Україні за 2023 р. свідчить про наявність тривожних тенденцій, зокрема щодо стадій виявлення хвороби, ефективності профілактичних оглядів, рівня інфільтрації та можливості спеціалізованого лікування. Загалом по Україні спостерігається порівняно низький відсоток виявлення ЗН на I стадії (0,2%), при цьому майже 36,5% випадків фіксуються вже на II стадії. III та IV стадії діагностуються у 19,5% і 37,2% випадків відповідно, що свідчить про запізніле звернення пацієнтів або недостатню ефективність діагностичних програм (6,6% не вдалося визначити тип та стадію пухлини). У середньому по країні лише 36,8% вперше виявлених пацієнтів перебувають на ранніх (I–II) стадіях, тоді як частка пацієнтів із IV стадією становить 37,2%, що є критичним індикатором пізнього виявлення [8].

Відповідно до зазначеного вище [7], кількість випадків РПЗ у світі до 2040 р. може подвоїтися, досягнувши 2,9 млн нових випадків щорічно. Також очікується підвищення рівня щорічної смертності від цього захворювання на 85%.

Отже, актуальність дослідження РПЗ зберігається від стародавніх часів до сьогодення, оскільки це онкологічне захворювання є одним із найбільш поширених серед чоловіків – від моменту перших спроб діагности-

ки та лікування на початку XX ст., коли РПЗ був мало вивченим, до сучасних високотехнологічних методів.

Мета дослідження: аналіз результатів 3 хірургічних методів лікування – ендовідеоскопічної екстраперитонеальної простатектомії (ЕЕРПЕ), лапароскопічної простатектомії з розширеною тазовою лімфаденектомією (ЛРПЕ) та відкритої радикальної простатектомії (ВРПЕ) – у пацієнтів із локалізованими та місцево-поширеними клінічними стадіями РПЗ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідженні використано дані щодо результатів аналізу хірургічного лікування локалізованого та місцево-поширеного РПЗ за період 2013–2016 рр. Дослідження здійснювалося на базі ДУ «Інститут урології ім. акад. О. Ф. Возіанова НАМН України». Воно мало ретроспективний дизайн і базувалося на вивченні медичних карт стаціонарних пацієнтів, протоколів хірургічних втручань, післяопераційних патогістологічних висновків та результатів спостереження за пацієнтами в ранній післяопераційний період згідно з даними медичних карт амбулаторних хворих.

У вибірку дослідження було включено 423 пацієнти, яким проводили впродовж 2013–2016 рр. різні види радикальної простатектомії (РПЕ). Усіх пацієнтів було розподілено на 3 клінічні групи: I група – 236 (55,79%) пацієнтів, яким виконали ЕЕРПЕ без тазової лімфаденектомії; II група – 88 (20,8%) пацієнтів, що підлягали ЛРПЕ з розширеною тазовою лімфаденектомією; III група – 99 (23,41%) пацієнтів, які перенесли ВРПЕ. Діагнози були верифіковані за даними патогістологічного заключення біопсійного та операційного матеріалу.

Критеріями включення до дослідження в усіх групах були: гістологічно підтверджений діагноз РПЗ клінічних стадій cT1–cT3; відсутність ознак віддалених кісткових чи м'якотканинних метастазів; бажання пацієнтів отримати радикальне хірургічне втручання; ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) статус пацієнтів у межах 0–1 балів; відсутність проявів коагулопатії; наявність повної медичної інформації за даними статистичного відділу, що дозволило здійснити порівняльний аналіз перебігу післяопераційного періоду.

Критеріями виключення були: гістологічно підтверджений діагноз РПЗ клінічної стадії cT4; наявність віддалених кісткових чи м'якотканинних метастазів; відмова пацієнта від радикального хірургічного лікування; ECOG статус > 1 бала; наявність коагулопатії.

У кожній із груп дотримувалися однакових принципів до- та післяопераційного ведення пацієнтів, що забезпечувало порівнюваність результатів між групами.

Усі пацієнти пройшли стандартизоване передопераційне обстеження, що включало лабораторні аналізи, визначення рівня простатспецифічного антигену (ПСА), мультипараметричну магнітно-резонансну томографію малого таза та трансректальну біопсію ПЗ з визначенням ступеня злоскісності пухлини за GS. Після хірургічного лікування проводився морфологічний аналіз резектованого препарату для уточнення гістологічної стадії процесу, а також для оцінки відповідності передопераційного й остаточного гістологічного діагнозу.

Для визначення достовірності передопераційної біопсії щодо градації пухлини за GS була проведена оцінка точності з урахуванням міграції градації в післяопераційному матеріалі, тобто її зниження або підвищення [9].

Статистичну обробку та порівняння значень між кількома групами здійснювали з використанням χ^2 -критерію для порівняння параметричних показників, а для непараметричних показників використовували тести Манна – Уїтні та Крускала – Уолліса. Усі результати вважалися статистично значущими при $p < 0,05$. Для аналізу застосовували t-критерій Стюдента (незалежні й залежні вибірки) [10], тест Фішера – для категоріальних даних [11]. Також у дослідженні застосовувався метод ANOVA.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вік учасників дослідження коливався у межах 44–96 років. Період перебування в стаціонарі – від 7 до 65 днів. Середній вік дебюту РПЗ становив ± 64 роки.

Під час дослідження виявлено, що у 323 (76,4%) пацієнтів був локалізований рак (сT1–T2) (сT1a–b–с N0M0 – у 21, сT2a N0M0 – у 53, сT2b N0M0 – у 71, сT2c N0M0 – у 178 хворих), і у 100 (23,6%) пацієнтів – місцево-поширений рак (сT3).

У табл. 1 наведено дані щодо розподілу пацієнтів за типами ускладнень у 3 групах, що брали участь у дослідженні. У кожній групі подано кількість пацієнтів, які зазнали тих чи інших ускладнень, а також відповідний відсотковий розподіл.

Найчастіше у пацієнтів досліджуваних груп траплялися генітоуринарні ускладнення, до яких належать: негерметичність везіко-уретрального анастомозу (ВУА), стеноз ВУА, рекатетеризація сечового міхура, сечова норія, лімфорея.

Слід зазначити, що найвищий відсоток генітоуринарних ускладнень спостерігався у III групі ($p < 0,001$), де виконували ВРПЕ. У цій групі частота таких ускладнень становила 75 випадків (75,8%), що може свідчити про більшу кількість пацієнтів із місцево-поширеним клінічно значущим РПЗ, що потребує додаткового аналізу, а також складність і травматичність об'єму хірургічного лікування. У II групі, учасникам якої проводили ЛРПЕ,

цей показник становив 56 випадків (62,9%), а найменша частота генітоуринарних ускладнень відзначалася у I групі, де застосовувалася ЕЕРПЕ – 129 випадків (54,7%); при цьому виявлено достовірну значущу різницю між I та III групами ($p < 0,001$), що ще раз доводить перевагу малоінвазивних методів над традиційними.

Різні генітоуринарні ускладнення, а особливо нетримання сечі, після РПЕ у хворих на РПЗ можуть значно впливати на якість життя пацієнтів [12–15], спричиняти сумніви щодо правильності ухваленого рішення про лікування та навіть призводити до депресії [16]. Існуюча «пентафекта» (негативний хірургічний край, утримання сечі, збереження ерекtilьної функції, відсутність значних ускладнень, відсутність біохімічного рецидиву) вважається основним показником ефективності лікування РПЗ. Збереження судинно-нервових пучків під час операції значно знижує ризик розвитку нетримання сечі після видалення уретрального катетера, що було детально вивчено та доведено в літературі [17, 18].

Отже, дані дослідження не суперечать світовим стандартам. ЕЕРПЕ демонструє вдвічі достовірно меншу кількість гемотрансфузійних ускладнень порівняно з ЛРПЕ та ВРПЕ ($p < 0,05$), а також більшу кількість інфекційних ускладнень, хоча це не було статистично значущим ($p > 0,05$).

Аналізуючи загальну структуру ускладнень, найбільшу кількість достовірно ($p < 0,001$) було зафіксовано в III групі – 94 випадки (94,9%), переважно через генітоуринарні та гемотрансфузійні ускладнення.

Загалом (за даними літератури) кожен п'ятий пацієнт після ВРПЕ має те чи інше ускладнення (20,2%), що вище, ніж після ЛРПЕ (16,3%) та ЕЕРПЕ (12,3%), що відображено і в поточному дослідженні. Це свідчить про більшу травматичність та інвазивність відкритих традиційних методик порівняно з малоінвазивними хірургічними втручаннями [19].

Для оцінки кумулятивної частоти розвитку післяопераційних ускладнень залежно від типу виконаної РПЕ проведено попарне порівняння за допомогою точкового критерію Фішера. До аналізу включалися як урологічні, так і загальнохірургічні ускладнення, що відображено на рис. 1.

Таблиця 1

Розподіл ускладнень у досліджених групах пацієнтів

Ускладнення	I група (ЕЕРПЕ) (n = 236)	II група (ЛРПЕ) (n = 88)	III група (ВРПЕ) (n = 99)	Порівняння
Генітоуринарні, n (%)	129 (54,7)	56 (62,9)	75 (75,8)	T1:T2 $p = 0,1658$, T1 = T2 T1:T3 $p = 0,0003^{**}$, T1 $\neq$ T3 T2:T3 $p = 0,0799$, T2 = T3
Гемотрасфузії, n (%)	18 (7,6)	15 (16,9)	17 (17,2)	T1:T2 $p = 0,0214^{*}$, T1 $\neq$ T2 T1:T3 $p = 0,0173^{*}$, T1 $\neq$ T3 T2:T3 $p = 1,0000$, T2 = T3
Інфекційні, n (%)	7 (3,0)	1 (1,1)	2 (2,0)	T1:T2 $p = 0,4605$, T1 = T2 T1:T3 $p = 0,7092$, T1 = T3 T2:T3 $p = 1,0000$, T2 = T3
Усього, n (%)	154 (65,3)	72 (81,8)	94 (94,9)	T1:T2 $p = 0,0042^{**}$, T1 $\neq$ T2 T1:T3 $p < 0,0001^{**}$, T1 $\neq$ T3 T2:T3 $p = 0,0052^{**}$, T2 $\neq$ T3

Примітки: * – відмінності між групами є статистично значущими з імовірністю 95,5% ($p < 0,05$); ** – відмінності між групами є статистично значущими з імовірністю 99,9% ($p < 0,001$).

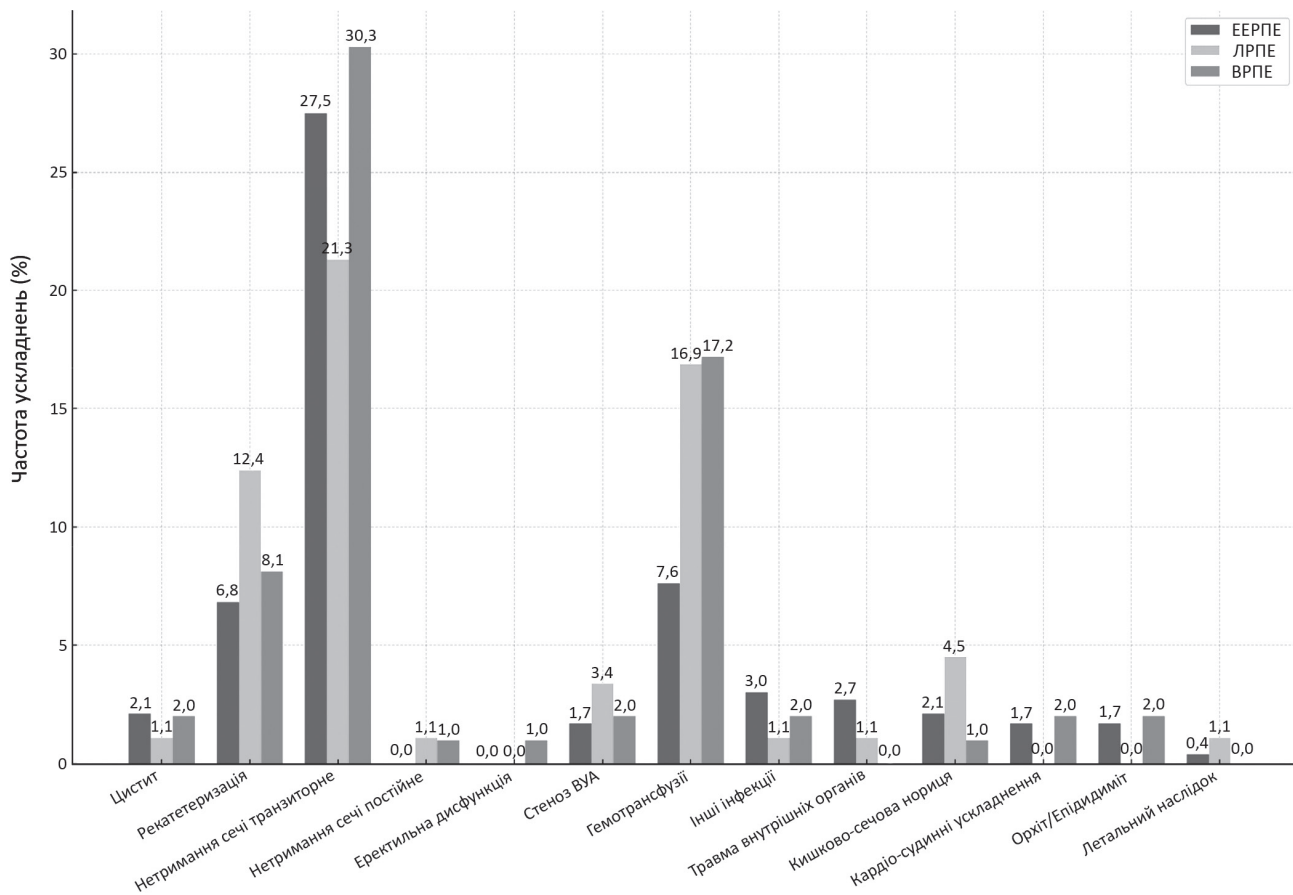


Рис. 1. Частота та вид ускладнень серед пацієнтів досліджуваних груп

Примітка: ВУА – везіко-уретральний анастомоз.

Зокрема, частота розвитку циститу була низькою та подібною в усіх 3 групах: 2,1% після ЕЕРПЕ, 1,1% після ЛРПЕ та 2,0% після ВРПЕ; статистично значущих відмінностей не виявлено ($T1:T2$ $p = 1,0000$, $T1 = T2$; $T1:T3$ $p = 1,0000$, $T1 = T3$; $T2:T3$ $p = 1,0000$, $T2 = T3$). Згідно з Jihye Hyun et al., ризик виникнення запалення сечовивідних шляхів, до яких належить цистит, більший у гострому періоді (< 3 міс.) після ВРПЕ або ЛРПЕ, і близько 21,9% пацієнтів мали цистит протягом усього періоду спостереження (медіана – 5,76 року) [20].

Аналогічна тенденція спостерігалася й щодо рекатетеризації сечового міхура, яка частіше виникала після ЛРПЕ (12,4%) порівняно з ЕЕРПЕ (6,8%) та ВРПЕ (8,1%), проте ці відмінності не досягли статистичної значущості ($T1:T2$ $p = 0,1134$, $T1 = T2$). Загалом у середньому 13% пацієнтів, яким видаляли уретральний катетер на 2-гу добу після операції, потребували повторної катетеризації через гостру затримку сечі [21].

Транзиторне нетримання сечі відмічалось найчастіше після ВРПЕ (30,3%) і найменше – після ЛРПЕ (21,3%), однак вірогідних відмінностей між групами не зафіксовано ($T1:T2$ $p = 0,3202$, $T1 = T2$; $T1:T3$ $p = 0,5974$, $T1 = T3$; $T2:T3$ $p = 0,1872$, $T2 = T3$). Постійне нетримання спостерігалось лише у поодиноких випадках після ЛРПЕ (1,1%) та ВРПЕ (1,0%), без достовірної різниці ($T1:T2$ $p = 0,2708$, $T1 = T2$; $T1:T3$ $p = 0,2946$, $T1 = T3$).

Еректильна дисфункція зареєстрована лише в 1 пацієнта після ВРПЕ, статистично значущих відмінностей не виявлено ($T1:T3$ $p = 0,2946$, $T1 = T3$). Слід зазначити, що методика РПЕ передбачає роботу в зоні фасції Денонвільє, що впливає на еректильну функцію та функцію утримання сечі. Так, у перші місяці після зняття катетера нетримання спостерігається набагато частіше – до 60–80% у перші тижні, та має тенденцію до зниження до 5–15% через 1 рік [22].

Стеноз ВУА, який потребував виконання внутрішньої оптичної уретротомії, траплявся з частотою до 3,4%, без суттєвих міжгрупових відмінностей ($p > 0,39$).

Натомість гемотранфузії були суттєво достовірно частішими після ЛРПЕ (16,9%) і ВРПЕ (17,2%) порівняно з ЕЕРПЕ (7,6%) ($p < 0,05$). Слід зазначити, що ЛРПЕ з розширеною тазовою лімфаденектомією є найбільш інвазивною операцією серед досліджуваних методик. Вона передбачає не лише видалення ПЗ, а й комплексне видалення лімфатичних вузлів тазової ділянки, що призводить до більшої травматизації тканин і нервових структур [21, 23], що, своєю чергою, підвищує ризик розвитку генітоуринарних ускладнень та необхідності в гемотранфузії.

Інші інфекційні ускладнення, травми внутрішніх органів, норіці, кардіо-судинні події, орхіти/епідидиміти та летальні випадки були поодинокими й не мали статистично значущих міжгрупових відмінностей (усі $p > 0,26$).

Смертність була одиначною у групах ЕЕРПЕ (0,4%) та ЛРПЕ (1,1%), відсутня після ВРПЕ (Т1:Т3 $p = 1,0000$).

Таким чином, найчастішим ускладненням залишалося транзиторне нетримання сечі, тоді як гемотрансфузії виявилися єдиним показником із достовірною міжгруповою відмінністю, що вказує на потенційні переваги ендовідеохірургічного підходу (ЕЕРПЕ) щодо контролю інтраопераційної крововтрати.

Отже, отримані результати є науково обґрунтованими з позиції впливу хірургічного доступу, обсягу втручання, особливостей технічного виконання та клінічного контексту. Виявлені закономірності свідчать про наявність центрального ефекту, що є суттєвим для формування стратегій хірургічного лікування та удосконалення мультидисциплінарного підходу до ведення пацієнтів із РПЗ. Ретроспективний аналіз дозволив не лише виявити критичні точки в післяопераційний період, а й встановити асоціації між клінічними стратегіями та безпосередніми наслідками лікування.

Для з'ясування особливостей розподілу клінічних стадій РПЗ після операції серед пацієнтів, яким виконано РПЕ різними методами, проведено аналіз частоти стадій Т1–Т4 у 3 клінічних групах: ЕЕРПЕ, ЛРПЕ та ВРПЕ. Також проведено оцінку корекції стадіювання пухлинного процесу після оперативного втручання, результати якої продемонстровано на рис. 2.

Післяопераційний аналіз розподілу стадій РПЗ виявив суттєві відмінності між 3 хірургічними групами – ЕЕРПЕ, ЛРПЕ та ВРПЕ. У групі ЕЕРПЕ частка стадії Т1 зменшилася з 15,6% до 8,0%, тоді як показник стадії Т2 залишився практично незмінним – 76,2% до і після операції. Водночас частка стадії Т3 зросла з 10,2% до 17,0%. Зміни в розподілі стадій у цій групі були статистично достовірними ($p < 0,0001$), що свідчить про уточнення стадії захворювання після проведення морфологічного дослідження.

У групі ЛРПЕ частка стадії Т1 різко зменшилася – з 13,3% до лише 1,1%. Частка Т2 майже не змінилася (78,3% до операції проти 77,8% після неї), а частка

стадії Т3 зросла з 14,5% до 21,1%. Ці зміни також були статистично значущими ($p < 0,0001$), що може вказувати на обмеження точності передопераційного стадіювання в окремих випадках.

Найбільш виражені зміни спостерігалися в групі ВРПЕ. Частка стадії Т1 після операції зменшилася з 21,2% до 4,0%, що може свідчити про недооцінку стадії захворювання до хірургічного втручання. Водночас частка Т2 зросла з 51,5% до 60,6%, а Т3 – з 27,3% до 35,4%. Відмінності були статистично достовірними ($p < 0,0001$), що підкреслює важливу роль гістологічної верифікації у точному визначенні стадії захворювання.

Зазначене вище свідчить про недооцінку стадії пухлини до операції та виявлення більш пізніх стадій при морфологічному аналізі після хірургічного лікування, особливо в групі ВРПЕ.

Отже, в усіх групах відзначено суттєві зміни стадіювання після операції, що є результатом більш точного морфологічного аналізу, порівняно з клінічним стадіюванням до втручання. Ці результати також підкреслюють можливості та обмеження сучасних методів діагностики, які застосовуються на етапі передопераційного обстеження. Найсприятливіший прогноз мають пацієнти, прооперовані на стадії рТ2, тоді як підвищена частота рТ3а-б та наявність метастазів у лімфатичних вузлах свідчать про складніші випадки, що можуть вимагати комбінованого лікування та більш ретельного онкологічного контролю.

Оскільки ступінь злоякісності пухлини може впливати на результат лікування, проаналізовано точність і частоту міграції GS під час проведення біопсії ПЗ до хірургічного лікування та після нього. GS – це система оцінки агресивності РПЗ. Шкала коливається від 6 до 10, причому вищі бали вказують на більш агресивний рак. Міграція балів за GS при РПЗ стосується змін балів між біопсією ПЗ та пізнішою РПЕ. Ця міграція може включати завищення балів (бал за GS вищий при РПЗ) або заниження балів (бал за GS нижчий при РПЗ) [9].

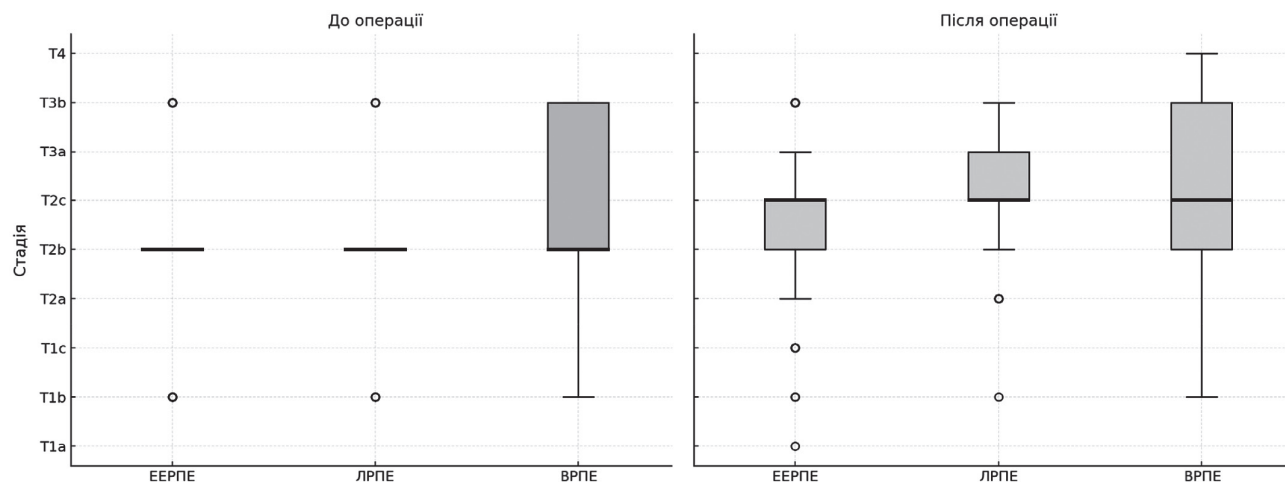


Рис. 2. Корекція стадіювання пухлинного процесу за результатами до- та післяопераційного обстеження

Примітки: до операції усі групи концентруються навколо стадії Т2b, з вузьким міжквартильним інтервалом. У ВРПЕ – ширший розподіл, де наявні й нижчі (Т1а), і вищі (Т3b) значення. Після операції у групах ЕЕРПЕ і ЛРПЕ центр зміщено до Т2с–Т3а, а у ВРПЕ виявляються навіть Т4, з медіаною на рівні Т2с і широким розмахом до Т3b–Т4.

Таблиця 2

Порівняння результатів біопсії та післяопераційної GS: точність і частота міграції оцінки

GS, бали	Біопсія GS, n	GS після операції, n	Точність, % (% міграції, ↓↑GS)
≤ 6	233	226	97 (↓3)
7	133	154	84,2 (↑15,8)
8–10	57	43	75,4 (↓24,6)

У табл. 2 наведено результати порівняння результатів біопсії та післяопераційної GS.

Як демонструє табл. 2, при значеннях $GS \leq 6$ спостерігається найвищий рівень відповідності між біопсійним і остаточним гістологічним висновком. З 233 випадків підтвердження після операції отримано у 226 пацієнтів, що відповідає точності 97%. Міграція відбулася лише у 3% випадків і була спрямована вгору (тобто виявлено вищу агресивність після видалення пухлини). Слід зазначити, що частка пацієнтів із балом за $GS \leq 6$ при біопсії до операції зменшилася за даними світової літератури приблизно на 50% [9]. Це свідчить про зменшення активності звернень пацієнтів на профілактичні огляди, що впливатиме на подальшу тактику лікування з гіршими прогнозами щодо одужання та життя. Світові дані та поточне дослідження підтверджують стабільність і надійність діагностики пухлин низького ризику на етапі біопсії, що дозволяє використовувати отримані дані для впевненої стратегії активного спостереження або консервативного лікування.

При значеннях $GS = 7$ точність знижується до 84,2%. Це означає, що лише у 154 пацієнтів зберігається відповідність оцінки післяопераційно. У 15,8% випадків зафіксовано міграцію оцінки вгору, що свідчить про вищу злоякісність, ніж виявлено первинно. Це є важливим клінічним моментом, адже $GS = 7$ є граничним показником між помірними й високозлоякісними пухлинами, тому похибка в діагностиці може призвести до недооцінки ризику прогресування захворювання і потребує обережного підходу до вибору тактики втручання [10].

Найнижчий показник точності спостерігається при значеннях $GS = 8–10$ – лише 75,4% відповідності. З 57 випадків передопераційної оцінки підтвердження після операції отримано лише у 43 пацієнтів. У 24,6% випадків відбулася міграція вниз, тобто післяопераційна гістологія виявила нижчий ступінь злоякісності. Така ситуація може бути зумовлена гетерогенністю пухлинного процесу, коли біопсія випадково захоплює найбільш

агресивну ділянку. Це вказує на необхідність ретельного морфологічного аналізу та, можливо, застосування мультифокальної біопсії для підвищення точності оцінки [8].

Отже, дані в табл. 2 демонструють, що при значеннях $GS \leq 6$ біопсія є високоточним методом діагностики, тоді як при $GS = 7$ та особливо при $GS = 8–10$ значно зростає ймовірність міграції результатів. Це слід враховувати при прогнозуванні, призначенні лікування та інформуванні пацієнтів про ймовірний розвиток подій.

ВИСНОВКИ

Отримані результати підтверджують доцільність застосування малоінвазивних методів РПЕ як клінічно обґрунтованої альтернативи відкритим операціям, особливо за наявності достатнього хірургічного досвіду (у центрах із > 60 операціями на рік рівень ускладнень зменшується на 25%) та правильної стратифікації пацієнтів. Водночас ЛРПЕ з розширеною лімфаденектомією повинна виконуватися за чіткими показаннями, з огляду на вищу інвазивність і ризик розвитку ускладнень. Міграція градації балів за GS при біопсії відзначалась у 15,8% пацієнтів із $GS = 7$ та у 24,6% – із $GS = 8–10$, що підкреслює необхідність обережного трактування результатів біопсії при виборі тактики лікування. Запропоновані підходи можуть бути рекомендовані для подальшого впровадження в клінічну практику з урахуванням досвіду установ та профілю пацієнтів.

Відомості про авторів

Шамраєв Сергій Миколайович – ДУ «Інститут урології ім. акад. О. Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ. E-mail: shamrayev@gmail.com

ORCID: 0000-0002-2765-9193

Кондратенко Андрій Петрович – ДУ «Інститут урології ім. акад. О. Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ. E-mail: kondratenko.andrii@gmail.com

ORCID: 0000-0001-9885-0860

Information about the authors

Shamrayev Sergiy M. – SI “Academician O. F. Vozianov Institute of Urology of NAMS of Ukraine”, Kyiv. E-mail: shamrayev@gmail.com

ORCID: 0000-0002-2765-9193

Kondratenko Andriy P. – SI “Academician O. F. Vozianov Institute of Urology of NAMS of Ukraine”, Kyiv. E-mail: kondratenko.andrii@gmail.com

ORCID: 0000-0001-9885-0860

ПОСИЛАННЯ

- Valier H. The problematic prehistory of prostate cancer. A history of prostate cancer. Springer Nature; 2016, p. 15-42.
- Goddard JC. The history of the prostate, part one: say what you see. Trends Urol Men's Health. 2019;10(1):28-30. doi: 10.1002/tre.676.
- Ghabili K, Tosoian JJ, Schaeffer EM, Pavlovich CP, Golzari SE, Khajir G, et al. The history of prostate cancer from antiquity: Review of paleopathological studies. Urology. 2016;97:8-12. doi: 10.1016/j.urology.2016.08.032.
- Epstein JI. Prostate cancer grading: a decade after the 2005 modified system. Mod Pathol. 2018;31(S1):47-63. doi: 10.1038/modpathol.2017.133.
- Dumanskyi Y, Palii M. Peculiarities of prevalence and results of prostate cancer treatment. Prospects Innov Sci. 2023;10(28). doi: 10.52058/2786-4952-2023-10(28)-700-715.
- Dizon DS, Kamal AH. Cancer statistics 2024: All hands on deck. CA Cancer J Clin. 2024;74(1):8-9. doi: 10.3322/caac.21824.
- James ND, Tannock I, N'Dow J, Feng F, Gillesen S, Ali SA, et al. The

- Lancet Commission on prostate cancer: planning for the surge in cases. *Lancet*. 2024;403(10437):1683-722. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00651-2.
8. National Cancer Registry of Ukraine (NKRU). *Cancer in Ukraine*, 2022–2023. Sickness, mortality, indicators of the activity of oncology services [Internet]. In: Bulletin of the national cancer register of Ukraine No. 25. NKRU; 2024. http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_25/index.htm.
9. Weiner AB, Etzioni R, Eggener SE. Ongoing Gleason grade migration in localized prostate cancer and implications for use of active surveillance. *Eur Urol*. 2014;66(4):611-2. doi: 10.1016/j.eururo.2014.02.051.
10. Kruskal WH, Wallis WA. Use of ranks in one-criterion variance analysis. *J Am Stat Assoc*. 1952;47(260):583-621. doi: 10.2307/2280779.
11. Grzhibovsky AM, Ivanov SV, Gorbatova MA. Descriptive statistics using the statistical software packages Statistica and SPSS. *Sci Healthcare*. 2016;(1):7-23. doi: 10.24412/cl-16507658.
12. Brandberg Y, Akre O, Bergenmar M. Knowledge and understanding of information after taking decision to participate or not in a randomized trial of surgery vs radiotherapy among patients with locally advanced prostate cancer – an observational study. *Acta Oncol*. 2025;64:167-72. doi: 10.2340/1651-226X.2025.42218.
13. Chen N, Wang Z, Chen M, Ma Q, He Y, Wang Y, et al. Real-world effectiveness and safety of goserelin 10.8-mg depot in Chinese patients with localized or locally advanced prostate cancer. *Cancer Biol Med*. 2024;20(12):1047-59. doi: 10.20892/j.issn.2095-3941.2023.0335.
14. Cho H, Byun SS, Son NH, Chung JI, Seo WI, Lee CH, et al. Impact of circulating tumor cell-expressed prostate-specific membrane antigen and prostate-specific antigen transcripts in different stages of prostate cancer. *Clin Cancer Res*. 2024;30(9):1788-800. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-23-3083.
15. Conteduca V, Di Tullio P, Allamprese R, Bruno G, Lolli C, Schepisi G, et al. Initial management approach for localized/locally advanced disease is critical to guide metastatic castration-resistant prostate cancer care. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2025;28(2):370-7. doi: 10.1038/s41391-024-00800-8.
16. Eiber M, Aebbersold DM, Diaz AV, Wetterauer C, Bach M, Camarrone F, et al. PHAROS, a real-world multi-country European study on patients with high-risk localised and locally advanced prostate cancer receiving radical treatment. *J Clin Oncol*. 2024;42(16):5027. doi: 10.1200/jco.2024.42.16_suppl.5027.
17. Kessler ER, Wulff-Burchfield E, Phillips J, Peters W, McGowan T, Aggarwal P. Elevating the patient voice: Understanding treatment preferences in patients with advanced prostate cancer. *Adv Ther*. 2025;42(7):3240-48. doi: 10.1007/s12325-025-03214-7.
18. Wu G, Zhou F, Wang H, Liu K, Yu D, Fan L, et al. Effectiveness, pharmacokinetics, and safety of triptorelin acetate microspheres in patients with locally advanced and metastatic prostate cancer. *Ther Adv Med Oncol*. 2024;16:17588359241307818. doi: 10.1177/17588359241307818.
19. Moretti TBC, Magna LA, Reis LO. Surgical Results and Complications for Open, Laparoscopic, and Robot-assisted Radical Prostatectomy: A Reverse Systematic Review. *Eur Urol Open Sci*. 2022;44:150-61. doi: 10.1016/j.euros.2022.08.015.
20. Hyun J, Ha MS, Oh SY, Tae JH, Chi BH, Chang IH, et al. Urinary tract infection after radiation therapy or radical prostatectomy on the prognosis of patients with prostate cancer: a population-based study. *BMC Cancer*. 2023;23(1):395. doi: 10.1186/s12885-023-10869-4.
21. Develtere D, Rosiello G, Piazza P, Bravi CA, Pandey A, Berquin C, et al. Early Catheter Removal on Postoperative Day 2 After Robot-assisted Radical Prostatectomy: Updated Real-life Experience with the Aalst Technique. *Eur Urol Focus*. 2022;8(4):922-5. doi: 10.1016/j.euf.2021.10.003.
22. Salazar A, Regis L, Planas J, Celma A, Diaz F, Gallardo I, et al. Early continence after radical prostatectomy: A systematic review. *Actas Urol Esp (Engl Ed)*. 2019;43(10):526-35. doi: 10.1016/j.acuro.2019.06.003.
23. Meissner VH, Simson BW, Dinkel A, Schiele S, Ankerst DP, Lunger L, et al. Treatment decision regret in long-term survivors after radical prostatectomy: a longitudinal study. *BJU Int*. 2023;131(5):623-30. doi: 10.1111/bju.15955.

Стаття надійшла до редакції 01.08.2025. – Дата першого рішення 18.08.2025. – Стаття подана до друку 19.09.2025

Комплексне уродинамічне обстеження пацієнток зі сквамозною метаплазією слизової оболонки сечового міхура

А. І. Бойко, О. Л. Щирін

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

Кератинізувальна плоскоклітинна, або сквамозна, метаплазія (СМ) являє собою перетворення нормального уротелію сечового міхура на ороговілий багатошаровий плоский епітелій. Це рідкісне захворювання, і його лікування досі залишається предметом дискусій серед урологів.

Мета дослідження: оцінювання можливості комплексного уродинамічного дослідження (КУД) під час діагностики та диференціальної діагностики СМ з іншими формами розладів сечовипускання в жінок.

Матеріали та методи. У період із 2018 по 2023 рік у відділеннях урології КНП «Центральна міська клінічна лікарня № 2» м. Краматорська і КНП «Міська клінічна лікарня № 4» м. Києва перебували під наглядом 87 жінок, в яких діагностовано СМ слизової оболонки сечового міхура. Через розлади сечовипускання, що проявлялися дизурією, нічними позивами, явищами підтікання сечі, 72 (82,6%) пацієнткам виконано КУД. Як контрольні показники використовували результати уродинамічного дослідження 15 здорових жінок.

Результати. У результаті обстеження пацієнток було поділено на три групи. У 1-шу групу включено 32 (44,4%) пацієнтки без уродинамічних порушень; у 2-гу групу – 26 (36,1%) жінок, в яких під час уродинамічного дослідження виявлено ізольоване підвищення чутливості до наповнення сечового міхура; у 3-тю групу – 14 (19,5%) пацієнток, в яких почастішання сечовипускань супроводжувалося гіперактивними скороченнями сечового міхура. Визначені такі особливості уродинамічних показників: у контрольній групі цистометричний об'єм досягав у середньому $298,21 \pm 16,45$ мл; у пацієнток без уродинамічних порушень – $281,49 \pm 13,21$ мл, водночас як у пацієнток з явищами підвищеної чутливості – $157,24 \pm 14,32$ мл ($p < 0,05$). У жінок з явищами гіперактивного скорочення сечового міхура цей показник був ще нижчим і становив $128,06 \pm 9,05$ мл ($p < 0,05$).

Гіперактивність сечового міхура виявлена у 19,5% пацієнток зі СМ слизової оболонки сечового міхура, що проявлялося достовірним ($p < 0,05$) зниженням порівняно з контрольними значеннями цистометричного об'єму ($128,06 \pm 9,05$ проти $298,21 \pm 16,45$ мл), першого відчуття позиву ($102,51 \pm 17,32$ проти $64,18 \pm 7,33$ мл), нормального позиву ($191,29 \pm 16,74$ проти $95,79 \pm 8,21$ мл), максимально сильного позиву ($284,21 \pm 12,70$ проти $110,79 \pm 14,26$ мл). Порівнюючи показники максимального потоку сечовипускання ($Q_{\max}$, мл/с), максимального детрузорного тиску під час сечовипускання ($Pdet_{\max}$, см вод. ст.) при максимальному потоку сечі та показники тиск – потік ($PdetQ_{\max}$, см вод. ст.) у жінок досліджуваних груп, порівняно з показниками контрольної групи, не виявлено достовірної різниці ($p > 0,05$).

Висновки. Проведення КУД, що включає як неінвазивні, так і інвазивні компоненти, дозволяє уточнити ступінь тяжкості, природу порушень сечовипускання та призначити за потреби додаткове лікування.

Ключові слова: сквамозна метаплазія слизової оболонки сечового міхура, комплексне уродинамічне дослідження, гіперактивність сечового міхура.

Comprehensive urodynamic examination of female patients with squamous metaplasia of the bladder mucosa

А. І. Boiko, О. Л. Shchyrin

Keratinizing planocellular, or squamous, metaplasia (SM) is the transformation of normal bladder urothelium into keratinized multilayered squamous epithelium. This is a rare disease, and its treatment remains a subject of debate among urologists.

The objective: to evaluate the potential of comprehensive urodynamic study (CUDS) in the diagnosis and differential diagnosis of SM in comparison with other forms of urinary disorders in women.

Materials and methods. Between 2018 and 2023, 87 women with SM of the bladder mucosa were under observation in the urology departments of MNPE "Central City Clinical Hospital No. 2" of the city of Kramatorsk and MNPE "City Clinical Hospital No. 4" of the city of Kyiv. Due to urinary disorders manifested by dysuria, nocturia, and urinary leakage, 72 (82.6%) patients underwent CUDS. The control group included urodynamic study results from 15 healthy women.

Results. Based on the examination, three groups were identified. The 1st group included 32 (44.4%) patients without urodynamic disorders; the 2nd group consisted of 26 (36.1%) patients with isolated increased bladder sensitivity; and the 3rd group included 14 (19.5%) patients with frequent urination accompanied by hyperactive bladder contractions. The following characteristics of urodynamic parameters were identified: in the control group, an average cystometric capacity was 298.21 ± 16.45 mL; in patients without urodynamic disorders, the capacity was 281.49 ± 13.21 mL, while in patients with increased bladder sensitivity it was 157.24 ± 14.32 mL ($p < 0.05$). In women with hyperactive bladder contractions, it was even lower – 128.06 ± 9.05 mL ($p < 0.05$). Hyperactive bladder was identified in 19.5% of patients with SM of the bladder mucosa, demonstrated by a significant ($p < 0.05$) reduction in cystometric capacity (128.06 ± 9.05 vs 298.21 ± 16.45 mL), first desire to void (102.51 ± 17.32 vs 64.18 ± 7.33 mL), normal desire to void (191.29 ± 16.74 vs 95.79 ± 8.21 mL), and strong desire to void (284.21 ± 12.70 vs 110.79 ± 14.26 mL) compared to the control group.

No significant differences ($p > 0.05$) were observed between the study groups and the control group regarding maximum urinary flow rate ($Q_{\max}$, mL/s), maximum detrusor pressure during urination ($P_{\det_{\max}}$, cm H₂O), at maximum urine flow or pressure-flow index ($P_{\det_{\max}}/Q_{\max}$, cm H₂O).

Conclusions. CUDS testing, incorporating both non-invasive and invasive components, enables assessment of the severity and nature of urinary disorders and facilitates the prescription of additional treatment if necessary.

Keywords: squamous metaplasia of the bladder mucosa, comprehensive urodynamic study, bladder hyperactivity.

Кератинізувальна плоскоклітинна, або сквамозна, метаплазія (СМ) являє собою перетворення нормального уротелію сечового міхура на ороговілий багатошаровий плоский епітелій. Її патологічні ознаки вперше описав Rokitansky у 1862 р., а остаточну класифікацію запропонував McDonald, який охарактеризував захворювання як ороговіння уротелію сечового міхура. Це рідкісне захворювання, і його лікування досі залишається предметом дискусій серед урологів [1].

Нечисленні наявні повідомлення описують частоту захворювання в загальній популяції 1:10 000 із переважанням серед чоловіків віком близько 50 років [2]. У разі СМ сечового міхура плоский епітелій виробляє аномальну кількість пластинчастого кератину, який при цистоскопії виглядає як білуваті, сірі бляшки [3].

У літературних джерелах, присвячених цьому питанню, відзначають зв'язок між СМ і хронічним подразненням. Рецидивні сечові інфекції, камені, обструкція сечовипускання, пухлини, екстрофія сечового міхура, нейрогенний сечовий міхур, попередні операції на сечовому міхурі, променева терапія органів малого таза, катетеризація та дефіцит вітаміну А є найважливішими супутніми факторами [4].

Lopez-Beltran та співавт. презентували результати міжнародної консультації, що відбулась в Анконі з приводу пренеопластичних непапілярних захворювань і станів сечового міхура, за якими вважали кератинізувальну СМ саме таким станом [5]. З цієї причини захворювання потребує суворого спостереження з проведенням цистоскопії, трансуретральної резекції вогнищ ураження та випадковими біопсіями сечового міхура для оцінювання наявності дисплазії.

Більшість пацієнтів зі СМ сечового міхура зазвичай мають неспецифічні симптоми сечовипускання, включно з частотою, імперативними позивами та іншими симптомами з боку нижніх сечових шляхів, макроскопічною/мікроскопічною гематурією, а також сечостатевим дискомфортом або болем [6, 7]. У клінічній практиці симптоми з боку сечовипускання є основною проблемою, яка спонукає пацієнтів звертатися за лікуванням.

Деякі дослідження показали, що сечові симптоми, особливо симптоми нижніх сечових шляхів, погіршували якість життя пацієнток і збільшували тенденцію до тривоги й депресії. Тому для полегшення симптомів слід призначити відповідне та ефективне лікування [8]. Оскільки етіологія СМ сечового міхура остаточно не з'ясована, наразі не існує ефективної медикаментозної терапії. Антибіотики, як найпоширеніший метод лікування, що використовується в клінічній практиці, можуть сприяти симптоматичній ремісії, але їхня ефективність не є довготривалою.

Мета дослідження: оцінювання можливості комплексного уродинамічного дослідження (КУД) під час

діагностики та диференціальної діагностики СМ з іншими формами розладів сечовипускання у жінок.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У відділеннях урології КНП «Центральна міська клінічна лікарня № 2» м. Краматорська і КНП «Міська клінічна лікарня № 4» м. Києва протягом 2018–2023 рр. спостерігали 87 жінок із діагнозом СМ слизової оболонки сечового міхура віком від 18 до 84 років (у середньому $32,6 \pm 3,3$ року).

Пацієнтки були розділені на дві групи залежно від методів лікування. Під час лікування 67 осіб (77,1%) І групи, окрім консервативної терапії (дотримання загального режиму та гігієни статевого життя, антибіотикотерапія упродовж 10–14 днів на підставі бактеріального посіву сечі; нестероїдні протизапальні препарати; протигрибкова терапія; α -адреноблокатори для корекції уродинамічних порушень; β_3 -агоністи за наявності гіперактивності сечового міхура; місцева гормонотерапія в постменопаузальному періоді для корекції гормональних порушень) проводили трансуретральну біполярну коагуляцію або резекцію зон СМ сечового міхура. У ІІ групі, до якої увійшло 20 (22,9%) пацієнток, проводили лише консервативну терапію, без хірургічного лікування. Усі пацієнтки були багаторазово та різнобічно обстежені. Термін спостереження варіював від 12 до 36 міс.

Через розлади сечовипускання, що проявлялися дизурією, нічними позивами, явищами підтікання сечі, 72 (82,6%) пацієнткам виконано КУД. Як контрольні показники використовували результати уродинамічного дослідження 15 здорових жінок.

Протокол дослідження схвалений локально-етичною комісією та на засіданні кафедри урології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика.

Статистичну обробку результатів дослідження виконували за допомогою програмного пакета Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США) та Microsoft Excel 2010. Для оцінювання даних з ознаками нормального розподілу застосовували однофакторний дисперсійний аналіз (ANOVA). Для статистичного визначення кількісних показників було використано середнє і середньоквадратичне відхилення (у вигляді $M \pm SD$), для порядкових і номінальних змінних наведено частоти й відсоткові співвідношення. У всіх процедурах статистичного аналізу рівень значущості p приймали $\leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У результаті обстеження пацієнток зі СМ слизової оболонки сечового міхура було визначено три групи (таблиця). У 1-шу групу увійшли 32 (44,4%) пацієнтки без уродинамічних порушень (рис. 1); у 2-гу групу –

Результати КВД у пацієнок зі СМ сечового міхура

Показник	Контрольна група (n = 15)	1-ша група (n = 32)	2-га група (n = 26)	3-тя група (n = 14)
Цистометричний об'єм, мл	298,21 ± 16,45	281,49 ± 13,21	157,24 ± 14,32*	128,06 ± 9,05*
Перше відчуття позиву, мл	102,51 ± 17,32	94,25 ± 13,21	77,11 ± 9,49*	64,18 ± 7,33*
Нормальний позив, мл	191,29 ± 16,74	188,97 ± 17,48	107,71 ± 16,04*	95,79 ± 8,21*
Максимальний позив, мл	284,21 ± 12,70	245,05 ± 18,31	151,62 ± 18,48*	110,79 ± 14,26*
Наявність гіперактивних скорочень	Ні	Ні	Ні	Так
Кількість гіперактивних скорочень, n	0	0	0	1–4
$Q_{\max}$, мл/с	25,34 ± 3,02	18,15 ± 2,94	21,78 ± 3,05	26,26 ± 4,63
$Pdet_{\max}$, см вод. ст.	53,29 ± 6,87	68,04 ± 9,07	64,21 ± 11,02	61,74 ± 6,18
$PdetQ_{\max}$, см вод. ст.	44,21 ± 9,31	43,27 ± 8,04	41,85 ± 9,05	45,37 ± 7,94

Примітки: * – різниця показників порівняно з контрольною групою статистично значуща ($p < 0,05$); $Q_{\max}$ – максимальний потік сечовипускання; $Pdet_{\max}$ – максимальний детрузорний тиск під час сечовипускання; $PdetQ_{\max}$ – детрузорний тиск під час максимального потоку сечі.

26 (36,1%) жінок, в яких під час уродинамічного дослідження виявлено ізольоване підвищення чутливості до наповнення сечового міхура (рис. 2); у 3-тю групу – 14 (19,5%) пацієнок, в яких почастішання сечовипускань супроводжувалося гіперактивними скороченнями сечового міхура (рис. 3).

Визначені такі особливості уродинамічних показників у досліджених пацієнок зі СМ сечового міхура: у контрольній групі цистометричний об'єм досягав у середньому $298,21 \pm 16,45$ мл; у пацієнок без уродинамічних порушень – $281,49 \pm 13,21$ мл, водночас як у пацієнок з явищами підвищеної чутливості – $157,24 \pm 14,32$ мл ($p < 0,05$); у жінок з явищем гіперактивного скорочення сечового міхура цей показник був ще нижчим і становив $128,06 \pm 9,05$ мл ($p < 0,05$).

Перше відчуття позиву виникало у пацієнок контрольної групи при об'ємі $102,51 \pm 17,32$ мл. За відсут-

ності порушень сечовипускання у жінок цієї групи даний показник дорівнював $94,25 \pm 13,20$ мл, достовірно не відрізняючись від такого в контрольній групі. У разі підвищення чутливості сечового міхура величина цього показника становила в середньому $77,11 \pm 9,49$ мл, а при явищах гіперактивного скорочення сечового міхура у пацієнок зі СМ сечового міхура показник був ще меншим – $64,18 \pm 7,33$ мл (відмінності достовірні, $p < 0,05$).

Нормальний позив на сечовипускання в контрольній групі відзначений при наповненні міхура до $191,29 \pm 16,74$ мл. За відсутності уродинамічних порушень на тлі СМ сечового міхура у пацієнок цей показник досягав $188,97 \pm 17,48$ мл (відмінності відсутні, $p > 0,05$). У пацієнок із підвищеною чутливістю на тлі СМ нормальний позив відзначений при наповненні сечового міхура до $107,71 \pm 16,04$ мл (відмінності достовірні, $p < 0,05$), а за наявності гіпер-

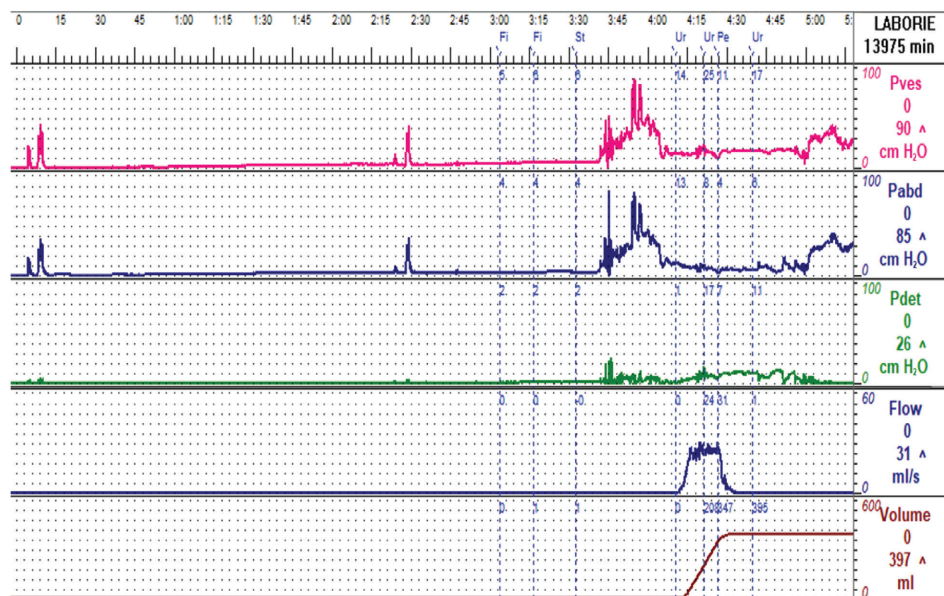


Рис. 1. Уродинамічне дослідження пацієнтки К., 38 років. Діагноз: СМ сечового міхура. Цистометричний об'єм – 390 мл. Швидкість наповнення сечового міхура – 50 мл/с. Перший позив при наповненні сечового міхура – до 194 мл, нормальний позив при наповненні – до 282 мл, сильний позив при наповненні – 290 мл. Сечовий міхур комплаєнтний. $Q_{\max}$ – 31 мл/с. $Pdet_{\max}$ – 17 см вод. ст. $PdetQ_{\max}$ – 7 см вод. ст. Залишкова сеча – 0 мл. Діагноз: уродинамічних ознак порушень сечовипускання не виявлено

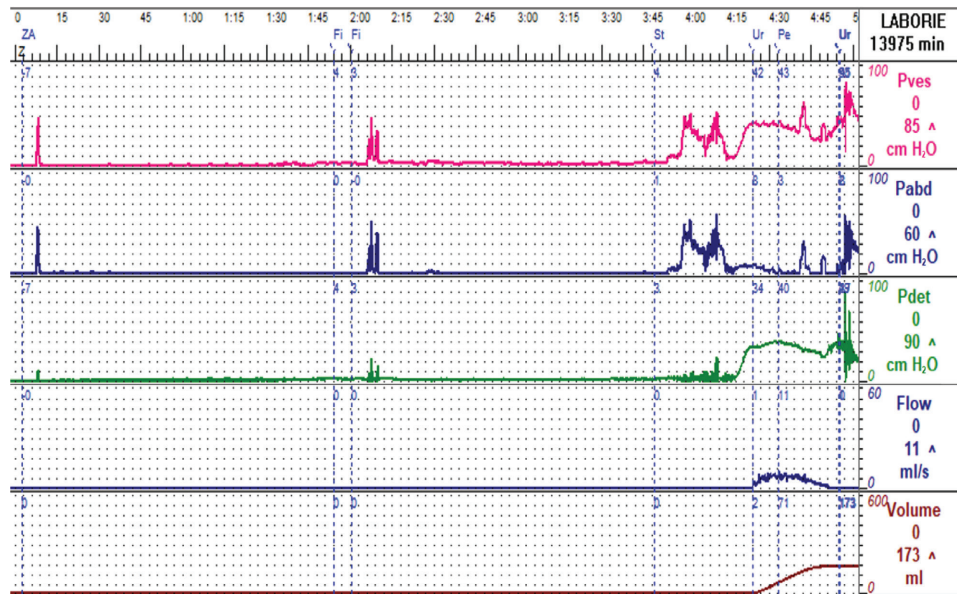


Рис. 2. Уродинамічне дослідження пацієнтки Д., 54 років. Діагноз: СМ сечового міхура. Цистометричний об'єм – 164 мл. Швидкість наповнення сечового міхура – 50 мл/с. Перший позив при наповненні сечового міхура – до 84 мл, нормальний позив при наповненні – до 102 мл, сильний позив при наповненні – 164 мл. Сечовий міхур комплаєнтний. Мимовільних скорочень детрузора не відзначено. $Q_{\max}$ – 11 мл/с. $Pdet_{\max}$ – 40 см вод. ст. $PdetQ_{\max}$ – 34 см вод. ст. Залишкова сеча – 35 мл. Діагноз: гіперчутлива гіперактивність сечового міхура, явища помірно вираженої інфравезикальної обструкції

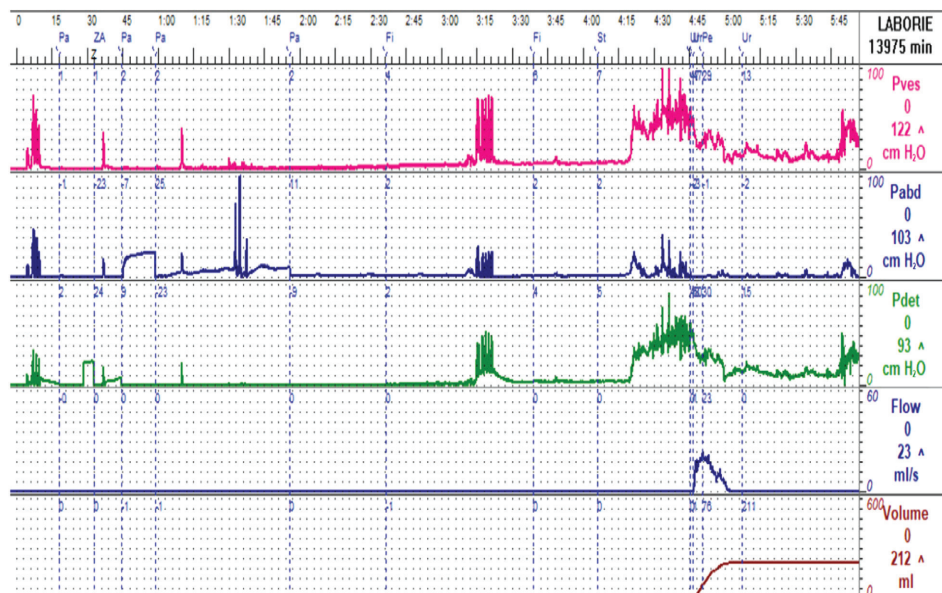


Рис. 3. Уродинамічне дослідження пацієнтки С., 47 років. Діагноз: СМ сечового міхура. Цистометричний об'єм – 170 мл. Швидкість наповнення сечового міхура – 50 мл/с. Перший позив при наповненні сечового міхура – до 74 мл, нормальний позив при наповненні – до 92 мл, сильний позив при наповненні – 170 мл. Мимовільні скорочення детрузора відзначаються як під час наповнення (фазова гіперактивність), так і при відчутті сильного позиву на сечовипускання (термінальна гіперактивність). $Q_{\max}$ – 23 мл/с. $Pdet_{\max}$ – 30 см вод. ст. $PdetQ_{\max}$ – 26 см вод. ст. Залишкова сеча – 0 мл. Діагноз: гіперактивний сечовий міхур

активних скорочень сечового міхура нормальний позив відзначений при достовірно меншому наповненні – до $95,79 \pm 8,21$ мл ($p < 0,05$).

Максимально сильний позив у контрольній групі мав місце при наповненні сечового міхура до $284,21 \pm 12,70$ мл. За відсутності уродинамічних по-

рушень у пацієток величина цього показника становила $245,05 \pm 18,30$ мл, тобто достовірно не відрізнялася від контрольної групи ($p > 0,05$). Однак у разі гіперчутливості максимальний позив відзначений при наповненні міхура до $151,62 \pm 18,48$ мл (відмінності достовірні порівняно з контрольною групою,

$p < 0,05$), а в разі гіперактивних скорочень значення показника дорівнювало $110,79 \pm 14,26$ мл і було достовірною меншим ($p < 0,05$).

Слід відзначити, що у пацієнтів з ознаками гіперактивних скорочень сечового міхура виявляли від 1 до 4 гіперактивних скорочень детрузора при наповненні сечового міхура, з амплітудою від 15 до 36 см вод. ст.

Порівнюючи показники максимального потоку сечовипускання ($Q_{\max}$, мл/с), максимального детрузорного тиску під час сечовипускання ($P_{\det_{\max}}$, см вод. ст.) при максимальному потоку сечі та показники тиск – потік ($P_{\det Q_{\max}}$, см вод. ст.) у жінок досліджуваних груп, порівняно з показниками контрольної групи, не виявлено достовірної різниці ($p > 0,05$).

Хоча основною метою консервативної трансуретральної резекції є зниження ризику розвитку плоскоклітинного раку сечового міхура, також відзначено її ефект у полегшенні сечових симптомів. Benelli та співавт. не лише повідомили про регрес білуватого нальоту, а й про усунення тяжких симптомів нижніх сечових шляхів завдяки повторним сеансам трансуретральної резекції в поєднанні з внутрішньоміхуровим уведенням гіалуронової кислоти [3]. Ретроспективне дослідження Costantini та співавт. додатково продемонструвало ефективність лазерної хірургії в полегшенні сечових

симптомів шляхом руйнування метаплазії сечового міхура, при цьому 68% із 28 пацієнтів досягли принаймні 75% покращення сечових симптомів за середньої тривалості спостереження 49 міс. [9].

Результати Wang та співавт. продемонстрували, що в разі застосування трансуретральної резекції можна контролювати симптоми гематурії, значно покращити больові симптоми, суттєво зменшити вираженість симптомів нижніх сечових шляхів і зрештою підвищити якість життя пацієнтів зі СМ сечового міхура [10].

ВИСНОВКИ

Гіперактивність сечового міхура виявлена у 19,5% пацієнтів зі СМ слизової оболонки сечового міхура, що проявлялося достовірним ($p < 0,05$) зниженням порівняно з контрольними значеннями цистометричного об'єму ($128,06 \pm 9,05$ проти $298,21 \pm 16,45$ мл), першого відчуття позиву ($102,51 \pm 17,32$ проти $64,18 \pm 7,33$ мл), нормального позиву ($191,29 \pm 16,74$ проти $95,79 \pm 8,21$ мл), максимально сильного позиву ($284,21 \pm 12,70$ проти $110,79 \pm 14,26$ мл).

Проведення КУД, що включає як неінвазивні, так і інвазивні компоненти, дає змогу уточнити ступінь тяжкості, природу порушень сечовипускання та призначити за потреби додаткове лікування.

Відомості про авторів

Бойко Андрій Іванович – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (050) 529-86-24. E-mail: boyko.med@gmail.com

ORCID: 0000-0003-0423-7470

Щирін Олексій Леонідович – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (096) 434-53-58. E-mail: alexises@ukr.net

ORCID: 0009-0000-9100-7045

Information about the authors

Boiko Andrii I. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (050) 529-86-24. E-mail: boyko.med@gmail.com

ORCID: 0000-0003-0423-7470

Shchyryn Oleksii L. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (096) 434-53-58. E-mail: alexises@ukr.net

ORCID: 0009-0000-9100-7045

ПОСИЛАННЯ

1. Khan MS, Thornhill JA, Gaffney E, Loftus B, Butler MR. Keratinising squamous metaplasia of the bladder: natural history and rationalization of management based on review of 54 years experience. Eur Urol. 2002;42(5):469-74. doi: 10.1016/s0302-2838(02)00358-5.
2. Guo CC, Fine SW, Epstein JI. Noninvasive squamous lesions in the urinary bladder: a clinicopathologic analysis of 29 cases. Am J Surg Pathol. 2006;30(7):883-91. doi: 10.1097/01.pas.0000213283.20166.5a.
3. Benelli A, Varca V, Vaccaro C, Guzzo S, Nicola M, Onorati M, et al. Keratinizing squamous metaplasia of the bladder: Our experience and current approaches. Urologia. 2020;87(2):97-100. doi: 10.1177/0391560318810197.
4. Manley KV, Hubbard R, Swallow D, Finch W, Wood SJ, Biers SM. Risk factors for development of primary bladder squamous cell carcinoma. Ann R Coll Surg Engl. 2017;99(2):155-60. doi: 10.1308/rcsann.2016.0343.
5. Lopez-Beltran A, Cheng L, Andersson L, Brausi M, de Matteis A, Montironi R, et al. Preneoplastic non-papillary lesions and conditions of the urinary bladder: an update based on the Ancona International Consultation. Virchows Arch. 2002;440(1):3-11. doi: 10.1007/s00428-001-0577-6.
6. Zhu S, He L, Zheng C, Hou Y. Bladder mulberry-like fibroepithelial polyp with calcification and squamous cell metaplasia mimicking bladder carcinoma: case report and literature review. J Int Med Res. 2020;48(1):300060519896911. doi: 10.1177/0300060519896911.
7. Bell C, Meara N, Guler D, Middleton S. Keratinising squamous metaplasia of the bladder. BMJ Case Rep. 2018;2018:bcr2018225303. doi: 10.1136/bcr-2018-225303.
8. McKenney JK. Precursor lesions of the urinary bladder. Histopathology. 2019;74(1):68-76. doi: 10.1111/his.13762.
9. Costantini E, Zucchi A, Del Zingaro M, Mearini L. Treatment of urethral syndrome: a prospective randomized study with Nd:YAG laser. Urol Int. 2006;76(2):134-8. doi: 10.1159/000090876.
10. Wang H, Chong T, Tang XY, Zheng WB. Transurethral resection in women with symptomatic keratinizing squamous metaplasia of urinary bladder: A retrospective study of 92 cases. Low Urin Tract Symptoms. 2020;12(2):137-42. doi: 10.1111/luts.12294.

Стаття надійшла до редакції 07.08.2025. – Дата першого рішення 25.08.2025. – Стаття подана до друку 22.09.2025

Bladder decompensation with underlying benign prostatic hyperplasia: 10 years of clinical experience

S. A. Sukhomlyn, R. B. Savchenko, L. P. Sarychev, Y. V. Sarychev, S. M. Suprunenko,
H. L. Pustovoit, V. V. Talash, M. O. Mys

Poltava State Medical University

Bladder decompensation and related complications require surgical treatment of benign prostatic hyperplasia (BPH) in two stages. In this case, the results of treatment are associated with the functional ability of the detrusor.

Materials and methods. The results of treatment of 80 patients with BPH were analyzed. Patients were divided into two groups. Group I – 40 patients who underwent cystostomy as a first stage of surgical treatment of BPH. Group II – 40 patients who, in addition to cystostomy, underwent metabolic-corrective and anticholinesterase therapy. The second stage – all patients underwent retropubic prostatectomy, transvesical prostatectomy or transurethral resection of the prostate. During the operation, a biopsy of the bladder wall was performed, followed by pathomorphological examination.

Results. In patients who underwent metabolic-corrective therapy before surgery, morphological changes in the bladder were less pronounced. The diameter of SMCs was 32.75% larger. Due to partial recovery of muscle mass, the proportion of connective tissue in the bladder wall was 31.41% lower. In the immediate and distant postoperative period after metabolism-correcting and anticholinesterase therapy, uroflowmetric indicators were better, quality of life increased, lower urinary tract symptoms decreased. In patients of Group II compared to patients of Group I, the diameter of the arterioles lumen was 21.56% larger ($p < 0.001$), the wall thickness of the arterioles was less by 12.58% ($p < 0.001$), the Kernohan index was lower by 29.58% ($p < 0.001$), the diameter of smooth muscle cells – more by 32.75% ($p < 0.001$), the proportion of connective tissue in the bladder wall – 31.41% lower ($p < 0.001$), probably due to the restoration of muscle mass.

Conclusions. The therapeutic strategy to restore the functional capacity of the detrusor in patients with BPH with bladder decompensation is to eliminate microcirculatory disorders and to correct bioenergetic processes disorders by prescribing drugs that normalize redox processes, stimulate cellular respiration, synthesize nerve fibers and contract smooth muscles.

Keywords: benign prostatic hyperplasia, urinary bladder, decompensation, treatment.

Benign prostatic hyperplasia (BPH) is a common disease of older men in which the prostatic part of the urethra is compressed, leading to lower urinary tract symptoms (LUTS) [1, 2]. Due to the introduction of effective medications into clinical practice, there has been a steady increase in adherents of conservative treatment of BPH. This eliminates LUTS, but does not always interrupt the pathogenesis of BPH and in some cases leads to untimely surgical treatment [3, 4]. F. Sharifiaghdas et al. (2021) showed that the shorter duration of preoperative treatment, the more favorable the outcome of surgery for BPH [5]. The obstructive component is not the only cause of bladder decompensation in BPH patients [6].

For a long time, bladder emptying is realized through hypertrophy of smooth muscle cells (SMCs). However, chronic ischemia and overextension of the urinary bladder cause damage to the urothelium and loss of mucosal barrier function. Impregnation of all layers of the bladder wall with urine is accompanied by development of aseptic inflammation, which is a predictor of the sclerotic process [7]. Chronic multifocal ischemia of the detrusor leads to progressive destructive changes in SMCs, manifested by a decrease in the proportion of muscle tissue and a decrease in myocyte diameter. At the ultrastructural level, leiomyocytes begin to predominate in the muscle layer, in the mitochondria of which matrix lysis, *cristae* destruction, and discomplexation of organelles are observed. Inhibition of adenosine triphosphate (ATP)

synthesis in mitochondria of leiomyocytes is accompanied by the development of energy deficiency. In turn, the increase in specific connective tissue and degenerative changes in nerve fibers deepen the violation of the detrusor contractile ability [8, 9].

Bladder decompensation and related complications such as ureterohydronephrosis, intermittent urinary tract infection, and renal failure necessitate surgical treatment of BPH in two stages. In this case, the results of surgical treatment are associated with the functional ability of the detrusor [10].

The proposed methods of restoring the functional capacity of the detrusor did not lead to the expected results [11, 12].

The objective: to evaluate the effectiveness of metabolism-correcting and anticholinesterase therapy in patients with BPH with bladder decompensation.

MATERIALS AND METHODS

In Regional Urological Center Community Enterprise "Clinical Hospital named after M. V. Sklifosovsky of the Poltava Regional Council", 2,517 patients with BPH ($M \pm \sigma = 68.00 \pm 5.83$ years) were treated from 2015 to 2024, of which 864 patients (34.33%) were treated in two stages due to bladder decompensation.

The results of treatment of 80 patients with BPH with bladder decompensation, selected by random sampling method, every 10 patients, aged from 52 to 83 years ($M \pm \sigma = 69.73 \pm 6.00$ years), were analyzed. Patients were divided into two groups.

Group I included 40 patients who underwent cystostomy as the first stage of surgical treatment of BPH, which eliminated chronic urinary retention, partially restored bladder perfusion and urodynamics of the upper urinary tract. Before cystostomy International Prostate Symptom Score (IPSS) was 32.90 ± 1.92 points, the volume of postvoid residual (PVR) – $1,131.25 \pm 493.44$ mL. In patients with acute urinary retention, uroflowmetry was not performed because the effective volume of urination did not exceed 50 mL, which deprives the informativeness of this study.

Group II included 40 patients who, in addition to cystostomy, underwent metabolic-corrective and anticholinesterase therapy, which included drugs that improve blood circulation, oxygenation and contractility of the bladder. Before cystostomy IPSS was 33.08 ± 1.53 points, PVR – $1,093.75 \pm 445.00$ mL.

To eliminate the energy deficiency, B vitamins were prescribed: octothiamine – 25 mg, riboflavin – 2.5 mg, pyridoxine hydrochloride – 40 mg, cyanocobalamin – 0.25 mg 3 times a day for 4 weeks, the action of which is aimed at normalizing redox processes, stimulation of cellular metabolism and ATP synthesis in leiomyocytes mitochondria.

Restoration of neurotransmitter and neuromuscular conduction is an important condition for the rehabilitation of patients with hypoactive bladder [13]. The pharmacological properties of the ipidacrine anticholinesterase agent complex action at 20 mg dose 3 times a day during 4 weeks consist of blockage of potassium permeability of the cell membrane and reverse inhibition of cholinesterase, which improves conduction of peripheral nerve fibers and SMCs reduction.

All patients underwent extracavitary prostatectomy, transvesical prostatectomy, or transurethral resection of

the prostate. Evidence of the functional ability of the detrusor was considered if the feeling of filling the bladder at a volume of 300–400 mL and a strong desire to empty the bladder at a volume of 400 to 600 mL was seen.

During the operation, a biopsy of the bladder wall was performed: the tissue underwent fixation in a 10% solution of neutral formalin at room temperature. The material was processed in an automatic machine for histological treatment of tissues, paraffin sections with a thickness of 5 microns were stained with hematoxylin and eosin.

The study was conducted in accordance with the principles of the International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) and the Guidelines for Good Clinical Practice (GCP). The protocol was approved by the Local Ethical Committee for everyone who participated in the study.

Statistical analysis of the data was carried out after analyzing whether they corresponded to a normal distribution. The arithmetic mean and standard deviation ($M \pm \sigma$) were assessed. The statistical probability of the research results was assessed using Student's *t*-test using Microsoft Excel 2021 software. The threshold for significance of differences was considered $p < 0.05$.

RESULTS AND DISCUSSION

Morphological picture of the bladder in patients of the observation Group I was following: foci of complete desquamation of all layers of the urothelium with the formation of multiple Brunn's nests; severe diffuse hydropic dystrophy in all layers of the bladder; growth of coarse connective tissue that stratifies muscle fibers into individual bundles; edema of nerve fibers with the phenomena of the expressed dystrophy (Fig. 1).

At patients of observation Group I in 1 month after operation: IPSS – 13.53 ± 3.04 points, Quality of Life

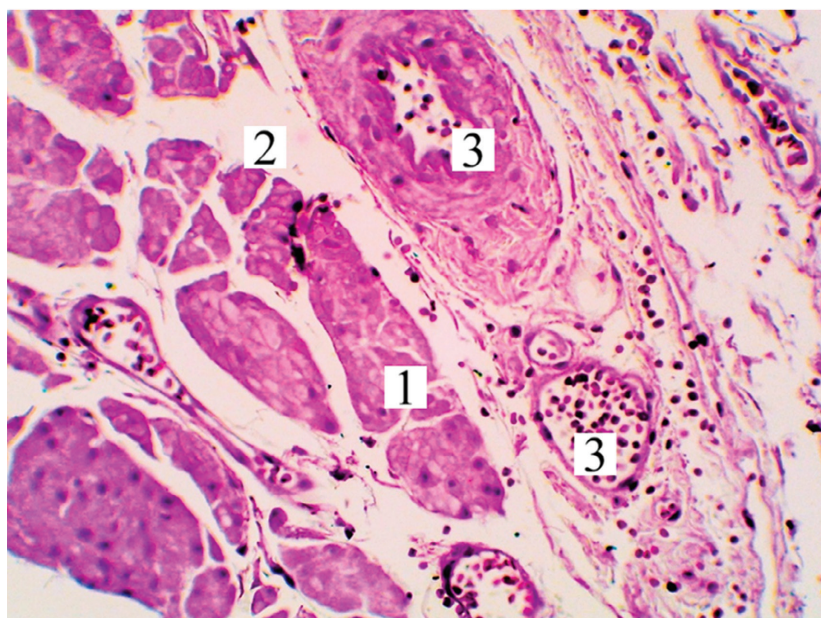


Fig. 1. Morphological picture of the bladder in patients of Group I (hematoxylin and eosin staining, photographed at $\times 500$ magnification): 1 – SMCs with the phenomena of hydropic dystrophy; 2 – thick layers of coarse connective tissue; 3 – blood vessels with thickened walls and signs of congestion

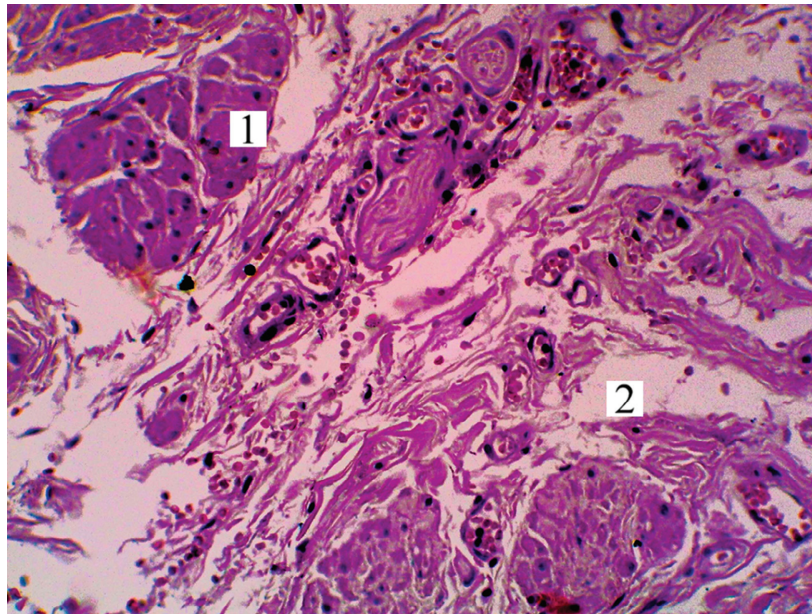


Fig. 2. Morphological picture of the bladder in patients of Group II (hematoxylin and eosin staining, photographed at $\times 150$ magnification): 1 – SMCs with hydropic dystrophy; 2 – thick layers of connective tissue

index (QoL) – 2.28 ± 0.47 points, PVR – 90.48 ± 46.64 mL, maximum urinary flow rate ($Q_{\max}$) – 12.15 ± 2.22 mL/s, average urinary flow rate (Q_{avg}) – 5.64 ± 1.30 mL/s, effective bladder capacity – 213.58 ± 31.13 mL. 6 months after elimination of obstruction: IPSS – 10.93 ± 3.94 points, QoL – 2.08 ± 0.51 points, PVR – 58.13 ± 34.56 mL, $Q_{\max}$ – 12.95 ± 1.43 mL/s, Q_{avg} – 6.87 ± 1.43 mL/s, the effective capacity of the bladder – 237.10 ± 26.00 mL. At the same time, in 6 patients after removal of the urethral catheter the amount of PVR exceeded 300 mL, there was an exacerbation of urinary tract infection. Re-catheterization of the bladder was performed and metabolism-correcting and anticholinesterase therapy was prescribed for 4 weeks. In 2 patients the amount of PVR did not exceed 150 mL. In one case of exacerbation of urinary tract infection, increase in PVR became an indication for re-catheterization of the bladder and two courses of metabolism-correcting and anticholinesterase therapy with an interval of 3 months. After treatment, the amount of PVR did not exceed 100 mL.

Morphological picture of the bladder in patients of observation Group II: foci of urothelial desquamation, areas

of hydropic dystrophy in all layers of the bladder, connective tissue growth, bundles of nerve fibers with the phenomena of dystrophy (Fig. 2).

At the same time, in comparison with the morphological picture of the bladder in patients of Group I of observation, most morphological changes were less pronounced (Table 1).

Thus, the diameter of leiomyocytes in patients of Group II was 32.75% larger compared with patients of Group I (6.87 ± 2.15 μm and 4.62 ± 1.83 μm , respectively), and the proportion of connective tissue in the bladder wall was 31.41% lower ($20.37 \pm 6.49\%$ and $29.70 \pm 6.97\%$, respectively).

At patients of Group II in 1 month after operation: IPSS – 11.85 ± 2.62 points, QoL – 1.98 ± 0.49 points, PVR – 30.18 ± 7.83 mL, $Q_{\max}$ – 17.20 ± 1.28 mL/s, Q_{avg} – 7.34 ± 1.19 mL/s, effective bladder capacity – 228.69 ± 28.88 mL. Six months after obstruction removal: IPSS – 8.60 ± 1.44 points, QoL – 1.68 ± 0.61 points, PVR – 14.10 ± 12.69 mL, $Q_{\max}$ – 18.65 ± 0.97 mL/s, Q_{avg} – 9.52 ± 2.01 mL/s, effective capacity of a bladder – 251.08 ± 24.10 mL (Table 2).

Table 1

Morphological changes of the bladder in the study groups

Indexes	Group I (n = 40)	Group II (n = 40)	p
The proportion of connective tissue, %	70.31 ± 6.97	79.63 ± 6.49	< 0.001
The proportion of connective tissue, %	29.70 ± 6.97	20.37 ± 6.49	< 0.001
Diameter of leiomyocytes, μm	4.62 ± 1.83	6.87 ± 2.15	< 0.001
Arteriole wall thickness, μm	20.83 ± 6.88	18.21 ± 6.01	< 0.001
Arteriolar lumen diameter, μm	18.88 ± 6.09	22.95 ± 5.87	< 0.001
Kernohan index for arterioles	2.40 ± 1.06	1.69 ± 0.73	< 0.001

Notes: n – number of patients; p – statistical significance of the sample.

Table 2

Functional indicators in observation groups after surgical treatment

Indexes	Group I (n = 40)		Group II (n = 40)		P ₁	P ₂
	1 month after	6 months after	1 month after	6 months after		
IPSS, points	13.53 ± 3.04	10.93 ± 3.94	11.85 ± 2.62	8.60 ± 1.44	< 0.001	< 0.001
QoL, points	2.28 ± 0.47	2.08 ± 0.51	1.98 ± 0.49	1.68 ± 0.61	< 0.001	< 0.001
PVR, mL	2.28 ± 0.47	58.13 ± 34.56	30.18 ± 7.83	14.10 ± 12.69	< 0.001	< 0.001
Q _{max} , mL/s	12.15 ± 2.22	12.95 ± 1.43	17.20 ± 1.28	18.65 ± 0.97	< 0.001	< 0.001
Q _{avg} , mL/s	5.64 ± 1.30	6.87 ± 1.43	7.34 ± 1.19	9.52 ± 2.01	< 0.001	< 0.001
Effective bladder volume, mL	213.58 ± 31.13	237.10 ± 26.00	228.69 ± 28.88	251.08 ± 24.10	< 0.001	< 0.001

Notes: p₁ – comparison of indicators 1 month after surgical treatment; p₂ – comparison of indicators 6 months after surgical treatment.

At the same time, in 4 patients after removal of the urethral catheter the amount of PVR exceeded 300 mL, there was an exacerbation of urinary tract infection. Recatheterization of the bladder was performed, metabolism-correcting and anticholinesterase therapy was prescribed for 4 weeks. After treatment, the amount of PVR did not exceed 100 mL.

Thus, patients who underwent metabolic-corrective and anticholinesterase therapy before surgery, compared with patients who underwent only cystostomy, 6 months after the second stage of surgery according to uroflowmetry maximum urination rate was significantly higher (18.65 ± 0.97 and 12.95 ± 1.43 mL/s, respectively; $p < 0.001$), average urination rate changed similarly (9.52 ± 2.01 and 6.87 ± 1.43 mL/s, respectively; $p < 0.001$), rates of IPSS were significantly lower (8.60 ± 1.44 and 10.93 ± 3.94 points, respectively; $p < 0.05$) and quality of life according to the QoL questionnaire was better (1.68 ± 0.61 and 2.08 ± 0.51 points, respectively; $p < 0.05$).

Thus, the results of the study confirm the conclusions of foreign and native clinicians that long-term impaired urine outflow and, associated with microcirculatory disorders, overstretching of the bladder, loss of the mucosal barrier, sclerotic remodeling bladder, progressive increase in the volume of the PVR and related complica-

tions should be considered important factors of bladder decompensation [3, 7, 10].

Metabolism-correcting and anticholinesterase therapy allows to restore the functional capacity of the detrusor in BPH patients with bladder decompensation by eliminating microcirculatory disorders and an energy deficit state, stimulating neurotransmitter and neuromuscular conduction and smooth muscle contraction. Metabolism-correcting and anticholinesterase therapy was accompanied by an increase in the internal diameter of arterioles by 21.56%, a decrease in the thickness of the arteriole wall by 12.58%, a decrease in the Kernohan index for arterioles by 29.58%, an increase in the diameter of SMCs by 32.75% and a decrease in specific gravity connective tissue by 31.41%, as well as restoration of the structure of nerve fibers.

CONCLUSIONS

The therapeutic strategy to restore the functional capacity of the detrusor in patients with BPH with bladder decompensation is to eliminate microcirculatory disorders and to correct bioenergetic processes disorders by prescribing drugs that normalize redox processes, stimulate cellular respiration, ATP synthesis in the mitochondria of leiomyocytes, improve the conduction of excitation along peripheral nerve fibers and smooth muscle contraction.

Information about the authors

Sukhomlyn Serhii A. – Poltava State Medical University. E-mail: s.sukhomlyn@gmail.com

ORCID: 0000-0001-5501-8206

Savchenko Roman B. – Poltava State Medical University. E-mail: roman.savchenko.93s@gmail.com

ORCID: 0000-0001-9790-8821

Sarychev Leonid P. – Poltava State Medical University. E-mail: leonid.sarychev@gmail.com

ORCID: 0000-0003-3257-4845

Sarychev Yaroslav V. – Poltava State Medical University. E-mail: urologypolt@gmail.com

ORCID: 0000-0001-8118-139X

Suprunenko Serhii M. – Poltava State Medical University. E-mail: urolog101@ukr.net

ORCID: 0000-0001-7635-5594

Pustovoyt Hanna L. – Poltava State Medical University. E-mail: annapustovoyt77@gmail.com

ORCID: 0000-0001-6879-8088

Talash Victoriia V. – Poltava State Medical University. E-mail: vi.talash@pdmu.edu.ua

ORCID: 0000-0002-5700-557X

Mys Mariia O. – Poltava State Medical University. E-mail: preponderancem@gmail.com

ORCID: 0009-0000-2049-2389

Декомпенсований сечовий міхур на тлі доброякісної гіперплазії передміхурової залози: 10 років клінічного досвіду

С. А. Сухомлин, Р. Б. Савченко, Л. П. Саричев, Я. В. Саричев, С. М. Супруненко, Г. Л. Пустовойт, В. В. Талаш, М. О. Мись

Полтавський державний медичний університет

Декомпенсація сечового міхура та пов'язані з цим ускладнення зумовлюють необхідність виконання оперативного лікування доброякісної гіперплазії передміхурової залози (ДГПЗ) у два етапи. Незадовільні результати лікування при цьому пов'язують з функціональною здатністю детрузора.

Матеріали та методи. Проаналізовано результати лікування 80 пацієнтів із ДГПЗ. Пацієнти були розподілені на дві групи: I група – 40 хворих, яким першим етапом хірургічного лікування ДГПЗ виконували операцію цистостомію; II група – 40 хворих, яким крім цистостомії проведено метаболічно-коригувальну та антихолінестеразну терапію. Другим етапом – усім хворим виконували позадулобкову простатектомію, черезміхурову простатектомію чи трансуретральну резекцію передміхурової залози. Під час операції проводили біопсію стінки сечового міхура з наступним патоморфологічним дослідженням.

Результати. У хворих, яким перед операцією проводили метаболічно-коригувальну терапію, морфологічні зміни в сечовому міхурі були менш виражені. Діаметр гладком'язових клітин був більшим на 32,75%. Завдяки частковому відновленню м'язової маси частка сполучної тканини в стінці сечового міхура зменшилася на 31,41%. У найближчому та віддаленому післяопераційному періоді після метаболічно-коригувальної та антихолінестеразної терапії покращилися урофлоуметричні показники, якість життя, знизилися симптоми нижніх сечових шляхів. У пацієнтів II групи (порівняно з пацієнтами I групи) діаметр просвіту артеріол був більшим на 21,56% ($p < 0,001$), товщина стінки артеріол – меншою на 12,58% ($p < 0,001$), індекс Керногана – меншим на 29,58% ($p < 0,001$), діаметр гладком'язових клітин – більшим на 32,75% ($p < 0,001$), питома вага сполучної тканини в стінці сечового міхура – нижчою на 31,41% ($p < 0,001$), імовірно, за рахунок відновлення м'язової маси.

Висновки. Лікувальна тактика відновлення функціональної здатності детрузора у хворих із ДГПЗ з декомпенсацією сечового міхура полягає в усуненні порушень мікроциркуляції та корекції розладів біоенергетичних процесів шляхом призначення препаратів, які нормалізують окисно-відновні процеси, стимулюють клітинне дихання, здійснюють синтез нервових волокон і скорочення гладких м'язів.

Ключові слова: доброякісна гіперплазія передміхурової залози, сечовий міхур, декомпенсація, лікування.

Доброякісна гіперплазія передміхурової залози (ДГПЗ) – це поширене захворювання літніх чоловіків, при якому стискається простатична частина сечівника, що призводить до появи симптомів нижніх сечових шляхів (НСШ) [1, 2]. Завдяки впровадженню в клінічну практику ефективних медикаментозних препаратів неухильно зростає частка консервативного лікування ДГПЗ. Воно усуває НСШ, але не завжди впливає на патогенез ДГПЗ і в окремих випадках призводить до несвоечасного хірургічного лікування [3, 4]. F. Sharifiaghdas et al. (2021) показали: чим менша тривалість передопераційного лікування, тим сприятливіший результат операції з приводу ДГПЗ [5]. Обструктивний компонент не є єдиною причиною декомпенсації сечового міхура у хворих із ДГПЗ [6].

При ДГПЗ тривалий час вищорозвитку сечового міхура відбувається за рахунок гіпертрофії гладком'язових клітин (ГМК). Однак хронічна ішемізація та перерозтягнення сечового міхура спричиняють пошкодження уротелію та втрату слизовою оболонкою бар'єрної функції. Просякання сечею усіх шарів сечового міхура супроводжується розвитком асептичного запалення, яке виступає предиктором склеротичного процесу [7]. Хронічна мультифокальна ішемізація детрузора призводить до прогресуючих деструктивних змін ГМК, що проявляється зниженням питомої ваги

м'язової тканини й зменшенням діаметра міоцитів. На ультраструктурному рівні у м'язовому шарі починають переважати лейоміоцити, в мітохондріях яких спостерігається лізис матриксу, деструкція гребенів (*cristae*) та дисконкомплексация органел. Пригнічення синтезу аденозинтрифосфату (АТФ) в мітохондріях лейоміоцитів супроводжується розвитком енергодефіцитного стану. Своєю чергою, збільшення питомої сполучної тканини та дегенеративні зміни нервових волокон поглиблюють порушення скорочувальної здатності детрузора [8, 9].

Декомпенсація сечового міхура й пов'язані з цим ускладнення у вигляді уретерогідронефрозу, інтермітуючої сечової інфекції та ниркової недостатності зумовлюють виконання оперативного лікування ДГПЗ у два етапи. При цьому результати оперативного втручання пов'язують із функціональною здатністю детрузора [10].

Запропоновані способи відновлення функціональної здатності детрузора не призвели до очікуваних результатів [11, 12].

Мета дослідження: вивчити ефективність метаболічно-коригувальної та антихолінестеразної терапії у хворих із ДГПЗ з декомпенсацією сечового міхура.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

В обласному урологічному центрі КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М. В. Скліфосовського

Полтавської обласної ради» за період із 2015 по 2024 рік проліковано 2517 пацієнтів із ДГПЗ ($M \pm \sigma = 68,00 \pm 5,83$ року), з них із приводу декомпенсації сечового міхура 864 хворих (34,33%) проліковані у два етапи.

Проаналізовано результати лікування 80 хворих із ДГПЗ з декомпенсацією сечового міхура, відібраних методом випадкової вибірки (кожен 10-й пацієнт), віком від 52 до 83 років ($M \pm \sigma = 69,73 \pm 6,00$ років). Пацієнти були розподілені на дві групи.

До I групи увійшли 40 хворих, яким першим етапом хірургічного лікування ДГПЗ виконували операцію цистостомію, що усуває хронічну затримку сечі, частково відновлює перфузію сечового міхура та уродинаміку верхніх сечових шляхів. Перед накладенням цистостоми показник Міжнародного опитувальника простатичних симптомів (International Prostate Symptom Score, IPSS) становив $32,90 \pm 1,92$ бала, об'єм залишкової сечі (ОЗС) – $1131,25 \pm 493,44$ мл. Пацієнтам із гострою затримкою сечовипускання урофлоуметрію не проводили, оскільки ефективний об'єм сечовипускання не перевищував 50 мл, що робило це дослідження неінформативним.

До II групи увійшли 40 хворих, яким, крім цистостомиї, проведено метаболічно-коригувальну та антихолінергічну терапію, що включала препарати, які покращують кровотік, оксигенацію і скорочувальну здатність сечового міхура. Перед накладенням цистостоми показник IPSS становив $33,08 \pm 1,53$ бала, ОЗС – $1093,75 \pm 445,00$ мл.

Для усунення енергодефіцитного стану призначали вітаміни групи В: октотіамін – 25 мг, рибофлавін – 2,5 мг, піридоксину гідрохлорид – 40 мг, ціанокобаламін – 0,25 мг 3 рази на добу впродовж 4 тиж., дія яких спрямована на нормалізацію окисно-відновних процесів, стимуляцію клітинного дихання та синтезу АТФ в мітохондріях лейоміоцитів.

Відновлення нейромедіаторної та нейром'язової провідності є важливою умовою реабілітації хворих із порушенням скоротливої здатності сечового міхура [13]. Фармакологічні властивості антихолінергічного препарату комплексної дії іпідакрину при дозуванні по 20 мг 3 рази на добу впродовж 4 тиж. включають блокаду калієвої проникності клітинної мембрани та зворотне пригнічення холінергічної, що покращує проведення збудження по периферичним нервовим волокнам і скорочення гладких м'язів.

Усім хворим виконували позадулобкову простатектомію, черезміхурову простатектомію чи трансуретральну резекцію передміхурової залози. Свідченням функціональної здатності детрузора вважали відчуття наповнення сечового міхура при об'ємі 300–400 мл і сильне бажання спорожнити сечовий міхур при об'ємі 400–600 мл.

Під час операції проводили біопсію стінки сечового міхура. Біоптат фіксували у 10% розчині нейтрального формаліну за кімнатної температури. Обробку матеріалу здійснювали в автоматичному апараті для гістологічної обробки тканин, парафінові зрізи завтовшки 5 мкм фарбували гематоксиліном та еозинном.

Дослідження проведено відповідно до принципів Міжнародної ради з гармонізації технічних вимог для реєстрації лікарських засобів для людського застосування (The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human

Use, ICH) та Настанов щодо належної клінічної практики (Good Clinical Practice, GCP). Протокол був затверджений місцевим етичним комітетом для всіх, хто брав участь у дослідженні.

Статистичний аналіз даних здійснювали після визначення їх відповідності нормальному розподілу. Оцінювали середнє арифметичне та стандартне відхилення ($M \pm \sigma$). Статистичну ймовірність результатів дослідження оцінювали за t-критерієм Стюдента з використанням програмного забезпечення Microsoft Excel 2021. Порогом значущості відмінностей вважали $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Морфологічна картина сечового міхура у хворих I групи спостереження характеризувалася: наявністю вогнищ повної десквамації всіх шарів уротелію з формуванням множинних гнізд Брунна; вираженою, дифузною, гідропічною дистрофією в усіх шарах сечового міхура; розростанням грубоволокнистої сполучної тканини, яка розшаровує м'язові волокна на окремі пучки; набряком нервових волокон з явищами вираженої дистрофії (рис. 1).

У пацієнтів I групи спостереження через 1 міс. після операції відзначали такі показники: IPSS – $13,53 \pm 3,04$ бала, індекс якості життя (QoL) – $2,28 \pm 0,47$ бала, ОЗС – $90,48 \pm 46,64$ мл, максимальну швидкість сечовипускання ($Q_{\max}$) – $12,15 \pm 2,22$ мл/с, середню швидкість сечовипускання (Q_{avg}) – $5,64 \pm 1,30$ мл/с, ефективну ємність сечового міхура – $213,58 \pm 31,13$ мл. Через 6 міс. після усунення обструкції: IPSS – $10,93 \pm 3,94$ бала, QoL – $2,08 \pm 0,51$ бала, ОЗС – $58,13 \pm 34,56$ мл, $Q_{\max}$ – $12,95 \pm 1,43$ мл/с, Q_{avg} – $6,87 \pm 1,43$ мл/с, ефективна ємність сечового міхура – $237,10 \pm 26,00$ мл. При цьому у 6 пацієнтів після видалення уретрального катетера ОЗС перевищував 300 мл, мало місце загострення сечової інфекції. Проведено повторну катетеризацію сечового міхура, призначено метаболічно-коригувальну й антихолінергічну терапію впродовж 4 тиж. У 2 пацієнтів ОЗС не перевищував 150 мл. В 1 випадку загострення сечової інфекції та збільшення ОЗС стали показаннями до повторної катетеризації сечового міхура й двох курсів метаболічно-коригувальної та антихолінергічної терапії з інтервалом 3 міс. Після лікування ОЗС не перевищував 100 мл.

Морфологічна картина сечового міхура у хворих II групи спостереження характеризувалася: наявністю вогнищ десквамації уротелію, ділянками гідропічної дистрофії в усіх шарах сечового міхура, розростанням сполучної тканини, пучками нервових волокон з явищами дистрофії (рис. 2).

Водночас, порівняно з морфологічною картиною сечового міхура у хворих I групи спостереження, більшість морфологічних змін були менше вираженими (табл. 1).

Так, діаметр лейоміоцитів у хворих II групи виявився на 32,75% більшим порівняно з хворими I групи спостереження ($6,87 \pm 2,15$ мкм та $4,62 \pm 1,83$ мкм відповідно), а питома вага сполучної тканини у стінці сечового міхура – на 31,41% нижчою ($20,37 \pm 6,49\%$ та $29,70 \pm 6,97\%$ відповідно).

У пацієнтів II групи спостереження через 1 міс. після операції відзначено такі показники: IPSS – $11,85 \pm 2,62$ бала, QoL – $1,98 \pm 0,49$ бала, ОЗС – $30,18 \pm 7,83$ мл,

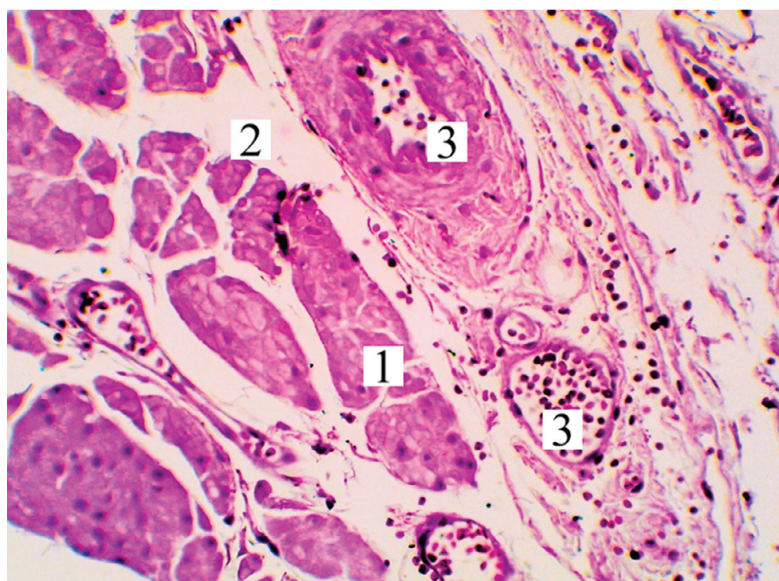


Рис. 1. Морфологічна картина сечового міхура у хворих I групи спостереження (фарбування гематоксиліном та еозином, $\times 500$): 1 – ГМК з явищами гідропічної дистрофії; 2 – товсті прошарки грубоволокнистої сполучної тканини; 3 – кровоносні судини з потовщеною стінкою та ознаками повнокрів'я

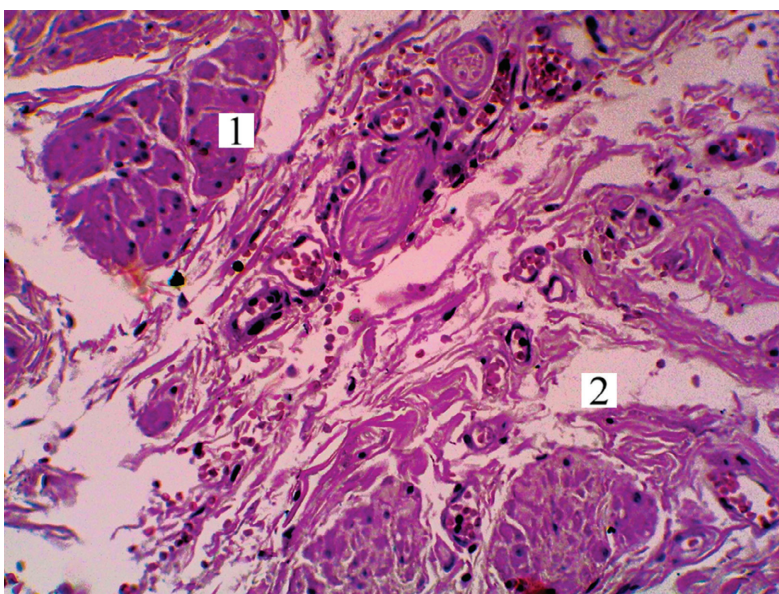


Рис. 2. Морфологічна картина сечового міхура у хворих II групи спостереження (фарбування гематоксиліном та еозином, $\times 150$): 1 – ГМК з явищами гідропічної дистрофії; 2 – товсті прошарки сполучної тканини

Таблиця 1

Морфологічні зміни сечового міхура в групах дослідження

Показники	Група I (n = 40)	Група II (n = 40)	p
Питома вага м'язової тканини, %	70,31 $\pm$ 6,97	79,63 $\pm$ 6,49	< 0,001
Питома вага сполучної тканини, %	29,70 $\pm$ 6,97	20,37 $\pm$ 6,49	< 0,001
Діаметр лейоміоцитів, мкм	4,62 $\pm$ 1,83	6,87 $\pm$ 2,15	< 0,001
Товщина стінки артеріоли, мкм	20,83 $\pm$ 6,88	18,21 $\pm$ 6,01	< 0,001
Діаметр просвіту артеріоли, мкм	18,88 $\pm$ 6,09	22,95 $\pm$ 5,87	< 0,001
Індекс Керногана для артеріол	2,40 $\pm$ 1,06	1,69 $\pm$ 0,73	< 0,001

Примітки: n – кількість пацієнтів; p – статистична значущість вибірки.

Функціональні показники у групах спостереження після оперативного лікування

Показники	Група I (n = 40)		Група II (n = 40)		P ₁	P ₂
	Через 1 міс.	Через 6 міс.	Через 1 міс.	Через 6 міс.		
IPSS, бали	13,53 ± 3,04	10,93 ± 3,94	11,85 ± 2,62	8,60 ± 1,44	< 0,001	< 0,001
QoL, бали	2,28 ± 0,47	2,08 ± 0,51	1,98 ± 0,49	1,68 ± 0,61	< 0,001	< 0,001
ОЗС, мл	2,28 ± 0,47	58,13 ± 34,56	30,18 ± 7,83	14,10 ± 12,69	< 0,001	< 0,001
Q _{max} , мл/с	12,15 ± 2,22	12,95 ± 1,43	17,20 ± 1,28	18,65 ± 0,97	< 0,001	< 0,001
Q _{avg} , мл/с	5,64 ± 1,30	6,87 ± 1,43	7,34 ± 1,19	9,52 ± 2,01	< 0,001	< 0,001
Ефективна ємність сечового міхура, мл	213,58 ± 31,13	237,10 ± 26,00	228,69 ± 28,88	251,08 ± 24,10	< 0,001	< 0,001

Примітки: p₁ – порівняння показників через 1 міс. після оперативного лікування; p₂ – порівняння показників через 6 міс. після оперативного лікування.

Q_{max} – 17,20 ± 1,28 мл/с, Q_{avg} – 7,34 ± 1,19 мл/с, ефективна ємність сечового міхура – 228,69 ± 28,88 мл. Через 6 міс. після усунення обструкції: IPSS – 8,60 ± 1,44 бала, QoL – 1,68 ± 0,61 бала, ОЗС – 14,10 ± 12,69 мл, Q_{max} – 18,65 ± 0,97 мл/с, Q_{avg} – 9,52 ± 2,01 мл/с, ефективна ємність сечового міхура – 251,08 ± 24,10 мл (табл. 2).

У 4 пацієнтів після видалення уретрального катетера ОЗС перевищував 300 мл, мало місце загострення сечової інфекції. Проведено повторну катетеризацію сечового міхура, призначено метаболічно-коригувальну та антихолінестеразну терапію впродовж 4 тиж. Після лікування ОЗС не перевищував 100 мл.

Отже, у хворих, яким перед операцією проводили метаболічно-коригувальну та антихолінестеразну терапію, порівняно з пацієнтами, які перенесли лише цистостомію, через 6 міс. після другого етапу оперативного втручання (за даними урофлоуметрії) максимальна швидкість сечовипускання була значуще вищою (18,65 ± 0,97 та 12,95 ± 1,43 мл/с відповідно, p < 0,001). Середня швидкість сечовипускання змінилась аналогічно (9,52 ± 2,01 та 6,87 ± 1,43 мл/с відповідно, p < 0,001), показники IPSS були значуще нижчими (8,60 ± 1,44 та 10,93 ± 3,94 бала, відповідно, p < 0,001) та якість життя, згідно з опитувальником QoL, кращою (1,68 ± 0,61 та 2,08 ± 0,51 бала відповідно, p < 0,001).

Таким чином, результати дослідження підтверджують висновки закордонних і вітчизняних клініцистів про те, що тривале порушення відтоку сечі, пов'язане з порушенням мікроциркуляції, перерозтягненням сечового міхура,

уретеріальною дисфункцією, склеротичним ремоделюванням сечового міхура, прогресуючим збільшенням ОЗС та супутнім ускладненням, слід вважати важливими факторами декомпенсації сечового міхура [3, 7, 10].

Метаболічно-коригувальна терапія в поєднанні з антихолінестеразною терапією дає змогу відновити функціональну здатність детрузора у хворих із ДГПЗ з декомпенсацією сечового міхура шляхом усунення мікроциркуляторних розладів та стану енергодефіциту, стимуляції нейромедіаторної та нервово-м'язової провідності, а також скорочення гладких м'язів. Метаболічно-коригувальна та антихолінестеразна терапія супроводжувалася збільшенням внутрішнього діаметра артерійол на 21,56%, зменшенням товщини стінки артерійол на 12,58%, зниженням індексу Керногана для артерійол на 29,58%, збільшенням діаметра лейоміоцитів на 32,75% та зменшенням питомої ваги сполучної тканини на 31,41%, а також відновленням структури нервових волокон.

ВИСНОВКИ

Терапевтична стратегія відновлення функціональної здатності детрузора у хворих із ДГПЗ з декомпенсацією сечового міхура полягає в усуненні мікроциркуляторних розладів і корекції порушень біоенергетичних процесів шляхом призначення препаратів, що нормалізують окисно-відновні процеси, стимулюють клітинне дихання, синтез АТФ у мітохондріях лейоміоцитів, покращують проведення збудження по периферичним нервовим волокнам та скорочення гладких м'язів.

Відомості про авторів

Сухомлин Сергій Адольфович – Полтавський державний медичний університет. E-mail: s.sukhomlyn@gmail.com
ORCID: 0000-0001-5501-8206

Савченко Роман Борисович – Полтавський державний медичний університет. E-mail: roman.savchenko.93s@gmail.com
ORCID: 0000-0001-9790-8821

Саричев Леонід Петрович – Полтавський державний медичний університет. E-mail: leonid.sarychev@gmail.com
ORCID: 0000-0003-3257-4845

Саричев Ярослав Володимирович – Полтавський державний медичний університет. E-mail: urologypolt@gmail.com
ORCID: 0000-0001-8118-139X

Супруненко Сергій Миколайович – Полтавський державний медичний університет. E-mail: urolog101@ukr.net
ORCID: 0000-0001-7635-5594

Пустовойт Ганна Леонідівна – Полтавський державний медичний університет. E-mail: annapustovoyt77@gmail.com
ORCID: 0000-0001-6879-8088

Талаш Вікторія Володимирівна – Полтавський державний медичний університет. E-mail: vi.talash@pdmu.edu.ua
ORCID: 0000-0002-5700-557X

Мись Марія Олегівна – Полтавський державний медичний університет. E-mail: preponderancem@gmail.com
ORCID: 0009-0000-2049-2389

ПОСИЛАННЯ

1. Lerner LB, McVary KT, Barry MJ, Bixler BR, Dahm P, Das AK, et al. Management of lower urinary tract symptoms attributed to benign prostatic hyperplasia: AUA guideline part II – surgical evaluation and treatment. The Journal of urology. 2021;206(4):818-826. doi: 10.1097/JU.0000000000002184.
2. Hryn VH, Svintsytska NL, Piliuhin AV, Ustenko RL, Dolzhkovyi SV. Report on the study of spatial organization of the human prostate glands. Wiad Lek. 2017;70(6):1034-1036.
3. Presicoe F, De Nunzio C, Tubaro A. Can Long-term LUTS/BPH Pharmacological Treatment Alter the Outcomes of Surgical Intervention? Curr Urol Rep. 2017;18(9):72. doi: 10.1007/s11934-017-0721-8.
4. Takahashi S, Kato D, Tabuchi H, Uno S. Safety and effectiveness of mirabegron in male patients with overactive bladder with or without benign prostatic hyperplasia: A Japanese post-marketing study. LUTS: Lower Urinary Tract Symptoms. 2021;13(1):79-87. doi: 10.1111/luts.12335.
5. Sharifiaghdas F, Khoiniha MR, Basiri A, Bonakdar Hashemi M, Borumandnia N, Dadpour M. Benign prostatic hyperplasia: Who will benefit from surgical intervention? A single center experience. Urologia Journal. 2022;89(3):371-7. doi: 10.1177/03915603211019987.
6. Speich JE, Tarcan T, Hashitani H, Vahabi B, McCloskey KD, Anderson KE. Are oxidative stress and ischemia significant causes of bladder damage leading to lower urinary tract dysfunction? Report from the ICI RS 2019. Neurourol Urodyn. 2020;39:16-22. doi: 10.1002/nau.24313.
7. Savchenko R. Disruption of the urothelial barrier under benign prostatic hyperplasia as a component of bladder decompensation. Act. Probl. of the Modern Med. 2022;22(3-4):85-9.
8. Fusco F, Creta M, De Nunzio C, Iacovelli V, Mangiapia F, Marzi VL, et al. Progressive bladder remodeling due to bladder outlet obstruction: a systematic review of morphological and molecular evidences in humans. BMC urology. 2018;18(1):1-11. doi: 10.1186/s12894-018-0329-4.
9. Wang J, Ren L, Liu X, Liu J, Ling Q. Underactive bladder and detrusor underactivity: New advances and perspectives. International Journal of Molecular Sciences. 2023;24(21):15517. doi: 10.3390/ijms242115517.
10. Sarychev LP, Savchenko RB, Sarychev YV, Sukhomlyn SA, Pustovoyt HL. Rehabilitation of Patients with Benign Prostate Hyperplasia with Urinary Bladder Decompensation. Health of Man. 2021;76(1):53-7. doi: 10.30841/2307-5090.1.2021.232489.
11. Ottaiano N, Shelton T, Sanekommu G, Benson CR. Surgical complications in the management of benign prostatic hyperplasia treatment. Current Urology Reports. 2022;23(5):83-92. doi: 10.1007/s11934-022-01091-z.
12. Plochocki A, King B. Medical treatment of benign prostatic hyperplasia. Urologic Clinics. 2022;49(2):231-8. doi: 10.1016/j.ucl.2021.12.003.
13. Obara K, Tanaka Y. Sustainable Effects of Distigmine Bromide on Urinary Bladder Contractile Function. Pharmacology. 2020;105(3-4):135-44. doi: 10.1159/000503453.

Стаття надійшла до редакції 04.08.2025. – Дата першого рішення 14.08.2025. – Стаття подана до друку 18.09.2025

Аналіз ранніх післяопераційних ускладнень у пацієнтів із доброякісною гіперплазією передміхурової залози і великим її об'ємом залежно від методу хірургічної корекції інфравезикальної обструкції

С. М. Шамраєв¹, Я. М. Мельничук²

¹ДУ «Інститут урології ім. акад. О. Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ

²КНП «Київська міська клінічна лікарня № 18»

Доброякісна гіперплазія передміхурової залози (ДГПЗ) є однією з найактуальніших проблем сучасної урології, що підтверджується постійним зростанням наукового та клінічного інтересу до неї впродовж останніх років.

Мета дослідження: провести порівняльний аналіз перебігу раннього післяопераційного періоду в пацієнтів із ДГПЗ та великим (понад 80 мл) об'ємом передміхурової залози залежно від обраного методу хірургічного втручання з урахуванням анатомічних особливостей везикоуретрального сегмента.

Матеріали та методи. Ретроспективне одноцентрове дослідження включало пацієнтів, яким проводили інтервенційні втручання з приводу ДГПЗ упродовж 2019–2021 рр. Залежно від методу хірургічного втручання всі пацієнти були розділені на 4 групи: I група (n = 106) – механічні методи енукеації гіперпластичної тканини передміхурової залози; II група (n = 51) – монополярна трансуретральна резекція передміхурової залози, III група (n = 302) – біполярна трансуретральна резекція передміхурової залози та IV група (n = 104) – біполярна трансуретральна енукеорезекція передміхурової залози.

Результати. Групи пацієнтів були схожими між собою щодо віку (p = 0,380) та маси тіла (p = 0,409). Найбільший об'єм передміхурової залози спостерігався у пацієнтів I групи (135,6 ± 70,9 мл), що асоціюється з найвищими рівнями простатоспецифічного антигену (9,68 ± 3,29 нг/мл) та його щільності (0,08 ± 0,05 нг/мл²). Об'єм видаленої тканини був максимальним у I групі (93,5 ± 20,3 мл), з поступовим зменшенням у IV (71,5 ± 22,6 мл), II (58,1 ± 13,4 мл) та III (54,6 ± 14,6 мл) групах (p = 0,0001). Найкращі результати в післяопераційний період демонструвала IV група: найменша медіана тривалості уретрального дренивання (51 (38; 72) год, p = 0,0011), найнижча частота ускладнень (8,7%, p = 0,001) та найменша середня тривалість госпіталізації (5 (4; 6) діб після операції, p = 0,0021). Частота затримки сечі через закупорку катетера була найвищою в I групі (10,4%) та найнижчою в IV (2,9%, p = 0,049).

Висновки. Отримані результати свідчать, що метод біполярної трансуретральної енукеорезекції передміхурової залози забезпечує оптимальний баланс між ефективністю видалення гіперпластичної тканини та низькою частотою післяопераційних ускладнень навіть при великих об'ємах залози. У пацієнтів із більш вираженими симптомами й великим об'ємом передміхурової залози механічна енукеація також демонструє хороші показники ефективності, проте пов'язана з вищим рівнем ускладнень і тривалішою госпіталізацією.

Ключові слова: доброякісна гіперплазія передміхурової залози, трансуретральна резекція передміхурової залози, трансуретральна енукеорезекція передміхурової залози, везикоуретральний сегмент, інтраопераційні результати, анатомічна енукеація передміхурової залози, інфравезикальна обструкція.

Analysis of early postoperative complications in patients with benign prostatic hyperplasia and a large volume depending on the method of surgical correction of infravesical obstruction

S. M. Shamrayev, Y. M. Melnychuk

Benign prostatic hyperplasia (BPH) is one of the most urgent problems of modern urology, which is confirmed by constant growth of scientific and clinical interest in it in recent years. In this work a comparative analysis of the course of early postoperative period in patients with BPH and a large (over 80 mL) prostate volume was conducted depending on the chosen method of surgical intervention, taking into account anatomical features of vesicoureteral segment.

Materials and methods. This retrospective single-center study included patients who underwent interventional procedures for BPH during 2019–2021. Depending on the surgical method all patients were divided into 4 groups: Group I (n = 106) – mechanical methods of enucleation of hyperplastic prostate tissue; Group II (n = 51) – monopolar transurethral resection of the prostate, Group III (n = 302) – bipolar transurethral resection of the prostate and Group IV (n = 104) – bipolar transurethral enucleoresection of the prostate.

Results. Patient groups were similar in terms of age (p = 0.380) and body weight (p = 0.409). The largest prostate volume was observed in patients of Group I (135.6 ± 70.9 mL) which is associated with the highest prostate-specific antigen levels (9.68 ± 3.29 ng/mL) and its density (0.08 ± 0.05 ng/mL²). The volume of removed tissue was maximal in Group I

(93.5 ± 20.3 mL), with a gradual decrease in Group IV (71.5 ± 22.6 mL), Group II (58.1 ± 13.4 mL) and Group III (54.6 ± 14.6 mL) groups ($p = 0.0001$). Group IV demonstrated the best results in the postoperative period: the shortest median duration of urethral drainage (51 (38; 72) hours, $p = 0.0011$), the lowest complication rate (8.7%, $p = 0.001$) and the shortest mean duration of hospitalization (5 (4; 6) days after surgery, $p = 0.0021$). Frequency of urinary retention due to catheter occlusion was the highest in Group I (10.4%) and the lowest in Group IV (2.9%, $p = 0.049$).

Conclusions. Obtained results indicate that bipolar transurethral enucleoresection of prostate provides an optimal balance between effectiveness of hyperplastic tissue removal and a low frequency of postoperative complications even with large prostate volumes. In patients with more severe symptoms and larger prostate volumes, mechanical enucleation also shows good efficacy rates, but is associated with higher complication rates and longer hospital stays.

Keywords: *benign prostatic hyperplasia, transurethral resection of the prostate, transurethral enucleation of the prostate, vesicoureteral segment, intraoperative results, anatomical enucleation of the prostate, infravesical obstruction.*

Доброякісна гіперплазія передміхурової залози (ДГПЗ) є однією з найактуальніших проблем сучасної урології, що підтверджується постійним зростанням наукового та клінічного інтересу до неї впродовж останніх років [1, 2]. Так, за даними систематичного огляду та метааналізу, що включив 69 рандомізованих контрольованих випробувань, поширеність ДГПЗ у чоловіків становить 26,2%, тобто приблизно кожен четвертий чоловік упродовж життя стикається із цією патологією [1].

В Україні, згідно з офіційною статистикою, за період із 2015 по 2017 рік кількість зареєстрованих хворих на ДГПЗ зросла на 1,5% і сягнула 171 845 осіб (1092,9 на 100 тис. чоловічого населення), при цьому щороку виявляється близько 44 тис. нових випадків. Рівень захворюваності зріс із 276,7 до 277,7 випадку на 100 тис. чоловічого населення, причому хірургічного втручання з приводу ДГПЗ потребують 30–40% чоловіків віком від 40 до 80 років [3].

Ситуація ускладнюється тим, що останніми роками в клінічній практиці все частіше зустрічаються пацієнти старечого віку з передміхуровою залозою (ПЗ) великих (80–100 мл), надвеликих (100–150 мл) та гігантських (> 150 мл) розмірів. Водночас встановлено, що більший вихідний об'єм ПЗ асоціюється з інтенсивнішим її ростом і частим поєднанням із поліорганою супутньою патологією, що значно ускладнює вибір безпечної, ефективною та персоналізованою хірургічної тактики [4].

Це вимагає від урологів виваженого підходу до оцінювання ризиків і можливих ускладнень, які традиційно розглядаються як один із ключових критеріїв успішності хірургічного лікування. Так, за даними С. П. Пасечнікова та співавт., частота ускладнень після простатектомії у пацієнтів із ДГПЗ сягала 64,7%, причому в усіх випадках гірші результати хірургічного лікування відзначалися при розмірі ПЗ > 80 мл [5].

Мета дослідження: провести порівняльний аналіз перебігу раннього післяопераційного періоду в пацієнтів із ДГПЗ та ПЗ великих і надвеликих об'ємів залежно від методу хірургічного втручання, з урахуванням анатомічних особливостей везикоуретрального сегмента.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проведено відповідно до Гельсінської декларації та схвалено Комісією з питань етики ДУ «Інститут урології ім. акад. О. Ф. Возіанова НАМН України».

Характеристика пацієнтів

Це ретроспективне одноцентрове дослідження включало пацієнтів, яким проводили інтервенційні втручання з приводу ДГПЗ упродовж 2019–2021 рр. Критерія-

ми включення були: об'єм ПЗ понад 80 мл, ризик раку ПЗ за номограмою Partin Tables менше ніж 12% [6], підтвердження доброякісного перебігу гіперплазії ПЗ при ризику раку ПЗ > 12% за даними її біопсії, строк виконання хірургічної корекції після біопсії ПЗ не менше ніж 10 діб, наявність показань до хірургічного лікування, неефективне консервативне лікування як мінімум упродовж 3 міс. Критерії виключення: наявність інших онкологічних захворювань органів сечовидільної системи, активна фаза запального процесу сечостатевої системи, постійна антикоагулянтна терапія, перенесені раніше хірургічні втручання на органах сечовидільної системи.

З генеральної сукупності хворих, які перенесли різні види хірургічної корекції везикоуретрального сегмента з приводу доброякісного збільшення об'єму ПЗ понад 30 мл ($n = 903$) за 2019–2021 рр., було відібрано медичні записи пацієнтів, в яких об'єм залози був 80 мл та більше, що становило 563 (62,4%) історії хвороб.

Залежно від методу хірургічної корекції інфравезикальної обструкції, пацієнтів цієї когорти розділено на 4 групи: I група – механічне видалення гіперплазованої тканини ПЗ, II група – монополярна трансуретральна резекція ПЗ (ТУРПЗ), III група – біполярна ТУРПЗ, IV група – біполярна трансуретральна енуклеорезекція ПЗ (ТУЕРПЗ).

Механічні методи енуклеації гіперплазованої тканини включали відкрити аденомектомію без застосування електроенергії або лазерного впливу при енуклеації гіперплазованих вузлів. Операцію виконували з використанням спеціальних хірургічних інструментів для відшарування та видалення гіперплазованої тканини залози. Монополярну ТУРПЗ проводили за допомогою резектоскопа та електропетлі, що використовує монополярний струм. Операцію виконували в середовищі неіонного іригаційного розчину для зменшення ризику електролізу. При біполярній ТУРПЗ використовували біполярний електричний струм, що проходить винятково між активним і пасивним електродами всередині резектоскопа. Для іригації застосовували фізіологічний розчин (0,9% NaCl). При ТУЕРПЗ використовували трансуретральний доступ, при якому енуклеацію вузлів гіперплазії виконували за допомогою енергетичних пристроїв. Після цього проводили їх подрібнену резекцію за “mushroom technique” або морцеляцію.

Збір даних

Передопераційне обстеження включало детальний збір анамнезу, аналіз супутньої патології та вжитих лікарських препаратів. У пацієнтів оцінювали симпто-

матику за шкалою Міжнародної системи сумарного оцінювання захворювань передміхурової залози (International Prostate Symptom Score – IPSS) та якості життя, визначали рівень загального простатоспецифічного антигену (ПСА), виконували урофлоуметрію для визначення швидкості потоку сечі й об'єму сечовипускання, а також трансректальне ультразвукове дослідження для визначення розмірів ПЗ та об'єму залишкової сечі. Магнітно-резонансну томографію ПЗ проводили для визначення показань і протипоказань до біопсії ПЗ, якщо загальний ПСА був вищий за вікову норму [7]. При цьому, якщо ризик раку ПЗ при розрахунку за номограмою був > 12%, виконували стандартну 12-точкову трансректальну біопсію ПЗ під ультразвуковим контролем з обов'язковим багаторазовим забором (2–3 рази) підозрілої ділянки. У ході дослідження аналізували ранні післяопераційні ускладнення, зокрема післяопераційну кровотечу з тканини видалених гіперплазованих вузлів ПЗ із закупоркою уретрального катетера кров'яними згустками, пошкодження устя сечоводів при енуклеації, пошкодження слизової оболонки сечового міхура під час морцеляції, післяопераційну гіпертермію, гостру затримку сечовипускання, перфорацію стінки сечового міхура, тампонаду сечового міхура, тривалість катеризації сечівника та загальну тривалість госпіталізації тощо.

У післяопераційному періоді видалення уретрального катетера здійснювали за наявності прозорої або світло-рожевої сечі без згустків, відсутності потреби в іригації сечового міхура, стабільному діурезі та гемодинаміці пацієнта.

Статистичний аналіз

Результати дослідження подавали як середнє арифметичне (М) ± стандартне відхилення (SD). У разі ненормального розподілу результатів дані подавалися як медіана (Me) та 1-й і 3-й квартилі (25-й та 75-й перцентилі). За нормального розподілу даних для визначення достовірності статистичних показни-

ків використовували t-критерій Стюдента, а за відсутності нормального розподілу – непараметричний U-критерій Манна – Уїтні. Однофакторний дисперсійний аналіз (ANOVA) для параметричних даних та тест Крускала – Уолліса для непараметричних даних використовували для порівняння значень між кількома групами, щоб визначити, чи існують статистично значущі відмінності між ними. Для аналізу категоріальних змінних в обох групах застосовували χ^2 -критерій Пірсона або точний критерій Фішера. Відмінності при $p < 0,05$ вважалися достовірними. Для аналізу отриманих даних використовували програму статистичної обробки даних SPSS Statistics 27.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Упродовж 2019–2021 рр. було відібрано 563 пацієнтів з об'ємом ПЗ ≥ 80 мл, яким проводили різні види хірургічної корекції з приводу ДГПЗ. Залежно від методу хірургічного втручання всі пацієнти були розділені на 4 групи: I група (n = 106) – механічні методи енуклеації гіперпластичної тканини ПЗ; II група (n = 51) – монополярна ТУРПЗ, III група (n = 302) – біполярна ТУРПЗ та IV група (n = 104) – біполярна ТУЕРПЗ.

Досліджувані групи достовірно не відрізнялися між собою стосовно віку, згідно з тестом Крускала – Уолліса (H = 2,8, p = 0,380) та однофакторного дисперсійного аналізу (табл. 1).

Надалі оцінювання симптомів відповідно до шкали IPSS показало, що пацієнти досліджуваних груп характеризувалися достовірною різницею за сумою балів. Вони відрізнялися між собою (H = 22,1, p = 0,0003). Зокрема, хворі I групи характеризувалися достовірно вищими показниками IPSS порівняно з II (p = 0,017), III (p = 0,031) та IV (p = 0,025) групами (див. табл. 1).

Крім того, пацієнти I групи характеризувалися достовірно вищими показниками якості життя порівняно з II (p = 0,012), III (p = 0,038) та IV (p = 0,045) групами.

Таблиця 1

Аналіз вихідного стану пацієнтів досліджуваних груп

Показники	I група (n = 106)	II група (n = 51)	III група (n = 302)	IV група (n = 104)	Статистичні критерії	p
Вік, роки	68 (62; 72)	70 (64; 74)	67 (62; 72)	67,5 (62; 73)	H = 2,8	0,380
IPSS, бали	26 (24; 29,5)	24 (22; 27)	24 (21; 28)	24 (21; 27)	H = 22,1	0,0003
Якість життя, бали	5 (4; 6)	5 (4,75; 5)	5 (4; 5)	5 (4,5; 5)	H = 17,4	0,0025
$Q_{\max}$, мл/с	9,97 ± 2,59	9,91 ± 2,28	10,20 ± 1,28	10,10 ± 2,52	F = 0,62	0,601
Об'єм сечовипускання, мл	197,4 ± 34,6	190,0 ± 21,8	200,9 ± 31,6	204,3 ± 29,6	F = 0,70	0,555
Середній об'єм ПЗ, мл	135,6 ± 70,9	82,1 ± 21,4	82,5 ± 20,9	88,6 ± 28,3	F = 7,50	0,0004
Об'єм ПЗ, n (%): – 80–100 мл; – 100–120 мл; – > 120 мл	31 (29,2) 14 (13,2) 61 (57,6)	43 (84,3) 3 (5,90) 5 (9,80)	228 (75,5) 38 (12,6) 36 (11,9)	77 (74,0) 14 (13,5) 13 (12,5)	$\chi^2 = 75,3$	0,0028
Залишковий об'єм сечі, мл	167,0 ± 28,4	158,0 ± 38,5	152,0 ± 33,1	154,0 ± 31,4	F = 5,90	0,0005
Загальний ПСА, нг/мл	9,68 ± 3,29	4,23 ± 3,27	5,61 ± 4,29	4,27 ± 3,18	F = 64,8	0,002
Щільність ПСА, нг/мл ²	0,08 ± 0,05	0,06 ± 0,01	0,07 ± 0,03	0,06 ± 0,02	F = 14,2	0,011

Примітка: $Q_{\max}$ – максимальна швидкість сечовипускання.

Варто також зазначити, що хворі I групи характеризувалися достовірно вищим об'ємом ПЗ та залишковим об'ємом сечі порівняно з II ($p = 0,001$ та $p = 0,023$ відповідно), III ($p = 0,001$ та $p = 0,008$ відповідно) та IV ($p = 0,012$ та $p = 0,042$ відповідно) групами. Надалі розподіл пацієнтів залежно від об'єму ПЗ показав, що об'єм ПЗ у межах 80–100 мл найчастіше спостерігався у хворих II, III та IV груп, тоді як у пацієнтів I групи найчастіше виявлявся об'єм ПЗ понад 120 мл ($\chi^2 = 75,3$, $p = 0,0028$).

Що стосується об'єму сечовипускання ($F = 0,62$, $p = 0,601$) та максимальної швидкості сечовипускання ($Q_{\max}$) ($F = 0,70$, $p = 0,555$), то вони достовірно не відрізнялися між групами дослідження (див. табл. 1). При цьому в усіх пацієнтів значення $Q_{\max}$ було нижчим ніж 14 мл/с, що відповідає критерію наявності інфравезикальної обструкції як мінімум 1-го ступеня. Об'єм сечовипускання, за результатами урофлоуметрії, перевищував показник 150 мл, що, за даними літератури, свідчить про адекватність отриманих результатів урофлоуметрії [8] і дає змогу констатувати наявність інфравезикальної обструкції при отриманих результатах $Q_{\max}$ нижче ніж 14 мл/с.

Проведення лабораторних тестів показало, що пацієнти I групи достовірно відрізнялися від II, III та IV груп щодо рівня загального ПСА ($F = 64,8$) та його щільності ($F = 14,2$, $p = 0,011$) через значне підвищення цих показників (див. табл. 1).

Як бачимо з табл. 1, пацієнти I групи характеризувалися достовірно вищим доопераційним рівнем ПСА порівняно з II ($p = 0,003$), III ($p = 0,012$) та IV ($p = 0,007$) групами. Ба більше, щільність ПСА також достовірно вищою виявлялася у пацієнтів I групи порівняно з II ($p = 0,032$), III ($p = 0,044$) та IV групами ($p = 0,029$).

Своєю чергою, об'єм видаленої гіперплазованої тканини ПЗ достовірно відрізнявся між усіма групами до-

слідження, причому найбільшим цей показник був у пацієнтів I групи ($F = 11,3$, $p = 0,0001$) порівняно з II ($p = 0,014$), III ($p = 0,001$) та IV групами ($p = 0,023$). Як бачимо, на другому місці з видалення гіперплазованої тканини виявлялася IV група, в якій об'єм видаленої залози виявлявся достовірно більшим на 18,7% ($p = 0,023$) порівняно з II групою та на 23,6% ($p = 0,028$) – порівняно з III групою.

Також досліджувані групи достовірно відрізнялися між собою стосовно тривалості уретрального дренування сечового міхура після операції ($H = 13,2$, $p = 0,0011$) (див. табл. 2). Так, як показало наше дослідження, пацієнти IV групи потребували достовірно коротшого терміну уретрального дренування сечового міхура (51 (38; 72) год) порівняно з I (72 (53; 103) год, $p = 0,001$), II (67 (51; 97) год, $p = 0,038$) та III групами (63 (48; 99) год, $p = 0,002$) відповідно.

Під час оцінювання частоти затримки сечовипускання (закупорка катетера згустками) спостерігалось, що у пацієнтів I групи це ускладнення виникало частіше, ніж у IV групі (10,4% у I групі проти 2,9% у IV групі, $p = 0,0495$), що вказує на потенційно кращу ефективність профілактики чи методів гемостазу після видалення гіперплазованої тканини (у середньому видалено $93,5 \pm 20,3$ мл у I групі та $71,5 \pm 22,6$ мл у IV групі гіперплазованої тканини ПЗ). Випадки післяопераційної гіпертермії мали найбільш виражену різницю між групами: частота цього ускладнення була суттєво вищою в I (13,2%) та II (25,0%) групах порівняно з IV групою (2,9%). У II групі післяопераційна гіпертермія спостерігалась у кожного четвертого пацієнта, тоді як у IV – лише в поодиноких випадках ($p_{2-4} < 0,0001$). Також значуща різниця відзначена між I і IV групами ($p_{1-4} = 0,0095$), що свідчить про можливу різницю в антисептичному режимі, антибіотикопрофілактиці або інтенсивності інтраопераційного контролю інфекцій.

Таблиця 2

Ранні післяопераційні показники

Показники	I група (n = 106)	II група (n = 51)	III група (n = 302)	IV група (n = 104)	p
Об'єм видаленої ПЗ, мл	93,5 ± 20,3	58,1 ± 13,4	54,6 ± 14,6	71,5 ± 22,6	0,0001
Тривалість уретрального дренування, год	72 (53; 103)	67 (51; 97)	63 (48; 99)	51 (38; 72)	0,0011
Затримка сечі у зв'язку із закупоркою уретрального катетера кров'яними, згустками, n (%)	11 (10,3)	6 (11,7)	18 (5,96)	3 (2,88)	0,071
Гостра затримка сечовипускання після видалення уретрального катетера, n (%)	7 (6,60)	4 (7,84)	16 (5,29)	2 (1,92)	0,219
Пошкодження устя сечоводів, n (%)	2 (1,89)	0 (0,00)	1 (0,331)	0 (0,00)	0,193
Післяопераційна гіпертермія, n (%)	14 (13,2)	13 (25,0)	24 (7,95)	3 (2,88)	0,001
Перфорація стінки сечового міхура, n (%)	1 (0,94)	0 (0,00)	2 (0,66)	0 (0,00)	0,738
Тампонада сечового міхура, n (%)	4 (3,77)	3 (5,76)	9 (2,98)	1 (0,96)	0,370
Загальна кількість ускладнень, n (%)	39 (36,8)	26 (50,9)	70 (23,2)	9 (8,7)	0,001
Тривалість госпіталізації, днів					
Загалом	10 (7; 17,5)	10 (7; 14,5)	10 (8; 13)	8 (7; 12)	0,013
До операції	2 (1; 4)	2 (1; 3)	2 (1; 4)	2 (1; 4)	0,491
Після операції	8 (5; 14)	7 (4,25; 10)	7 (6; 9)	5 (4; 6)	0,0021

Інші проаналізовані ускладнення, зокрема пошкодження устя сечоводів, перфорація стінки сечового міхура й тампонада сечового міхура, не продемонстрували статистично значущих відмінностей між групами ($p > 0,05$), імовірно, через низьку частоту їх виникнення та обмежену потужність вибірки для цих подій.

Тривалість госпіталізації ($N = 9,13$, $p = 0,013$) пацієнтів також достовірно відрізнялася між групами дослідження, причому за рахунок післяопераційного періоду ($N = 14,7$, $p = 0,021$) (див. табл. 2). Найкоротший післяопераційний період госпіталізації виявлявся у пацієнтів IV групи (5 (4; 6) діб порівняно з I (8 (5; 14) діб, $p = 0,003$), II (7 (4,25; 10) діб, $p = 0,0031$) та III групами (7 (6; 9) діб, $p = 0,0012$), відповідно.

Отримані результати дозволяють зробити низку важливих висновків щодо ефективності та безпеки різних методів хірургічного лікування ДГПЗ у пацієнтів із великим об'ємом ПЗ (≥ 80 мл).

Сучасна урологічна практика пропонує широкий спектр методів хірургічного лікування ДГПЗ – від класичних відкритих операцій до малоінвазивних ендоскопічних і лазерних технологій. У зв'язку з розширенням показань до кожного з методів систематичне вивчення ускладнень залишається надзвичайно актуальним [1].

Найбільш несприятливий профіль безпеки, за даними С. К. Oranusi та співавт., спостерігається при відкритій простатектомії, де загальна частота ускладнень за класифікацією Clavien – Dindo перевищує 40,0%. Водночас автори відзначають, що відкрита аденомектомія не лише зберігає свою клінічну значущість, а й у певних ситуаціях може мати переваги – зокрема в разі лікування пацієнтів із надвеликими та гігантськими формами гіперплазії ПЗ [9].

У нашому дослідженні (попри складніший вихідний стан) результати раннього післяопераційного періоду в групі пацієнтів із механічною енуклеацією не були гіршими в аспекті частоти основних ускладнень, як-от перфорації сечового міхура або пошкодження устя сечоводів, що свідчить про прийнятний рівень безпеки методу механічної енуклеації навіть у пацієнтів із надвеликим об'ємом ПЗ.

Монополярна та біполярна ТУРПЗ вже не може залишатися беззаперечним золотим стандартом, оскільки супроводжується значною частотою ускладнень. Так, у дослідженні С. П. Пасечнікова та співавт. після ТУРПЗ ранні ускладнення спостерігалися у 64,7% пацієнтів, з яких у 48,2% – одне, у 29% – два, у 16,9% – три, а у 5,5% – чотири й більше [5].

G. Inzunza та співавт. проаналізували ефективність і безпеку монополярної ТУРПЗ та біполярної ТУРПЗ, узагальнивши дані 13 систематичних оглядів, що охоплювали 32 первинні дослідження, з яких 31 було рандомізованим. Вони дійшли висновку, що обидва методи мають однакову ефективність, проте застосування біполярної енергії зменшує частоту розвитку трансуретрально-резекційного синдрому та, ймовірно, знижує ризик кровотеч, які потребують переливання еритроцитарної маси [10]. У нашому дослідженні пацієнти з біполярною енуклеорезекцією продемонстрували найкращі показники в післяопераційному періоді, зокрема найменшу тривалість уретрального дренивання (51 год) і найкоротшу післяопераційну госпі-

талізацію (5 днів) із найменшим загальним рівнем ускладнень (8,7%), що свідчить про високу ефективність та безпеку цього методу в умовах великого об'єму ПЗ.

Щодо післяопераційної гіпертермії, її частота була достовірно нижчою в групі біполярної енуклеорезекції (2,88%) та найбільшою – у групі монополярної ТУРПЗ (25%), що, ймовірно, пов'язано з обмеженими можливостями гемостазу та вищою інтраопераційною травматизацією при монополярній резекції ПЗ.

Отримані в нашому дослідженні результати свідчать про переваги методів як механічної, так і біполярної енуклеації під час лікування пацієнтів із ДГПЗ великого об'єму (≥ 80 мл). Вибір методу має ґрунтуватися на індивідуальних характеристиках пацієнта, зокрема об'ємі ПЗ, вираженості симптомів, анамнестичних даних, супутньої патології, вмінь хірурга та наявності відповідного обладнання.

Обмеження дослідження. Дослідження має ретроспективний дизайн, що може впливати на точність зібраних даних і призводити до потенційної систематичної похибки. Відсутність проспективного контролю та рандомізації обмежує можливості встановлення причинно-наслідкових зв'язків між типом хірургічного втручання та інтраопераційними показниками. Також групи дослідження відрізнялися між собою стосовно розмірів ПЗ. Крім того, дослідження було проведене в одному центрі, що може обмежувати його зовнішню валідність. Вплив специфічних клінічних протоколів, рівня підготовки хірургів і наявності необхідного обладнання може відрізнятися в інших медичних закладах, що потенційно впливає на узагальнення отриманих висновків.

ВИСНОВКИ

Проведене дослідження дозволило встановити, що хірургічне лікування ДГПЗ великих розмірів (≥ 80 мл) має свої особливості залежно від обраної методики втручання. Механічна енуклеація виявилася найрадикальнішим методом. Вона забезпечує видалення найбільшого об'єму гіперплазованої тканини ПЗ, проте супроводжується вищою частотою ускладнень (36,8%) і тривалішим післяопераційним відновленням, зокрема потребою в більшій тривалості уретрального дренивання (72 (53; 103) год) та післяопераційної госпіталізації (8 (5; 14) діб).

Біполярна ТУЕРПЗ продемонструвала оптимальний баланс між ефективністю втручання та післяопераційною безпекою, дозволяючи досягти значного об'єму резекції при нижчому ризикі ускладнень (8,7%), коротшій тривалості післяопераційного уретрального дренивання (51 (38; 72) год) та післяопераційної госпіталізації (5 (4; 6) діб).

Монополярна та біполярна ТУРПЗ мали нижчу радикальність, що пояснюється технічними обмеженнями методик у пацієнтів із великим об'ємом ПЗ.

Отже, при виборі хірургічної тактики у хворих із ДГПЗ великих розмірів доцільно орієнтуватися передусім на об'єм ПЗ, а також на індивідуальні клінічні характеристики пацієнта і вираженість обструктивних симптомів. Біполярна ТУЕРПЗ заслуговує на широке впровадження в клінічну практику як ефективний і безпечний метод хірургічного лікування ДГПЗ у пацієнтів із великим об'ємом ПЗ.

Відомості про авторів

Шамраєв Сергій Миколайович – ДУ «Інститут урології ім. акад. О. Ф. Возіанова НАМН України». *E-mail: shamrayev@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-2765-9193

Мельничук Ярослав Миколайович – КНП «Київська міська клінічна лікарня № 18»; тел.: (097) 755-73-15. *E-mail: doc.melnichuk@gmail.com*

ORCID: 0009-0002-5967-2947

Information about the authors

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

ORCID: 0000-0002-2765-9193

Melnichuk Yaroslav M. – MNPE “Kyiv City Hospital No. 18”; tel.: (097) 755-73-15. *E-mail: doc.melnichuk@gmail.com*

ORCID: 0009-0002-5967-2947

ПОСИЛАННЯ

1. Cornu JN, Ahyai S, Bachmann A, de la Rosette J, Gilling P, Gratzke C, et al. A systematic review and meta-analysis of functional outcomes and complications following transurethral procedures for lower urinary tract symptoms resulting from benign prostatic obstruction: An update. *Eur Urol.* 2015;67(6):1066-96. doi: 10.1016/j.eururo.2014.06.017.
2. Welliver C, Helo S, McVary KT. Technique considerations and complication management in transurethral resection of the prostate and photoselective vaporization of the prostate. *Transl Androl Urol.* 2017;6(4):695-703. doi: 10.21037/tau.2017.07.30.
3. Saidakova NO, Stus VP, Dmytryshyn SP, Moallim AA, Shylo VN, Melnichuk YM. Epidemiology of benign prostatic hyperplasia in Ukraine. *Urologia.* 2018;22(4):5-12. doi: 10.26641/2307-5279.22.4.2018.152449.
4. Khan M, Nesbitt AL, Loganathan A, Antoniou S, Evans G, Smith P, et al. Comparing outcomes of transurethral resection of the prostate in men with greater than or less than 100 cc prostate volume: A single-centre study. *J Urol Surg.* 2021;8(2):92-7. doi: 10.4274/jus.galenos.2021.0020.
5. Pasechnikov SP. Assessment of the risk of development of early postoperative complications of transurethral resection of the prostate in patients with benign hyperplasia of the anterior gland. *Health Ukr: Urol Nephrol Androl.* 2019;15(1):6.
6. Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, Walsh PC, Epstein JI, Pearson JD. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. *Urology.* 2001;58(6):843-8. doi: 10.1016/s0090-4295(01)01441-8.
7. Liu X, Wang J, Zhang SX, Lin Q. Reference ranges of age-related prostate-specific antigen in men without cancer from Beijing area. *Iran J Public Health.* 2013;42(11):1216-22.
8. Santana JC, Veiga ML, Braga AANM, Boa SN, Barroso U Jr. Time until maximum flow rate uroflowmetry: A new parameter for predicting failure of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) in treating children and adolescents with overactive bladder. *J Pediatr Urol.* 2021;17(4):472.e1-e5. doi: 10.1016/j.jpuro.2021.05.011.
9. Oranusi CK, Nwofor A, Oranusi IO. Complication rates of open transvesical prostatectomy according to the Clavien-Dindo classification system. *Niger J Clin Pract.* 2012;15(1):34-7. doi: 10.4103/1119-3077.94094.
10. Inzunza G, Rada G, Majerson A. Bipolar or monopolar transurethral resection for benign prostatic hyperplasia? *Medwave.* 2018;18(1):e7134. doi: 10.5867/medwave.2018.01.7134.

Стаття надійшла до редакції 01.08.2025. – Дата першого рішення 22.08.2025. – Стаття подана до друку 17.09.2025

Клінічний випадок абсцесу статевого члена після інтракавернозної ін'єкції вазоактивного препарату

Р. В. Савчук¹, П. В. Аксьонов², М. Г. Романюк², С. В. Возіанова³, К. Р. Нуріманов²

¹Одеський національний медичний університет

²ДУ «Інститут урології ім. акад. О. Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ

³Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

У статті наведено клінічний випадок післяін'єкційного абсцесу статевого члена, що виник після самостійного інтракавернозного введення пацієнтом алпростадилу.

Пацієнт віком 49 років звернувся по медичну допомогу через 1 місяць після інтракавернозного введення вазоактивного препарату. Хворий був обстежений та успішно прооперований. Діагностика післяін'єкційного абсцесу статевого члена включала повне клінічне та лабораторне обстеження, диференційну діагностику з іншими захворюваннями, ультрасонографію та магнітно-резонансну томографію статевого члена. Проведене лікування включало хірургічне дренування абсцесу, антибактеріальну терапію та антисептичну обробку післяопераційної рани.

Ключові слова: абсцес статевого члена, інтракавернозні ін'єкції.

Clinical case of penis abscess after intracavernosal vasoactive drug injection

R. V. Savchuk, P. V. Aksonov, M. G. Romaniuk, S. V. Vozianova, K. R. Nurimanov

The article shows the clinical case of post-injection abscess of the penis after intracavernosal self-injection of Alprostadil by the patient.

A 49-year-old patient called for help in 1 month after intracavernosal administration of a vasoactive drug. Patient was examined and surgery was performed successfully. Diagnostics of post-injection abscess of the penis included clinical and laboratory analyses, exclusion of other diagnoses, ultrasound and magnetic resonance imaging of the penis. Treatment was carried out – surgical drainage of the abscess, antibacterial therapy, and postoperative wound care.

Keywords: penile abscess, intracavernous injections.

Абсцес статевого члена є відносно рідкісною патологією в практиці лікаря-уролога. Зазвичай клінічними проявами захворювання є біль, набряк статевого члена та лихоманка. Найчастіше причиною абсцесу є ускладнення після травми статевого члена, ін'єкційної терапії при еректильній дисфункції (ЕД), наслідки хірургічних втручань на статевому члені, ускладнення після кавернозографії, введення чужорідних тіл, нетипові прояви туберкульозу та гонореї. Можливі також випадки ідіопатичних абсцесів [1].

Застосування інтракавернозної ін'єкції вазоактивного препарату для лікування ЕД вперше було запропоновано R. Virag у 1982 р. [2]. Сьогодні інтракавернозні ін'єкції залишаються важливим інструментом у лікуванні ЕД, навіть після успішного впровадження в практику інгібіторів фосфодіестерази 5-го типу. Американська урологічна асоціація (American Urological Association) та Європейська асоціація урологів (European Association of Urology) рекомендують інтракавернозні ін'єкції як терапію другої лінії при лікуванні ЕД [3].

Лікування абсцесу статевого члена проводять за допомогою хірургічного розрізу і дренування в поєднанні з антибіотикотерапією. Також відома методика коаксальної аспірації / промивання під контролем ультрасонографії в поєднанні із застосуванням системних антибіотиків [1].

Опис клінічного випадку

У 2025 р. по спеціалізовану медичну допомогу до клініки відділу сексопатології та андрології ДУ «Інсти-

тут урології ім. акад. О. Ф. Возіанова НАМН України» звернувся хворий Б., віком 49 років. Пацієнт скаржився на підвищення температури тіла до 38,3 °С, наявність болісного утворення великих розмірів у ділянці кореня статевого члена.

Анамнез хвороби. Хворим вважав себе впродовж останнього місяця після самостійного інтракавернозного введення алпростадилу з метою ситуативного покращення якості ерекції. На другий день після ін'єкції з'явилися болісність у ділянці введення та невелике кулясте утворення біля кореня статевого члена, якому пацієнт не надав значення. Утворення поступово збільшувалося, посилювався біль у цій ділянці, при цьому підвищення температури тіла не фіксувалося.

Хворий був проконсультований амбулаторно за місцем проживання, де йому призначили антибактеріальну терапію. Попри лікування, вираженість набряку та болю в статевому члені поступово збільшувалася. За останній тиждень перед госпіталізацією стан хворого значно погіршився, а саме: утворення в місці ін'єкції збільшилося, значно посилювався біль, а за останню добу перед зверненням підвищилася температура тіла до 38,3 °С.

Анамнез життя. Пацієнт має ішемічну хворобу серця. За рекомендаціями кардіолога, після коронарного стентування протягом 6 міс. приймав клопидогрель (75 мг 1 раз на добу) та ацетилсаліцилову кислоту (75 мг 1 раз на добу). За 5 днів до госпіталізації скасував прийом цих препаратів.

Туберкульоз, вірусний гепатит, венеричні захворювання, цукровий діабет (ЦД), онкозахворювання пацієнт заперечує. Алергологічний анамнез не обтяжений.

Status praesens obiectivus: під час огляду загальний стан хворого середнього ступеня тяжкості, зумовлений лихоманкою (38,3 °C) та вираженим больовим синдромом у ділянці статевого члена. Свідомість ясна, симптомів порушення психіки не виявлено. Менінгеальні симптоми, вогнищева неврологічна симптоматика, тремор, судоми – відсутні.

Положення в ліжку – активне. Будова тіла – нормостенічна. Шкіра – звичайного тілесного кольору та вологості. Пролежнів, висипання немає. Слизові оболонки рожеві. Підшкірна клітковина розвинена задовільно. Ознак варикозного розширення вен, хронічного тромбофлебиту, трофічних змін на нижніх кінцівках немає. Грудна клітка – без особливостей. Перкуторний звук – ясний. Рухомість легеневих країв нормальна. Частота дихання – 12 за 1 хв. При аускультатії – дихання везикулярне, хрипів, крепітації, шуму тертя плеври немає. Видимої пульсації артерій і вен немає. Верхівковий поштовх – нормальний, незміщений. Границі серця нерозширені. При аускультатії – тони серця чисті, гучні; ритм серця правильний, шумів серця немає. Пульс – 80 уд/хв, задовільний, напружений. Артеріальний тиск – 140/90 мм рт. ст.

Язик – вологий, чистий. Зів – нормальний, без нальоту. Мигдалики не збільшені. Живіт – звичайної форми, симетричний, бере участь в акті дихання рівномірно, м'який, безболісний. Печінка – не збільшена, край м'який, безболісний. Жовчний міхур і селезінка не пальпуються. Кишкова перистальтика – вислуховується. Вільна рідина в черевній порожнині не визначається, притуплення перкуторного звуку у фланках немає. Симптоми подразнення очеревини – негативні. Відрізки кишечника – без особливостей. При пальцевому дослідженні прямої кишки патології не виявлено. Акт дефекації – нормальний, безболісний. Сечовипускання – вільне, безболісне. Нирки та сечовий міхур не пальпуються. Симптом Пастернацького – негативний.

Status localis: зовнішні статеві органи розвинені правильно, в ділянці кореня статевого члена пальпується флюктууюче утворення діаметром приблизно 10 × 10 см, не спаяне з кавернозними тілами статевого члена, різко болісне при пальпації.

Дані лабораторного обстеження

Пацієнт двічі обстежений на інфекції, що передаються статевим шляхом. Зокрема, методом полімеразної ланцюгової реакції у матеріалі зішкрібів з уретри та першій порції сечі не виявлено ДНК *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis*, *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, *Ureaplasma* spp. Експрес-діагностичні тести на наявність сифілісу та вірусу імунодефіциту людини 1/2 також двічі були негативними.

Загальний аналіз крові: лейкоцити – $16,3 \times 10^9$ /л, гемоглобін – 140 г/л, еритроцити – $4,39 \times 10^{12}$ /л, гематокрит – 39,1%, тромбоцити – 269×10^9 /л, швидкість осідання еритроцитів – 22 мм/год.

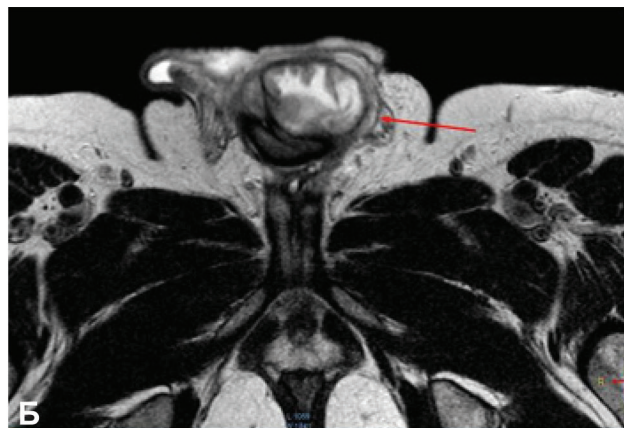
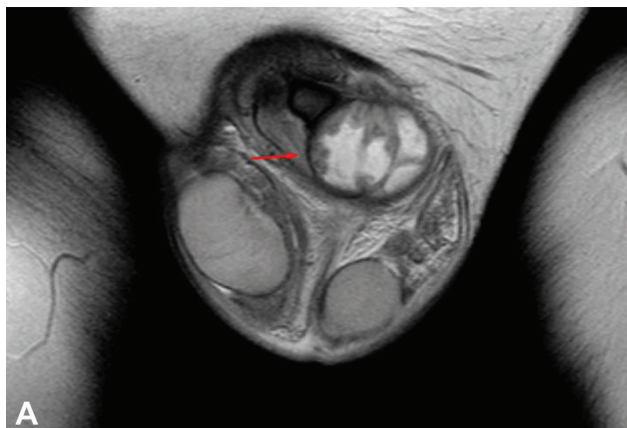
Загальний аналіз сечі, коагулограма, біохімічні показники крові, електрокардіографія – без особливостей.

За даними ультрасонографії: по лівому контуру статевого члена в ділянці м'яких тканин – гіпоехогенна ділянка з включеннями різної ехогенності діаметром 50 × 48 мм. Ультразвукові ознаки абсцесу м'яких тканин статевого члена.

За даними магнітно-резонансної томографії (МРТ) (рисунк А, Б) – пеніс прикритий жировою складкою, по лівому контуру в пенільній частині визначається відмежований рідинний колектор розміром до 41 × 40 × 29 мм, з високобілковим (гнійним) вмістом та товстими стінками до 4 мм, що підсилюються контрастом. Колектор відтискає кавернозні тіла, прилеглі структури набряклі. Висновок: магнітно-резонансні ознаки абсцесу м'яких тканин на рівні пенільної частини статевого члена зліва.

Встановлено діагноз: N48.2 – Інші запальні хвороби статевого члена. Післяін'єкційний абсцес статевого члена.

Проведено оперативне лікування під загальною анестезією – розтин і дренування післяін'єкційного абсцесу статевого члена. Під час операції видалено близько 100 мл гнійного вмісту. Бактеріологічне дослідження гною з абсцесу виявило наявність *Enterococcus faecalis* у концентрації 10^6 КУО/мл. У післяопераційний період призначено медикаментозну терапію тривалістю 14 днів: цефтріаксон – по 1000 мг 2 рази на добу внутрішньом'язово; ципрофлоксацин – по 500 мг 2 рази на добу перорально; метронідазол 0,5% – 100 мл внутрішньовенно крапельно, флуконазол – 200 мг 1 раз на



МРТ статевого члена (А, Б)

тиждень перорально. Також здійснювалась антисептична обробка післяопераційної рани. Хворий у задовільному стані був виписаний зі стаціонару на 7-му добу після операції та продовжив лікування амбулаторно. Через місяць після виписки відновив статеве життя. Ознак недостатності ерекції або розвитку девіації статевого члена хворий не відмічав. Протягом 3 міс. спостереження рецидиву абсцесу не виявлено.

Дискусія

Інтракавернозні ін'єкції для лікування ЕД широко застосовуються як в Україні, так і в інших країнах. Виробники вазоактивних препаратів активно надають інструкції для самостійного введення таких препаратів після попереднього навчання пацієнта фаховим спеціалістом. Це виправдано достатньою ефективністю вазоактивних препаратів, але, як демонструє наведений клінічний випадок, інформованість пацієнта про можливі ускладнення повинна бути детальнішою, а практичні навички – досконалішими. Це особливо важливо для пацієнтів із ЦД та в разі проведення антикоагулянтної терапії.

Клінічні випадки абсцесу статевого члена, проаналізовані в літературі, переважно спостерігалися у пацієнтів із ЦД після інтракавернозних ін'єкцій та при розривах білкової оболонки статевого члена [4, 5], а також відзначалися кавернозний абсцес після розриву білкової оболонки [6] та ідіопатичні абсцеси [7, 8].

У системному огляді літератури, здійсненому Dugdale et al. [9], що охоплює 23 зареєстровані випадки абсцесу статевого члена, встановлено, що понад третину зареєстрованих випадків становили спонтанні абсцеси, а пацієнти з ЦД – 25% від загальної кількості. Крім того, половина пацієнтів із ЦД використовувала інтракавернозну ін'єкційну терапію для лікування ЕД, що підвищувало ризик формування абсцесу. Загалом, автори встановили, що серед причин виникнення абсцесу були інтракавернозні ін'єкції (22%); супутні періанальні, промежинні або внутрішньочеревні абсцеси (13%); стоматологічні інфекції з гематологічним поширенням (13%). Рідше спостерігалися випадки, пов'язані з ендофалопротезуванням, пріапізмом і травмою геніталій. За даними огляду, найпоширенішими збудниками були *Staphylococcus aureus* (25%), стрептококи (21%), фузобактерії (13%) та бактерії (13%).

Огляд літератури, проведений у 2023 р., також продемонстрував, що найпоширенішим фактором ризику

розвитку абсцесу статевого члена є інфекція, що передається статевим шляхом (15,9%); друге місце посідають інтракавернозні ін'єкції (11,1%). Найпоширеніша локалізація – підшкірні абсцеси статевого члена (46,5%) [1].

Серед збудників найчастіше виділялися з вмісту абсцесу статевого члена: стрептококи (15,87%) та гонококи (20,64%). Також фіксувалася наявність *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus epidermidis*, *Synechococcus* spp., *Clostridium perfringens*, *Streptococcus constellatus*, *Streptococcus intermedius*, *Streptococcus digestivus*, *Staphylococcus intermedius*, *Staphylococcus digestivus*, *Enterococcus faecalis*, *Actinomyces* spp., *Klebsiella* spp. та коагулазонегативних стафілококів.

Більшість лікарів у разі абсцесу статевого члена застосовують хірургічну тактику: розріз і дренування в поєднанні з антибіотикотерапією. Інвазивність такого втручання зумовлює ризик розвитку ускладнень, як-от девіації статевого члена, ЕД, рецидиву абсцесу, утворення нориці та стенозу. Нехірургічне лікування абсцесів статевого члена є менш інвазивним, але в такому разі можлива неповна аспірація абсцесу. Автори літературного огляду також повідомили про власний успішний досвід коаксіальної пункції / дренажу під ультразвуковим контролем та іригації за допомогою широко використовуваної ін'єкційної голки з подальшою системною антибіотикотерапією.

У наведеному клінічному випадку пацієнт не хворів на ЦД, однак приймав антикоагулянтну терапію. Можливою причиною абсцесу стала гематома в місці ін'єкції вазоактивного препарату. Вибір на користь відкритого хірургічного втручання був зумовлений тяжким загальним станом пацієнта, великими розмірами абсцесу із залученням навколишніх тканин, ризиком розвитку флегмони та гематогенного поширення інфекції. Крім того, були підозри щодо наявності анаеробної інфекції, яка була причиною запалення.

ВИСНОВКИ

Абсцес статевого члена може бути діагностований на основі клінічного обстеження, доповненого ультрасонографією та МРТ статевого члена. Ефективним і достатньо безпечним методом лікування є хірургічне втручання, а саме розтин та дренування абсцесу з подальшим застосуванням антибактеріальної терапії й антисептичною обробкою післяопераційної рани. Прогноз лікування при виборі такої тактики здається сприятливим.

Відомості про авторів

Савчук Руслан Валерійович – Одеський національний медичний університет; тел.: (067) 792-47-63. E-mail: urosavchuk@gmail.com

ORCID: 0000-0002-9917-2413

Аксьонов Павло Валерійович – ДУ «Інститут урології ім. акад. О. Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ. E-mail: aksyonov.pv@gmail.com

ORCID: 0000-0002-3266-961X

Романюк Максим Григорович – ДУ «Інститут урології ім. акад. О. Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ. E-mail: maxxhole14@gmail.com

ORCID: 0000-0002-6139-7318

Возіанова Світлана Віталіївна – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ. E-mail: s.vozianova@gmail.com

ORCID: 0000-0002-6445-3442

Нуріманов Каміль Раїсович – ДУ «Інститут урології ім. акад. О. Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ. E-mail: kn_1976@ukr.net

ORCID: 0000-0001-9308-5645

Information about the authors

Savchuk Ruslan V. – Odesa National Medical University; tel.: (067) 792-47-63. *E-mail:* urosavchuk@gmail.com
ORCID: 0000-0002-9917-2413

Aksonov Pavlo V. – SI “Academician O. F. Vozianov Institute of Urology of NAMS of Ukraine”, Kyiv. *E-mail:* aksyonov.pv@gmail.com
ORCID: 0000-0002-3266-961X

Romaniuk Maksym G. – SI “Academician O. F. Vozianov Institute of Urology of NAMS of Ukraine”, Kyiv. *E-mail:* maxxhole14@gmail.com
ORCID: 0000-0002-6139-7318

Vozianova Svitlana V. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv. *E-mail:* s.vozianova@gmail.com
ORCID: 0000-0002-6445-3442

Nurimanov Kamil R. – SI “Academician O. F. Vozianov Institute of Urology of NAMS of Ukraine”, Kyiv. *E-mail:* kn_1976@ukr.net
ORCID: 0000-0001-9308-5645

ПОСИЛАННЯ

1. Yuan Y, Meng L, Wang R, Zhang Z, Yang J, Zhang X, et al. Ultrasound-guided puncture and drainage for penile abscess: Case report and review of the literature. *Radiol Case Rep.* 2023;18(5):1796-808. doi: 10.1016/j.radcr.2023.01.101.
2. Virag R. Intracavernous injection of papaverine for erectile failure. *Lancet.* 1982;2(8304):938. doi: 10.1016/s0140-6736(82)90910-2.
3. Elena BW, Zachary M, Haritha P, Graham BA, Wayne HJG. Current status of intracavernosal injection therapy in erectile dysfunction. *Expert Opin Pharmacother.* 2023;24(8):925-33. doi: 10.1080/14656566.2023.2204189.
4. Song W, Ko KJ, Shin SJ, Ryu DS. Penile abscess secondary to neglected penile fracture after intracavernosal vasoactive drug injection. *World J Mens Health.* 2012;30(3):189-91. doi: 10.5534/wjmh.2012.30.3.189.
5. Al-Reshaid RA, Madbouly K, Al-Jasser A. Penile abscess and necrotizing fasciitis secondary to neglected false penile fracture. *Urol Ann.* 2010;2(2):86-8. doi: 10.4103/0974-7796.65111.
6. Lazarou L, Berdempes M, Markopoulos T, Kostakopoulos N, Spyropoulos K, Mitsogiannis IC. A case of cavernosal abscess after neglected penile fracture and bacteremia. *Urol Ann.* 2019;11(3):328-30. doi: 10.4103/UA.UA_104_18.
7. Xia MC, Yin KQ, Wang YS, Chen JW, Bian XD, Shuang WB. Penile aseptic abscess in the cavernous body at the base of the penis: a case report. *Front Nurs.* 2021;8(1):83-9. doi: 10.2478/for-2021-0010.
8. Lee LT, Hon SA, Chuah JS, Tee YJ, Mohd Ibrahim SO. Spontaneous base of penile abscess successfully treated by transperineal incision and drainage: A case report. *Proc Singapore Healthcare.* 2022;31. doi: 10.1177/20101058221097556.
9. Dugdale CM, Tompkins AJ, Reece RM, Gardner AF. Cavernosal Abscess due to Streptococcus Anginosus: A Case Report and Comprehensive Review of the Literature. *Curr Urol.* 2013;7(1):51-6. doi: 10.1159/000343555.

Стаття надійшла до редакції 11.08.2025. – Дата першого рішення 29.08.2025. – Стаття подана до друку 24.09.2025

Acute kidney injury in patients with severe and critical course of COVID-19

S. O. Sereda

Bogomolets National Medical University, Kyiv

Acute kidney injury (AKI), characterized by a sudden decline in kidney function, is typically identified by an increase in serum creatinine levels and/or a decrease in urine output. It is a common complication among critically ill COVID-19 patients, with studies reporting an incidence rate of 20–40% in individuals admitted to intensive care units (ICU). The development of AKI in COVID-19 is influenced by several factors, including systemic inflammatory response, sepsis, disruptions in renin-angiotensin-aldosterone system homeostasis, rhabdomyolysis, and potential direct viral injury to the kidneys. Early identification of kidney-related complications in COVID-19 patients is essential for reducing morbidity and mortality in hospitalized patients.

The objective: to investigate the incidence, risk factors, clinical characteristics, and outcomes of AKI in patients with severe and critical COVID-19.

Materials and methods. A retrospective analysis of 1,311 hospitalized patients in Kyiv City Clinical Hospital No. 17 with COVID-19 (September 2020 – December 2021) identified 252 (19.2%) meeting severe or critical disease criteria. After applying exclusion criteria, 221 patients (87.7%) were included in the final analysis, comprising 113 (51.1%) women and 108 (48.9%) men. Among them, 78 (35.3%) developed AKI during hospitalization. AKI severity was classified according to the KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) criteria based on serum creatinine levels, with three stages indicating progressive renal dysfunction. According to the analysis of medical records, demographic and clinical data, course of the disease, and laboratory findings were analyzed.

Results. Among 221 analyzed patients, 176 (79.6%) were initially admitted to other departments before being transferred to the ICU, while 45 (20.4%) were directly hospitalized from the emergency department. AKI was present in 78 (35.3%) patients and was more common in older individuals ($p = 0.048$). While the prevalence of cardiovascular disease and diabetes mellitus did not significantly differ between AKI and non-AKI groups, chronic kidney disease (CKD) was markedly higher in AKI patients (20.5% vs 0.7%, $p < 0.0001$). Laboratory findings showed higher creatinine levels (105 vs 81 $\mu\text{mol/L}$, $p < 0.0001$), lower estimated glomerular filtration rate (70.5 vs 84.1 mL/min/1.73 m^2 , $p < 0.0001$) and higher IL-6 (9.8 (5.2; 38.1) vs 8.4 (4.3; 36.1) pg/mL , $p < 0.0001$) in AKI patients, whereas hemoglobin, leukocytes, CRP, and ferritin levels did not significantly differ. Nephrotoxic medication use was significantly more common in AKI patients (65.4% vs 32.9%, $p < 0.0001$), while mechanical ventilation rates were similar (44.9% vs 46.2%, $p = 0.854$). Although ICU stays were longer for AKI patients (8.9 vs 6.3 days, $p = 0.012$), overall mortality did not significantly differ between AKI and non-AKI groups (39.7% vs 42.7%, $p = 0.959$). AKI most often developed upon ICU admission and Day 1, followed by a gradual decline, with a secondary peak after Day 7. The analysis of risk factors associated with AKI revealed that patients with CKD, with an odds ratio (OR) of 36.86 (95% confidence interval (CI) [4.78–284.1], $p < 0.0001$), the use of nephrotoxic medications was strongly associated with AKI (OR = 3.89; 95% CI [2.22–6.82], $p < 0.0001$). Older patients also had a significantly increased risk of AKI compared to younger age groups (OR = 2.56; 95% CI [1.32–4.97], $p = 0.048$).

Conclusions. AKI was a common complication, with older age and pre-existing CKD identified as key risk factors. The use of nephrotoxic medications also showed a strong association with AKI development. While AKI patients had longer ICU stays, overall mortality did not differ significantly between those with and without AKI. These findings emphasize the importance of early risk assessment and careful management of nephrotoxic exposures in critically ill patients.

Keywords: acute kidney injury, chronic kidney disease, nephrotoxic medications, risk factors, mortality.

Гостре ураження нирок у пацієнтів з тяжким та критичним перебігом COVID-19

С. О. Серєда

Гостре ураження нирок (ГУН) характеризується раптовим зниженням функції нирок, зазвичай відзначається підвищенням рівня креатиніну в сироватці крові та/або зниженням діурезу. Це поширене ускладнення серед тяжкохворих пацієнтів із COVID-19, при цьому дослідження повідомляють про частоту виникнення 20–40% в осіб, які були госпіталізовані до відділення інтенсивної терапії (ВІТ). Розвиток ГУН при COVID-19 залежить від багатьох факторів, зокрема наявності системної запальної реакції, сепсису, порушення гомеостазу ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, рабдоміолізу й потенційного прямого вірусного пошкодження. Раннє виявлення ускладнень, пов'язаних із нирками, у пацієнтів із COVID-19 має важливе значення для зниження інвалідизації та смертності серед госпіталізованих хворих.

Мета дослідження: дослідження частоти виникнення, факторів ризику, клінічних характеристик і наслідків ГУН у пацієнтів із тяжким та критичним перебігом COVID-19.

Матеріали та методи. Проведено ретроспективний аналіз 1311 госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 в Київській міській клінічній лікарні № 17 (вересень 2020 р. – грудень 2021 р.), з яких 252 (19,2%) відповідали критеріям тяжкого або критичного перебігу захворювання. Після застосування критеріїв виключення до остаточного аналізу відібрано 221 пацієнта (87,7%), серед яких – 113 (51,1%) жінок та 108 (48,9%) чоловіків. Серед них у 78 (35,3%) випадках під час госпіталізації розвинулося ГУН. Тяжкість ГУН класифікувалася відповідно до критеріїв KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) на основі

рівня креатиніну в сироватці крові, при цьому три стадії відповідали прогресивному порушенню ниркової функції. За результатами аналізу проаналізовано демографічні й клінічні характеристики, перебіг захворювання та лабораторні показники.

Результати. Серед 221 проаналізованого пацієнта 176 (79,6%) були первинно госпіталізовані до інших відділень із подальшим переведенням у ВІТ, тоді як 45 (20,4%) було госпіталізовано безпосередньо з приймального відділення. ГУН виявлено у 78 (35,3%) хворих, і воно частіше відзначалося серед осіб похилого віку ($p = 0,048$). Поширеність серцево-судинних захворювань і цукрового діабету істотно не відрізнялася між групами з ГУН і без нього, тоді як хронічна хвороба нирок (ХХН) значно частіше діагностувалася у пацієнтів із ГУН (20,5% проти 0,7%, $p < 0,0001$). Лабораторні показники продемонстрували вищий рівень креатиніну (105 проти 81 мкмоль/л, $p < 0,0001$), нижчу швидкість клубочкової фільтрації (70,5 проти 84,1 мл/хв/1,73 м², $p < 0,0001$) та вищий рівень ІЛ-6 (9,8 (5,2; 38,1) проти 8,4 (4,3; 36,1) пг/мл, $p < 0,0001$) у пацієнтів із ГУН. При цьому рівні гемоглобіну, лейкоцитів, С-реактивного білка та феритину суттєво не відрізнялися. Застосування нефротоксичних препаратів було значно частішим у пацієнтів із ГУН (65,4% проти 32,9%, $p < 0,0001$), тоді як показники використання штучної вентиляції легень були подібними (44,9% проти 46,2%, $p = 0,854$). Хоча перебування у ВІТ було тривалішим у пацієнтів із ГУН (8,9 проти 6,3 дня, $p = 0,012$), показник загальної смертності істотно не відрізнявся між групами з ГУН та без ГУН (39,7% проти 42,7%, $p = 0,959$). ГУН найчастіше було вже наявним при надходженні до ВІТ або виникало у 1-й день госпіталізації, з поступовим зниженням частоти нових випадків і вторинним піком після 7-го дня. Аналіз факторів ризику, пов'язаних із розвитком ГУН, продемонстрував, що наявність ХХН (із відношенням шансів (ВШ) = 36,86; 95% довірчий інтервал (ДІ) [4,78–284,1], $p < 0,0001$) та застосування нефротоксичних препаратів (ВШ = 3,89; 95% ДІ [2,22–6,82], $p < 0,0001$) були тісно пов'язані з розвитком ГУН. У пацієнтів літнього віку також виявлено значно підвищений ризик виникнення ГУН порівняно з молодшими віковими групами (ВШ = 2,56; 95% ДІ [1,32–4,97], $p = 0,048$).

Висновки. ГУН є поширеним ускладненням серед пацієнтів, причому літній вік і наявність ХХН є ключовими факторами ризику його розвитку. Застосування нефротоксичних препаратів також продемонструвало сильний зв'язок із розвитком ГУН. Хоча пацієнти з ГУН перебували у ВІТ довше, показник загальної смертності істотно не відрізнявся між пацієнтами з ГУН та без нього. Ці результати підкреслюють важливість ранньої оцінки ризиків і ретельного моніторингу нефротоксичних впливів у пацієнтів у критичному стані.

Ключові слова: гостре ураження нирок, хронічна хвороба нирок, нефротоксичні препарати, фактори ризику, смертність.

The COVID-19 pandemic, caused by the novel coronavirus SARS-CoV-2, emerged as a global health crisis in late 2019 and has since had profound impacts on societies, economies, and healthcare systems worldwide. The first cases of the disease were reported in Wuhan, Hubei Province, China, in December 2019, with the virus likely originating from a zoonotic transmission, possibly linked to a seafood market where live animals were also sold [1]. On January 30, 2020, the World Health Organization declared the outbreak a Public Health Emergency of International Concern, and by March 11, 2020, it was characterized as a pandemic [2].

Common initial COVID-19 symptoms include fever, cough, fatigue, and loss of taste or smell, though severe cases can lead to pneumonia, acute respiratory distress syndrome, and death, particularly among older adults and those with underlying health conditions [3, 4].

The scientific community responded rapidly to the pandemic. By December 2020, multiple vaccines had been developed and authorized for emergency use, marking a historic achievement in vaccine development. Vaccines from Pfizer-BioNTech, Moderna, AstraZeneca made a huge impact on controlling COVID-19 pandemic [5].

In a large cohort of patients with COVID-19 symptoms described at the beginning of the pandemic, 81% had a mild course, 14% had a severe course, and 5% had a critical course with multiple organ failure with the mortality rate near 50% [6]. Nowadays, after worldwide vaccination, the level of severe and critical course decreased substantially, severe forms of COVID-19 can still lead to acute cardiovascular failure, acute kidney injury (AKI), cardiac arrhythmias, coagulopathy, ischemic or hemorrhagic stroke, and the optimal treatment strategy needs to be clarified [7, 8].

AKI, which is defined by a sudden decline in kidney function, which is typically identified by a rise in serum creatinine and/or a reduction in urine output, is frequent-

ly observed in critically ill COVID-19 patients. Studies indicate that it occurs in 20–40% of individuals admitted to intensive care units (ICU) [9]. AKI has few basic contributors in COVID-19: among them systemic inflammatory response, sepsis, disturbances in renin-angiotensin-aldosterone homeostasis, rhabdomyolysis, and even direct viral kidney injury [10].

Identification of kidney-related complications in COVID-19 patients, along with the implementation of therapeutic strategies to prevent AKI or decrease its progression to more severe stages, is crucial for reducing morbidity and mortality in hospitalized patients.

The objective: to investigate the incidence, risk factors, clinical characteristics, and outcomes of AKI in patients with severe and critical COVID-19.

MATERIALS AND METHODS

A retrospective analysis of the treatment outcomes of 1,311 patients in Kyiv City Clinical Hospital No. 17 with City Clinical Hospital the treatment out test, who were hospitalized from September 2020 till December 2021, was conducted.

The inclusion criteria for the study were: a diagnosis of “coronavirus disease” confirmed by a PCR (Polymerase Chain Reaction) test for COVID-19; patients' age over 18 years; severe (in the presence of the following factors: respiratory rate ≥ 30 breaths/min; blood oxygen saturation $\text{SaO}_2 \leq 92\%$; $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ mmHg; pulmonary infiltrates $> 50\%$ with their progression within 24–48 hours) or critical course (severe multi-organ failure, decreased level of consciousness according to the Glasgow Coma Scale) coronavirus disease [5]. 252 (19.2%) patients have meet inclusion criteria. Exclusion criteria comprised: (1) refusal to participate by the patient or their legal representative, (2) in-hospital mortality within 24 hours of admission ($n = 30$), (3) active pulmonary tuberculosis ($n = 1$),

and (4) transfer to other healthcare facilities. Taking into account the exclusion criteria, the observation group consisted of 221 (87.7%) patients (113 (51.1%) women and 108 (48.9%) men). Among them, 78 (35.3%) patients had AKI during hospitalization. AKI was classified according to the Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) on 3 stages based on serum creatinine (SCr) levels:

- stage 1: a rise in SCr by 0.3 mg/dL within 48 hours or a 1.5- to 1.9-fold increase from baseline within 7 days;
- stage 2: a 2.0- to 2.9-fold increase in SCr from baseline within 7 days;
- stage 3: a 3-fold or greater increase in SCr from baseline within 7 days or the need for renal replacement therapy (RRT) [11].

The estimated glomerular filtration rate (eGFR) was determined using the Chronic Kidney Disease (CKD) Epidemiology Collaboration creatinine equation.

Analysis of medical records, demographic, clinical and laboratory data was performed. Prescription of nephrotoxic agents at least one time during hospitalization (non-steroidal anti-inflammatory drugs, antibiotics (vancomycin, aminoglycosides, piperacillin-tazobactam, cephalosporins, colistin/polymyxin B), proton pump inhibitors, iodinated contrast) were evaluated. The diagnosis of CKD was identified based on: documented medical history (prior diagnosis of CKD by nephrologists or hospital records) and laboratory criteria (persistent eGFR < 60 mL/min/1.73 m² for ≥ 3 months or proteinuria > 30 mg/g creatinine in patients past recordings). CKD stages 3–5 (eGFR < 60 mL/min/1.73 m²) were considered as risk factors and were analyzed in risk factors evaluation of AKI in COVID-19.

Additionally, the need for mechanical ventilation, treatment strategy and vasopressor support of the disease was studied.

The requirement for consent was waived by the Ethics Committee of Bogomolets National Medical University (Protocol No. 12, 24.04.2024) due to the retrospective analysis of anonymized patient records.

Statistical analysis

Normal distribution of variables was assessed using the Shapiro–Wilk test. Categorical variables were summarized as the total count and percentage for each category, while continuous variables were expressed as either the mean ± standard deviation or the median and range. Since most of the data were categorical variables, the χ^2 (chi-square) test was used to assess the statistical significance, and for small sample sizes (less than 5), the Fisher exact test. Comparison of continuous variables in independent samples was done using the Mann–Whitney U test. The initial database was formed in Microsoft Excel, and statistical processing of the results was performed on a personal computer using the program Statistica 6.1 (StatSoft Inc., USA).

RESULTS AND DISCUSSION

Among 221 patients who underwent retrospective analysis, 176 (79.6%) patients were initially hospitalized to the other departments, and were subsequently transferred to ICU, 45 (20.4%) patients were hospitalized directly to the ICU from emergency department. 127 (57.5%) patients were discharged from the hospital (54 (35.4%) men and 73 (64.6%) women (age 61.00 ± 9.41 years)) and 94 (42.5%) patients died (54 (57.5%) men, 40 (42.5%) were women, age 71.20 ± 10.29 years).

In our cohort, 78 (35.3%) patients had AKI. Demographic and clinical data of the patients with AKI is presented in Table 1.

P-value < 0.05 was considered statistically significant between patients the patients with AKI and those without (non-AKI) (Table 2) revealed that proportion of male patients was similar between groups (47.4% vs 49.7%, $p = 0.752$). Age distribution showed that patients with AKI were frequently older ($p = 0.048$). Comorbidities such as cardiovascular disease (CVD) and diabetes mellitus (DM) showed no significant difference, but CKD was markedly higher in AKI patients (20.5% vs 0.7%, $p < 0.0001$).

Table 1

Baseline characteristics of COVID-19 patients with and without AKI

Characteristics	AKI (n = 78)		Non-AKI (n = 143)		p-value	Total (n = 221)	
	n	%	n	%		n	%
Male	37	47.4	71	49.7	0.752	108	48.9
Age groups, years							
18–44	8	10.3	17	11.9	0.048*	25	11.3
45–59	16	20.5	33	23.1		49	22.2
60–74	31	39.7	73	51.0		104	47.1
75–95	23	29.5	20	14.0		43	19.5
Comorbidities							
CVD	31	39.7	74	51.7	0.087	105	47.5
DM	19	24.4	22	15.4	0.101	41	18.6
CKD	16	20.5	1	0.7	< 0.0001*	17	7.7
Cancer	3	3.8	10	7.0	0.342	13	5.9
CORD	2	2.6	8	5.6	0.301	10	4.5
BMI, kg/m ²	30.4 (26.3; 38.3)		29.4 (25.2; 40.1)		0.345	29.1 (24.5; 38.3)	

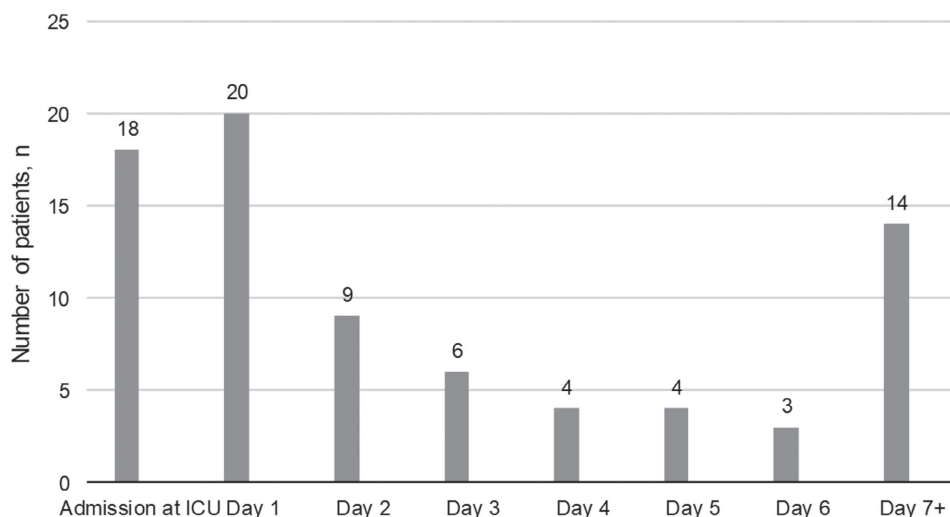
Notes: * – p-value < 0.05 was considered statistically significant; AKI – Acute Kidney Injury; CVD – Cardiovascular Disease; DM – Diabetes Mellitus; CKD – Chronic Kidney Disease; CORD – Chronic Obstructive Respiratory Disease; BMI – Body Mass Index.

Table 2

Laboratory findings in COVID-19 patients with and without AKI

Characteristics	AKI (n = 78)		Non-AKI (n = 143)		p-value	Total (n = 221)	
	n	%	n	%		n	%
Laboratory findings							
Erythrocyte count, × 10 ¹² /L	4.0 (3.7; 4.3)		4.2 (3.8; 4.4)		0.076	4.1 (3.8; 4.5)	
Hemoglobin, g/L	103 (91; 114)		105 (92; 118)		0.453	104 (92; 119)	
Leukocytes count, × 10 ⁹ /L	11.9 (8.9; 16.5)		11.4 (8.7; 15.5)		0.098	11.5 (8.8; 15.9)	
CPR, mg/L	89.1 (53.5; 145.9)		87.4 (51.3; 138.9)		0.067	88.4 (52.3; 141.2)	
Ferritin, ng/mL	395.5 (192.3; 419.8)		390.1 (190.3; 412.8)		0.19	394.2 (194.3; 420.8)	
Creatinine, μmol/L	105 (98.5; 140.7)		81 (72.3; 122.7)		<0.0001*	88 (78.3; 125.7)	
IL-6, pg/mL	9.8 (5.2; 38.1)		7.1 (4.2; 27.1)		< 0.0001*	8.4 (4.3; 36.1)	
eGFR, mL/min/1.73 m ²	70.5 ± 23.1		84.1 ± 21.7		< 0.0001*	75.1 ± 22.0	
KDIGO stage							
1	46	59.0	–	–	–	46	20.8
2	17	21.8	–	–	–	17	7.7
3	15	19.2	–	–	–	15	6.8
RRT indication	7	9.0	–	–	–	7	3.2
Clinical findings							
Nephrotoxic medications	51	65.4	47	32.9	< 0.0001*	98	44.3
Mechanical ventilation	35	44.9	66	46.2	0.854	101	45.7
Length of stay in the ICU	8.9 ± 7.1		6.3 ± 5.1		0.012*	7.2 ± 1.2	
Mortality	31	39.7	61	42.7	0.959	94	42.5

Notes: * – p-value < 0.05 was considered statistically significant; AKI – Acute Kidney Injury; CRP – C-Reactive Protein; IL-6 – Interleukin-6; eGFR – Estimated Glomerular Filtration Rate; KDIGO – Kidney Disease: Improving Global Outcomes; RRT – Renal Replacement Therapy; ICU – Intensive Care Unit.



Time to onset of AKI in patients with severe and critical course of COVID-19 according to the length of stay in the ICU, days

Comparison of laboratory parameters between patients with AKI and those without (non-AKI) indicate higher creatinine levels in AKI patients (105 vs 81 $\mu\text{mol}/L$), lower eGFR (70.5 vs 84.1 mL/min/1.73 m², $p < 0.0001$) and higher IL-6 (9.8 (5.2; 38.1) vs 8.4 (4.3; 36.1) pg/mL, $p < 0.0001$), while hemoglobin, leukocytes, CRP, and ferritin levels showed no significant differences. AKI severity according KDIGO staging revealed 59.0% of patients had stage 1, 21.8% – stage 2, and 19.2% – stage 3. Clinical findings show that nephrotoxic medication use was sig-

nificantly more common in AKI patients (65.4% vs 32.9%, $p < 0.0001$), while mechanical ventilation rates are similar (44.9% vs 46.2%, $p = 0.854$). Despite ICU stay was longer for AKI patients (8.9 vs 6.3 days, $p = 0.012$), but overall mortality did not significantly differ (39.7% vs 42.7%, $p = 0.959$).

Most often AKI occurred on ICU admission (18 patients) and on Day 1 (20 patients), followed by a gradual decline over the next days, with a secondary increase on Day 7+ (14 patients) (Figure).

Table 3

OR and 95% CI for Risk Factors Associated with AKI

Characteristics	OR	95% CI	p-value
Male gender	0.915	[0.527–1.587]	0.752
Age groups, years			
18–44	0.847	[0.34–2.11]	0.720
45–59	0.857	[0.43–1.71]	0.660
60–74	0.634	[0.36–1.12]	0.120
75–95	2.56	[1.32–4.97]	0.048
CVD	0.62	[0.35–1.09]	0.087
DM	1.78	[0.89–3.56]	0.101
CKD	36.86	[4.78–284.1]	< 0.0001
Cancer	0.52	[0.14–1.95]	0.342
CORD	0.45	[0.09–2.18]	0.301
Nephrotoxic medications	3.89	[2.22–6.82]	< 0.0001
Mechanical ventilation	0.95	[0.54–1.67]	0.854

Notes: AKI – Acute Kidney Injury; CVD – Cardiovascular Disease; DM – Diabetes Mellitus; CKD – Chronic Kidney Disease; CORD – Chronic Obstructive Respiratory Disease; OR – Odds Ratio; CI – Confidence Interval.

Using our cohort data, we computed odds ratios (OR) with 95% confidence intervals (CI) to identify risk factors associated with AKI development in ICU-admitted patients with severe/critical COVID-19 (Table 3).

The analysis of risk factors associated with AKI revealed that patients with CKD had a markedly higher risk of developing AKI, with an OR of 36.86; 95% CI [4.78–284.1], $p < 0.0001$. Similarly, the use of nephrotoxic medications was strongly associated with AKI (OR = 3.89; 95% CI [2.22–6.82], $p < 0.0001$). Older patients aged 75–95 years also had a significantly increased risk of AKI compared to younger age groups (OR = 2.56; 95% CI [1.32–4.97], $p = 0.048$). Other factors, such as gender, CVD, DM, cancer, chronic obstructive pulmonary disease, and mechanical ventilation, did not show statistically significant associations with AKI in our study.

Although COVID-19 primarily affects the respiratory system, kidney involvement is frequently observed, ranging from mild proteinuria to severe AKI and need for RRT. The mechanism underlying AKI in COVID-19 patients is multifactorial and includes virus-mediated injury, cytokine storm, activation of the angiotensin II pathway, hypercoagulation, etc. [12].

Evidence suggests that SARS-CoV-2 directly infects the kidneys by binding to ACE2 (Angiotensin-Converting Enzyme 2) receptors, leading to renal cell damage. Studies using ACE2 staining have demonstrated that the kidneys and bladder are highly enriched with ACE2, making them particularly vulnerable to viral invasion [13]. ACE2 proteins are predominantly expressed on the proximal tubular apical membranes and, to a lesser extent, in podocytes. It is hypothesized that the virus initially infects glomerular endothelial cells through the arteriole and glomerular capillaries, subsequently spreading to podocytes and binding to receptors in the proximal tubules. This process can result in acute tubular necrosis, protein leakage into Bowman's capsule, collapsing glomerulopathy, and mitochondrial dysfunction [14].

Studies showed that, inflammatory infiltration of the renal interstitium is primarily composed of lymphocytes and plasma cells, with occasional eosinophils [6]. Activated lymphocytes migrate to kidney tissue to eliminate infected cells and release inflammatory cytokines, causing local inflammation and tissue damage. Furthermore, cytotoxic particles and proinflammatory cytokines, which are highly expressed in lymphocytes, exacerbate kidney injury [15].

Among the cytokines, IL-6 plays a central role by stimulating renal endothelial cells to release pro-inflammatory chemokines and cytokines, and we revealed its higher level among patients with AKI [16].

One of the first studies in China reporting a lower rate of AKI among 1,099 hospitalized patients, which was only found in 6 patients (0.5%) [17]. However, Yang et al. reported a 29% incidence of AKI among 52 critically ill COVID-19 patients, which was associated with the severity of pneumonia [18]. Overall, the incidence of AKI ranged from 3.5% in moderate disease patients to 42.9% in critically ill patients [19]. Our data revealed 35.3% among patients with severe and critical course of COVID-19, and most patients presented with AKI either at admission or within the first two days.

Data showed that AKI was independently associated with higher mortality [20–22], however we didn't find higher mortality in our cohort. Probably, the explanation can be high percentage of nephrotoxic drugs in our patients with AKI, that was 65.4%, especially antibiotics, which could cause additional laboratory AKI, but with good outcome in case of its discontinuation. Data also showed a link between rapid kidney function recovery and improved short-term survival [23], and only 7 patients required RRT.

We also concluded, that patients with CKD had a substantially higher risk of developing AKI. Furthermore, older patients aged 75–95 years were at a significantly increased risk of AKI compared to younger age

groups. These findings underscore the importance of closely monitoring patients with CKD, those receiving nephrotoxic medications, and elderly individuals, as they are at a heightened risk of AKI. Early identification and targeted interventions for these high-risk groups are crucial to reducing the incidence and severity of AKI, ultimately improving patient outcomes. Further research is warranted to explore additional risk factors and refine preventive strategies.

CONCLUSIONS

AKI was a common complication, with older age and pre-existing CKD identified as key risk factors. The use of nephrotoxic medications also showed a strong association with AKI development. While AKI patients had longer ICU stays, overall mortality did not differ significantly between those with and without AKI. These findings emphasize the importance of early risk assessment and careful management of nephrotoxic exposures in critically ill patients.

Information about the author

Sereda Serhii O. – Bogomolets National Medical University, Kyiv. *E-mail: anest.sereda@gmail.com*
ORCID: 0000-0001-5625-5190

Відомості про автора

Середа Сергій Олександрович – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ. *E-mail: anest.sereda@gmail.com*
ORCID: 0000-0001-5625-5190

REFERENCES

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727-33. doi: 10.1056/NEJMoa2001017.
2. World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 [Internet]. Geneva: WHO; 2020. Available from: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>.
3. Rabaan AA, Al-Ahmed SH, Haque S, Sah R, Tiwari R, Malik YS, et al. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV: A comparative overview. *Infez Med.* 2020;28(2):174-84.
4. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
5. Morishita M, Hojo M. Treatment options for patients with severe COVID-19. *Glob Health Med.* 2023;5(2):99-105. doi: 10.35772/ghm.2023.01024.
6. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol.* 2021;19(3):141-54. doi: 10.1038/s41579-020-00459-7.
7. Yang Y, Zhao Y, Zhang F, Zhang L, Li L. COVID-19 in elderly adults: clinical features, molecular mechanisms, and proposed strategies. *Aging Dis.* 2020;11(6):1481-95. doi: 10.14336/AD.2020.0903.
8. Severe Covid-19 GWAS Group; Ellinghaus D, Degenhardt F, Bujanda L, Buti M, Altillos A, et al. Genomewide Association Study of Severe Covid-19 with Respiratory Failure. *N Engl J Med.* 2020;383(16):1522-34. doi: 10.1056/NEJMoa2020283.
9. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA.* 2020;323(20):2052-59. doi: 10.1001/jama.2020.6775.
10. Gameiro J, Fonseca JA, Oliveira J, Marques F, Bernardo J, Costa C, et al. Acute kidney injury in hospitalized patients with COVID-19: A Portuguese cohort. *Nefrologia.* 2021;41(6):689-98. doi: 10.1016/j.nefro.2021.04.002.
11. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract.* 2012;120(4):179-84. doi: 10.1159/000339789.
12. Battle D, Soler MJ, Sparks MA, Hiremath S, South AM, Welling PA, et al. Acute Kidney Injury in COVID-19: Emerging Evidence of a Distinct Pathophysiology. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31(7):1380-83. doi: 10.1681/ASN.2020040419.
13. Su H, Yang M, Wan C, Yi LX, Tang F, Zhu HY, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int.* 2020;98(1):219-27. doi: 10.1016/j.kint.2020.04.003.
14. Ahmadian E, Hosseiniyan Khatibi SM, Razi SS, Abediazar S, Shoja MM, Ardalan M, et al. Covid-19 and kidney injury: Pathophysiology and molecular mechanisms. *Rev Med Virol.* 2021;31(3):e2176. doi: 10.1002/rmv.2176.
15. Sharma P, Uppal NN, Wanchoo R, Shah HH, Yang Y, Parikh R, et al. COVID-19-Associated Kidney Injury: A Case Series of Kidney Biopsy Findings. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31(9):1948-58. doi: 10.1681/ASN.2020050699.
16. Desai TR, Leeper NJ, Hynes KL, Gewertz BL. Interleukin-6 causes endothelial barrier dysfunction via the protein kinase C pathway. *J Surg Res.* 2002;104(2):118-23. doi: 10.1006/jsre.2002.6415.
17. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708-20. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
18. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.* 2020;8(5):475-81. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
19. Pei G, Zhang Z, Peng J, Liu L, Zhang C, Yu C, et al. Renal involvement and early prognosis in patients with COVID-19 pneumonia. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31(6):1157-65. doi: 10.1681/ASN.2020030276.
20. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int.* 2020;97(5):829-38. doi: 10.1016/j.kint.2020.03.005.
21. Lim JH, Park SH, Jeon Y, Cho JH, Jung HY, Choi JY, et al. Fatal Outcomes of COVID-19 in Patients with Severe Acute Kidney Injury. *J Clin Med.* 2020;9(6):1718. doi: 10.3390/jcm9061718.
22. Portolés J, Marques M, López-Sánchez P, de Valdenebro M, Muñoz E, Serrano ML, et al. Chronic kidney disease and acute kidney injury in the COVID-19 Spanish outbreak. *Nephrol Dial Transplant.* 2020;35(8):1353-61. doi: 10.1093/ndt/gfaa189.
23. Fidalgo P, Ahmed M, Meyer SR, Lien D, Weinkauff J, Kapasi A, et al. Association between transient acute kidney injury and morbidity and mortality after lung transplantation: a retrospective cohort study. *J Crit Care.* 2014;29(6):1028-34. doi: 10.1016/j.jcrc.2014.07.024.

Стаття надійшла до редакції 17.07.2025. – Дата першого рішення 04.08.2025. – Стаття подана до друку 08.09.2025